

Relative Standardabweichung: $s_{\text{rel}} = \pm \frac{s}{x} \cdot 100 = \pm 9,7 \%$

Den Herstellern der Phenothiazinderivate danken wir für die Überlassung von Untersuchungssubstanzen.

Anschrift: Prof. Dr. K. Thoma, 6 Frankfurt am Main, Georg-Voigt-Str. 16

[Ph 656]

Hans-Gerd Lennartz* und Walter Schunack

Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga, 13. Mitt.¹⁾

5(4)-Cyclisch substituierte Histamine und N^α-Methyl-histamine²⁾

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Eingegangen am 22. Dezember 1975)

Es wird die Darstellung von 5(4)-cyclisch substituierten Histaminen und N^α-Methyl-histaminen durch Cyclisierung von 1-aryl-substituierten 2-Brom-4-phthalimido-butan-1-onen mit Formamid oder Benzamidin und anschließende Hydrolyse bzw. Reduktion der Zwischenprodukte beschrieben.

C-5(4) Cyclic Substituted Histamines and N^α-Methylhistamines

The preparation of C-5(4) cyclic substituted histamines and N^α-methylhistamines by cyclisation of 1-aryl-2-bromo-4-phthalimidobutan-1-ones with formamide or benzamide, followed by hydrolysis or reduction of the intermediates, is described.

Von den verschiedenen Methylhistaminen ist das seitenkettenmethylierte N^α-Methyl-histamin an Organen mit Histamin H₂-Rezeptoren stark agonistisch wirksam. Alphin und Lin³⁾ sowie Ash und Schild⁴⁾ untersuchten die Stimulierung der Magensaftsekretion dieser Substanz und fanden eine relative Aktivität von 2,5–3,0 bzw. 0,51 bezogen auf Histamin = 1. Black et al.⁵⁾ bestimmten die relative Aktivität an den H₂-Rezeptoren des Meerschweinchenvorhofs mit etwa 0,75.

* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation H.-G. Lennartz, Mainz.

1 12. Mitt.: E. Lebenstedt und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 977 (1975).

2 Zur Terminologie: J.W. Black und C.R. Ganellin, Experientia 30, 111 (1974).

3 R. S. Alphin und T. M. Lin, Fed. Proc. 19, 192 (1960); sowie R. G. Jones in Handb. Exp. Pharmacol. Vol. XVIII/1, S. 15, Springer-Verlag, Berlin 1966.

4 A.S.F. Ash und H.O. Schild, Br. J. Pharmacol. Chemother. 27, 427 (1966).

5 J.W. Black, W.A.M. Duncan, G.J. Durant, Ch.R. Ganellin und E.M. Parsons, Nature (London) 236, 385 (1972).

Von den kernmethylierten Histaminen wirkt nur 5(4)-Methylhistamin selektiv H_2 -Rezeptor stimulierend⁵⁾. Nach Durant et al.⁶⁾ sind auch 5(4)-Äthyl-histamin und verwandte N^α -methylierte Derivate H_2 -spezifisch wirksam. Um zu überprüfen, ob an C-5(4) und N^α -substituierte Histamine generell H_2 -agonistische Aktivität besitzen, wurden zunächst folgende 5(4)-aromatisch oder -alicyclisch substituierte Histamine sowie 5(4)-aromatisch substituierte N^α -Methyl-histamine dargestellt:

Tab. 1: Dargestellte 5(4)-cyclisch substituierte Histamine und N^α -Methyl-histamine.

	R ¹	R ²	R ³
4a	H		H
4b	H		H
4c	H		H
4d			H
4e	H		H
5a	H		H
5b	H		H
5d			H
7a	H		CH ₃
7b	H		CH ₃
7c	H		CH ₃

Ausgehend von 1-arylsubstituierten 4-Phthalimido-butan-1-onen **1**^{7,8)}, die aus dem entsprechenden Säurechlorid durch *Friedel-Crafts* Acylierung darstellbar sind, wurden die für die Cyclisierung erforderlichen 1-arylsubstituierten 2-Brom-4-phthal-

6 G.J. Durant, J.C. Emmet, Ch.R. Ganellin und A.M. Roe, Brit. Pat. 1.341.375 (1973); ref.: C.A. 80, P 95957 f (1974).

7 S. Gabriel und J. Colman, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 513 (1908).

8 A.B.A. Janson und K.E.V. Spencer, US-Pat. 3.308.135; ref.: C.A. 67, P 90555 v (1967); sowie J. Wyeth and Brother Ltd., Brit. Pat. 1.045.244; ref.: C.A. 66, P 2395 n (1967).

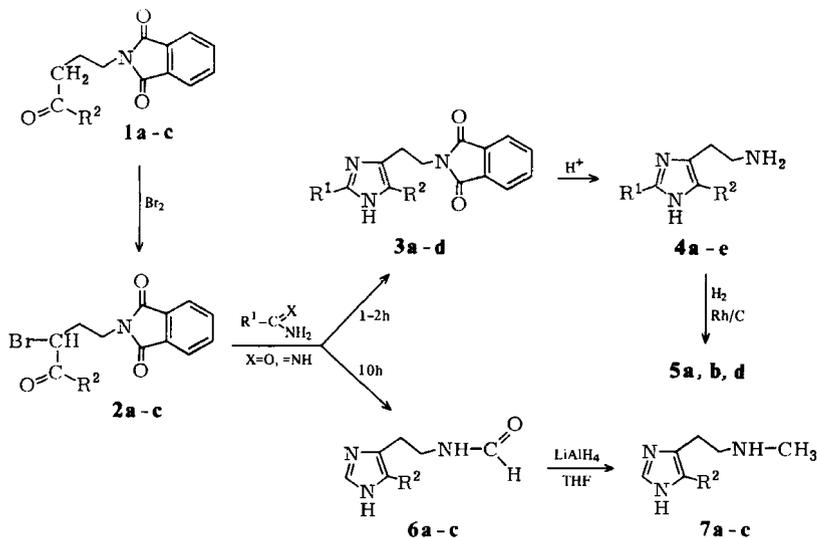
imido-butan-1-one **2** durch Bromierung in Chloroform/Eisessig erhalten. Diese lassen sich durch Umsetzung mit Formamid nach *Bredereck*⁹⁾ in die 5(4)-substituierten 4(5)-(2-Phthalimido-äthyl)-imidazole **3** überführen, wenn die Reaktionszeit 2 h nicht überschreitet.

Ist eine zusätzliche cyclische Substitution am C-2 des Imidazols erwünscht, kann **2** mit einem aromatisch substituierten Amidin nach *Kunckel*¹⁰⁾ und *Kempter et al.*¹¹⁾ cyclisiert werden.

Durch Hydrolyse von **3** sind die 5(4)-aromatisch substituierten Histamine **4** erhältlich. Sie lassen sich durch Hydrierung mit Rhodium 5 % auf Aktivkohle mit guten Ausbeuten in die 5(4)-alicyclisch substituierten Histamine **5** überführen.

Während bisher N^α -Methyl-histamin¹²⁾ aus Imidazol-4-äthanol und 5(4), N^α -Dimethyl-histamin⁶⁾ aus 5(4)-Methyl-histamin in mehreren Reaktionsschritten aufgebaut wurden, erwiesen sich die N^α -methylierten 5(4)-substituierten Histamine **7** durch Variation der Bedingungen beim Imidazolringschluß als gut zugänglich.

Wird die Reaktionszeit bei der Cyclisierung von **2** mit Formamid unter Wasserzusatz auf 10 h erhöht, so erhält man durch Umamidierung die 5(4)-substituierten 4(5)-(2-Formylamino-äthyl)-imidazole **6**, die sich durch Reduktion mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran in guten Ausbeuten direkt in die N^α -methylierten 5(4)-substituierten Histamine **7** überführen lassen. Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der dargestellten Histamine wird an anderer Stelle berichtet.



9 H. Bredereck und G. Theilig, Chem. Ber. 86, 88 (1953).

10 F. Kunckel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 637 (1901).

11 G. Kempter, J. Spindler, H.-J. Fiebig und G. Sarodnick, J. Prakt. Chem. 313, 977 (1971).

12 B. Garforth und F. L. Pyman, J. Chem. Soc. 1935, 489.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln sowie der Fa. Ludwig Heumann u. Co., Nürnberg, für die großzügige Unterstützung durch Gewährung einer Sachspende.

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorrigiert); Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli*. Elementaranalysen: Mikroanalytische Laboratorien der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

2-Brom-1-(*p*-methoxyphenyl)-4-phthalimido-butan-1-on (2c)

6,68 g 1-(*p*-Methoxyphenyl)-4-phthalimido-butan-1-on (**1c**)⁸⁾ wurden in 30 ml Chloroform, 12 ml Eisessig und 0,4 ml 40proz. HBr in Eisessig langsam tropfenweise mit der äquimol. Menge Brom versetzt. Nach dem Eingießen in Eiswasser und Waschen der organischen Phase mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung und Wasser wurde die organische Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Äthanol. Schmp. 136,5° (Äthanol); Ausb.: 89 % d. Th. C₁₉H₁₆BrNO₄ (402,2) Ber.: C 56,73 H 4,01 N 3,48; Gef.: C 56,83 H 4,14 N 3,34.

Analog wurden dargestellt **2a**,⁶⁾ aus **1a**⁷⁾ und **1b**⁸⁾.

5(4)-Phenyl-4(5)-(2-phthalimido-äthyl)-imidazol (3a)

11,6 g **2a**⁶⁾ wurden mit 40 g frisch dest. Formamid 1 h auf 160–175° erhitzt und in 250 ml siedende 2N HCl eingegossen. Nach dem Erkalten und Abtrennen unpolarer Verunreinigungen mit Äther schied sich aus der wäßrigen Lösung beim Stehen in der Kälte Kristalle ab. Schmp. von **3a** · HCl · H₂O 279–282° (Zers.) (1N HCl); Ausb.: 36 % d. Th. C₁₉H₁₅N₃O₂ · HCl · H₂O (371,8) Ber.: C 61,38 H 4,88 N 11,30; Gef.: C 61,65 H 4,94 N 11,31.

Analog wurde **3b**⁶⁾ dargestellt.

5(4)-(p-Methoxyphenyl)-4(5)-(2-phthalimido-äthyl)-imidazol (3c)

37,65 g **2c** wurden mit 200 ml Formamid 2 h auf 160–175° erhitzt. Nach dem Filtrieren der erkalteten Mischung, Verdünnen des Filtrats mit Wasser und Abtrennen unpolarer Verunreinigungen mit Äther wurde die wäßrige Lösung mit 25proz. NH₃ alkalisiert, **3c** mit Chloroform extrahiert und die organische Lösung mit Äther verdünnt. Rekrist. der Fällung aus Chloroform/Äther lieferte **3c** in farblosen Blättchen vom Schmp. 202–203°; Ausb.: 43 % d. Th. C₂₀H₁₇N₃O₃ (347,4) Ber.: C 69,15 H 4,93 N 12,10; Gef.: C 68,78 H 4,94 N 12,25.

2,5(4)-Diphenyl-4(5)-(2-phthalimido-äthyl)-imidazol (3d)⁶⁾

Eine Lösung von Benzamidin in Chloroform wurde mit einer 20proz. Lösung von 19,2 g **2a** in Chloroform 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Waschen mit Wasser wurde das Lösungsmittel i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in heißem Äthanol aufgenommen und mit der dreifachen Menge siedendem Benzol verdünnt. Langsam wurde siedende verd. Salzsäure zugegeben. Aus der warmen Lösung schied sich **3d** · HCl · H₂O in farblosen Kristallen ab, die mit Aceton gewaschen wurden. Schmp. von **3d** · HCl · H₂O 168–174° (verd. Salzsäure); Ausb.: 49 % d. Th.

4(5)-(2-Aminoäthyl)-5(4)-(p-methoxyphenyl)-imidazol (4c)

7,7 g **3c** wurden in 300 ml 5N HCl und 75 ml Eisessig 30 h unter leichtem Rückfluß erhitzt, der Ansatz mit Kalilauge alkalisiert und **4c** mit *n*-Butanol extrahiert. Nach Eindampfen i. Vak. zur

Trockne wurde der Rückstand in wenig absol. Äthanol aufgenommen und nach Ätherzusatz durch Filtration von ausgefallenen Salzen befreit. Der Lösung wurde 0,5 N HCl im Überschuß zugesetzt und die wäßrige Phase nach Erwärmen mit Aktivkohle und Filtration i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit warmem Eisessig und Äther gewaschen. **4c** · 2HCl kristallisierte aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 297–299° (Zers.); Ausb.: 42 % d. Th. $C_{12}H_{15}N_3O \cdot 2HCl$ (290,2) Ber.: C 49,67 H 5,90 N 14,48; Gef.: C 49,91 H 5,85 N 14,52.

Analog wurden dargestellt **4a,b,d**⁶⁾. Bei **4d** wurde die Reaktionszeit auf 48 h verlängert; als Extraktionsmittel diente Äthylacetat; Kristallisation aus siedender 5N HCl und Äthanol/Äthylacetat.

4(5)-(2-Aminoäthyl)-5(4)-(p-hydroxyphenyl)-imidazol (4e)

8,16 g **3c** wurden in 500 ml 48proz. HBr 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von ausgefallener Phthalsäure abfiltriert, mit Aktivkohle erhitzt und nach dem Filtrieren i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in siedendem Eisessig suspendiert und nach dem Erkalten abfiltriert. Kristallisation aus Methanol/Äthylacetat lieferte **4e** · 2HBr in farblosen Nadeln vom Schmp. 307–308° (Zers.); Ausb.: 65 % d. Th. $C_{11}H_{13}N_3O \cdot 2HBr$ (365,1) Ber.: C 36,19 H 4,14 N 11,51; Gef.: C 36,30 H 4,14 N 11,17.

4(5)-(2-Aminoäthyl)-5(4)-(p-methyl-cyclohexyl)-imidazol (5b)

0,9 g **4b** · 2HCl wurden in 20 ml 0,5N HCl mit 0,3 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle bei 30 at H₂ und Raumtemp. 50 h hydriert. Nach Einengen des Filtrats wurde restliches Wasser durch azeotrope Destillation mit Äthanol/Benzol vertrieben und der stark hygroskopische Rückstand zur Trockne eingedampft. Schmp. von **5b** · 2HCl 162–169° (Zers.); Ausb.: 44 % d. Th.; Schmp. von **5b** · 2Pikrinsäure · 2H₂O 98,5–101° (Wasser). $C_{12}H_{21}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7 \cdot 2H_2O$ (701,6) Ber.: C 41,09 H 4,45 N 17,97; Gef.: C 41,37 H 4,45 N 17,68.

4(5)-(2-Aminoäthyl)-2,5(4)-dicyclohexyl-imidazol (5d)

2,0 g **4d** · 2HCl wurden mit 0,6 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle analog **5b** umgesetzt. Hydrierzeit 24 h. Schmp. von **5d** · 2HCl 198–205° (absol. Äthanol); Ausb.: 65 % d. Th.; Schmp. von **5d** · 2Pikrinsäure · H₂O 107–110° (HCl/H₂O). $C_{17}H_{29}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7 \cdot H_2O$ (751,7) Ber.: C 46,34 H 4,96 N 16,77; Gef.: C 46,17 H 4,82 N 16,57.

5a⁶⁾ wurde analog **5b** unter Normaldruck dargestellt; Schmp. von **5a** · 2Pikrinsäure 137–140° (Wasser); Ausb.: 71 % d. Th.

4(5)-(2-Formylamino-äthyl)-5(4)-phenyl-imidazol (6a)

32,5 g **2a** wurden in 120 g frisch dest. Formamid und 5 ml Wasser bei 170° 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wurde von ausgefallenem Phthalimid abfiltriert. Die wäßrige Lösung wurde mehrfach mit Chloroform extrahiert und bei 100° i. Vak. zur Trockne eingedampft. Kristallisation des Rückstands aus absol. Äthanol/Aceton, dann aus Methanol/Äthylacetat lieferte **6a** · HBr in farblosen Nadeln vom Schmp. 174–175°. Schmp. von **6a** 168–169° (Aceton); Ausb.: 43 % d. Th. $C_{12}H_{13}N_3O \cdot HBr$ (296,2) Ber.: C 48,66 H 4,76 N 14,19; Gef.: C 48,67 H 4,78 N 14,50.

4(5)-(2-Formylamino-äthyl)-5(4)-(p-tolyl)-imidazol (6b)

23 g **2b** wurden mit 180 ml Formamid und 10 ml Wasser analog **6a** umgesetzt. Kristallisation des Rückstands aus wenig absol. Äthanol in der Kälte, dann aus Äthanol/Äthylacetat/Äther lieferte **6b** · HBr in farblosen Blättchen vom Schmp. 209–211° (Zers.); Ausb.: 48 % d. Th. $C_{13}H_{15}N_3O \cdot HBr$ (310,2) Ber.: C 50,34 H 5,20 N 13,55; Gef.: C 50,59 H 5,30 N 13,66.

4(5)-(2-Formylamino-äthyl)-5(4)-(p-methoxyphenyl)-imidazol (6c)

27,5 g **2c** wurden in 200 ml Formamid und 5 ml Wasser analog **6a** ungesetzt. Nach dem Verdünnen der erkalteten Mischung mit Wasser und Filtration wurde das Filtrat mit Chloroform und Äthylacetat extrahiert. Bei 100° wurde die wäßrige Phase i. Vak. zur Trockne eingedampft, mit Wasser aufgenommen und mit NH₃ auf pH 9 eingestellt. **6c** wurde mit Chloroform/Butanol extrahiert, die vereinigten Extrakte nach dem Waschen mit Wasser i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig absol. Äthanol aufgenommen und mit einem geringen Überschuß HCl-gesättigtem absol. Äthanol versetzt. Beim Stehen in der Kälte kristallisierte **6c** · HCl; Schmp. von **6c** · HCl 178–180° (Zers.); Ausb.: 28 % d. Th.; Schmp. von **6c** 129–130° (Äthanol/Äther). C₁₃H₁₅N₃O₂ (245,3) Ber.: C 63,66 H 6,16 N 17,13; Gef.: C 63,57 H 6,35 N 17,20.

4(5)-(2-Methylamino-äthyl)-5(4)-phenyl-imidazol (7a)

8,4 g **6a** · HBr wurden portionsweise in eine Suspension von 5,4 g Lithiumalanat in trockenem Tetrahydrofuran eingetragen. Nach 3 h Erhitzen unter Rückfluß wurde die Mischung mit feuchtem Äther und Wasser zersetzt. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung i. Vak. eingengt, mit Wasser verdünnt und mit n-Butanol extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nach dem Einengen i. Vak. zur Trockne mit absol. Äthanol und Äther aufgenommen und durch Filtrieren von ausgefallenen Salzen befreit. Das Filtrat wurde nach dem Vertreiben des Äthanol mit 1N HCl verdünnt, mit Äthylacetat/Äther gewaschen und i. Vak. zur Trockne eingengt. Kristallisation des Rückstands aus Eisessig/Äthylacetat, dann aus absol. Äthanol lieferte **7a** · 2HCl in farblosen Kristallen vom Schmp. 243–244°; Ausb.: 50 % d. Th. C₁₂H₁₅N₃ · 2HCl (274,2) Ber.: C 52,56 H 6,25 N 15,32; Gef.: C 52,66 H 5,95 N 15,15.

4(5)-(2-Methylamino-äthyl)-5(4)-(p-tolyl)-imidazol (7b)

7,8 g **6b** · HBr wurden mit 3,4 g Lithiumalanat analog **7a** umgesetzt. Schmp. von **7b** · 2HCl · H₂O 277–279° (Zers.) (farblose Nadeln aus Methanol/Äthylacetat); Ausb.: 75 % d. Th. C₁₃H₁₇N₃ · 2HCl · H₂O (306,2) Ber.: C 50,98 H 6,91 N 13,72; Gef.: C 50,78 H 6,90 N 13,75.

4(5)-(2-Methylamino-äthyl)-5(4)-(p-methoxyphenyl)-imidazol (7c)

4,93 g **6c** · HCl wurden mit 3,3 g Lithiumalanat analog **7a** umgesetzt. Der feste Rückstand nach dem Vertreiben der 1N HCl i. Vak. wurde mit Äthanol/Aceton gewaschen und mit Methanol/Chloroform (4+7) sc über bas. Al₂O₃ gereinigt. Dem Eluat wurde ein geringer Überschuß HCl-gesättigtes Äthanol zugegeben und die Lösung i. Vak. eingengt. Rekrst. der Fällung aus absol. Äthanol lieferte **7c** · 2HCl in Nadeln vom Schmp. 244–246°; Ausb.: 36 % d. Th. C₁₃H₁₇N₃O · 2HCl Ber.: C 51,32 H 6,30 N 13,81; Gef.: C 50,95 H 6,48 N 14,21.