

P. Dziuron*) und W. Schunack

2-Substituierte Histamine

3. Mitt. über Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanalog¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Eingegangen am 24. Februar 1973).

Es wurden verschiedene 2-substituierte Histaminderivate aus den entsprechenden 2-substituierten Imidazol-4-carbinolen²⁾ dargestellt und am isolierten Ileum des Meerschweinchens auf ihre histaminartige Wirkung untersucht.

2-Substituted Histamines

Some 2-substituted derivatives of histamine were synthesized from 2-substituted imidazole-4-carbinols²⁾. The histamine- or antihistamine - like activity of the resulting compounds was tested on isolated guinea pig ileum.

Das älteste Verfahren zur Darstellung 2-substituierter Histamine auf direktem Weg stammt von van der Merve³⁾. Hierbei wird, ausgehend von Histamin nach Ringöffnung mit Benzoylchlorid/Natronlauge⁴⁾ und Recyclisierung mit dem betreffenden Säureanhydrid, der Substituent direkt in 2-Stellung des Imidazols eingeführt. Die Anwendungsbreite der Synthese ist von der Reaktionsfähigkeit des Säureanhydrids her begrenzt und eignet sich nicht zur Einführung größerer Reste in 2-Stellung des Imidazols.

Indirekt lassen sich Histaminderivate aus den entsprechenden 2-substituierten Imidazol-4-alkoholen darstellen. Diese sind aus Aldehyden und 1,3-Dihydroxyacetone⁵⁾ oder 1,4-Dihydroxybutan-2-on⁶⁾ zugänglich und können nach⁶⁾ oder analog⁷⁾ in die Histamine überführt werden. Auch hier scheitert die allgemeine Anwendbarkeit der Synthese an der Reaktionsträgheit bzw. Zugänglichkeit der benötigten Aldehyde.

* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation P. Dziuron.

1 2. Mitt.: W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 46 (1974).

2 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 306, 347 (1973).

3 P. van der Merve, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 177, 301 (1928).

4 A. Windaus und W. Langenbeck, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 3706 (1922).

5 R. Weidenhagen und R. Herrmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1953 (1935).

6 C. F. Huebner, J. Amer. chem. Soc. 73, 4667 (1951).

7 F. Pyman, J. chem. Soc. (London) 1911, 668.

Dagegen lassen sich Imidazol-4-alkohole (**3**) aus Iminoestern (**1**) und 1,3-Dihydroxyacetone (**2**) bei Reaktion in flüssigem Ammoniak unter Druck²⁾ in guten Ausbeuten herstellen. Zum Aufbau der Histamin-Seitenkette wurden **3** mit Thionylchlorid analog⁸⁾ in die entsprechenden 4-Chlormethyl-imidazole (**4**) überführt, die nach⁷⁾ nur mit sehr geringer Ausbeute in die 2-substituierten 4-Cyanomethyl-imidazole (**5**) bzw. Histamine (**6**) überführt werden konnten. Dagegen ließen sich die Nitrile in Dimethylsulfoxid⁹⁾ als Lösungsmittel mit sehr guten Ausbeuten darstellen. Die Amine (**6**) konnten durch Hydrierung mit Raney-Nickel in flüssigem Ammoniak¹⁰⁾ in guten Ausbeuten erhalten werden. Die Hydrierung der im Substituenten befindlichen Aromaten wurde mit Rhodium/Kohle unter Druck durchgeführt.

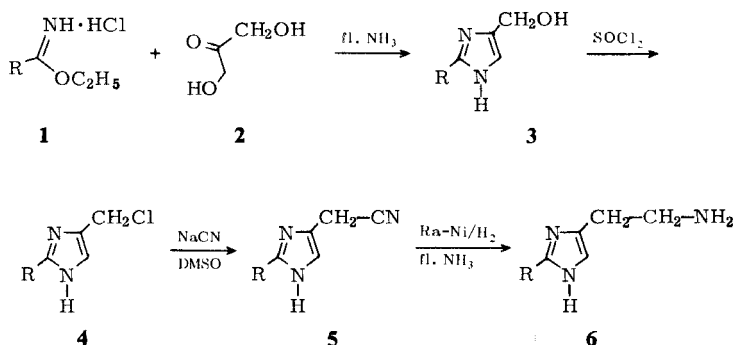


Tabelle 1: Dargestellte 2-substituierte Histamine

R	R
6a C ₆ H ₅ -	6f C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -
6b C ₆ H ₁₁ -	6h p-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -
6c p-C ₆ H ₄ -CH ₃	6i C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -
6d p-C ₆ H ₁₀ -CH ₃	6k C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -CH ₂ -
6e C ₆ H ₅ -CH ₂ -	6l (C ₆ H ₅) ₂ CH-

Die 2-substituierten Histamine wurden am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens auf histaminartige bzw. antihistaminische Wirksamkeit untersucht. Zur Methodik vergl. ¹¹⁾.

8 R. G. Jones und Mc. Laughlin, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2444 (1949).

9 L. Friedmann und H. Shechter, J. org. Chemistry **25**, 877 (1960).

10 J. C. Robinson jr. und H. R. Synder, Org. Syntheses **82**, 2386 (1960).

11 1. Mitt.: W. Schunack, Arch. **306**, 934 (1973).

Dabei erwiesen sich mit Ausnahme von **6l**, das keine Wirkaktivität besitzt, sämtliche Substanzen als partielle Agonisten, deren relative "intrinsic activity" (α^E) kleiner ist als die der Bezugssubstanz Histamin, die relativ gleich 1 (α^E des Histamins = 1) gesetzt wurde.

Von den aromatisch substituierten Derivaten besitzen **6a**, **6e** und **6i** eine intrinsic activity von $\alpha^E = 0,8 - 0,9$. Der Befund für **6a** steht in Einklang mit den Ergebnissen von Huebner⁶⁾. **6c** und **6h** besitzen dagegen nur eine α^E von 0,4.

Werden die aromatischen Substituenten in 2-Stellung des Imidazols hydriert, geht die Wirkaktivität fast vollständig verloren. Die i. a. von **6b**, **6d**, **6f** und **6k** beträgt $\alpha^E = 0,1 - 0,2$.

Einführung zweier Ringe in den Substituenten, wie bei **6l** verwirklicht, bedeutet völligen Verlust der Wirkaktivität.

Über die vollständigen pharmakologischen Untersuchungsergebnisse wird an anderer Stelle berichtet.

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Org.-chem. Institutes der Johannes Gutenberg-Univ. Mainz.

2-Phenyl-4-chlormethyl-imidazol (**4a**)

10,0 g 2-Phenyl-4-hydroxymethyl-imidazol (**3a**)²⁾ wurden unter Rühren und Eiskühlung zu 35 ml Thionylchlorid gegeben, 15 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend i. Vak. eingengt. Nach Zugabe von absol. Benzol kristallisierte **4a** als Hydrochlorid. Schmp. von **4a** · HCl 160° (Isopropanol/Äther), Ausb.: 99 % d. Th.

$C_{10}H_9ClN_2 \cdot HCl$ (229,1)	Ber.: C 52,42	H 4,40	N 12,23
	Gef.: C 51,95	H 4,52	N 11,94

2-Phenyl-4-cyanomethyl-imidazol (**5a**)

13,0 g **4a** · HCl wurden in 40 ml absol. Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren während 45 Min. zu einer Suspension aus 5,4 g Natriumcyanid in 25 ml Dimethylsulfoxid getropft. Nach weiteren 90 Min. wurde das Reaktionsgemisch in 500 ml 3 proz. NaHCO₃-Lösung gegossen und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus den vereinigten und getrockneten Phasen wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der verbliebene feste Rückstand aus Benzol kristallisiert. Ausb.: 74 % d. Th. Eine Lösung von **5a** in Dioxan versetzte man tropfenweise mit HCl-gesättigtem Dioxan bis kein Niederschlag mehr entstand. Zers. von **5a** · HCl oberhalb 236° (Äthanol/Äther).

$C_{11}H_9N_3 \cdot HCl$ (219,7)	Ber.: C 60,14	H 4,59	N 19,13
	Gef.: C 60,44	H 4,84	N 19,13

2-Phenyl-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (**6a**)³⁾

5,0 g **5a** wurden in 50 ml flüssigem Ammoniak mit Raney-Nickel als Katalysator (aus 5,0 g Legierung frisch hergestellt) im Rührautoklav bei 25 at H₂ und Raumtemperatur 15 Std. hy-

driert. Nach Verdampfen des Ammoniaks und Aufnahme des Rückstandes in Äthanol sowie Zugabe von HCl-gesättigtem Äthanol kristallisierte **6a** · 2HCl, das sich oberhalb 240° (240°³⁾) (Methanol/Tetrahydrofuran) zersetzte.

$C_{11}H_{13}N_3 \cdot 2HCl$ (260,2)	Ber.: C 50,78	H 5,81	N 16,15
	Gef.: C 50,66	H 5,96	N 16,13

2-Cyclohexyl-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (**6b**)

2,0 g **6a** · 2HCl wurden in 30 ml 5 proz. Salzsäure gelöst und mit 0,4 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle im Rührautoklav bei 25 at H₂ und Raumtemperatur 15 Std. hydriert. Nach Filtration wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft.

Zers. von **6b** · 2HCl oberhalb 275° (Isopropanol/Tetrahydrofuran). Ausb.: 88 % d. Th.

$C_{11}H_{19}N_3 \cdot 2 HCl$ (266,2)	Ber.: C 49,63	H 7,95	N 15,78
	Gef.: C 49,70	H 8,15	N 15,62

2-Cyclohexyl-4-chlormethyl-imidazol (**4b**)

6,2 g 2-Cyclohexyl-4-hydroxymethyl-imidazol (**3b**)²⁾ wurden analog **4a** umgesetzt. Nach Aufarbeitung verblieb ein hellgelbes Öl. Ausb.: 98 % d. Th.

2-Cyclohexyl-4-cyanomethyl-imidazol (**5b**)

8,1 g **4b** wurden analog **5a** umgesetzt. Reinigung der gelb-braunen Kristalle durch Filtration der methanolischen Lösung über Kohle. Ausb.: 66 % d. Th. Eine Lösung von **5b** in Dioxan versetzt man tropfenweise mit HCl-gesättigtem Dioxan bis kein Niederschlag mehr entstand. Zers. von **5b** · HCl oberhalb 155° (Äthanol/Äther).

$C_{11}H_{15}N_3 \cdot HCl$ (225,7)	Ber.: C 58,52	H 7,15	N 18,62
	Gef.: C 58,36	H 7,15	N 18,47

2-Cyclohexyl-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (**6b**)

3,0 g **5b** wurden analog **6a** umgesetzt. Ausb.: 68 % d. Th. Schmp. und IR-Spektrum identisch mit der aus **6a** dargestellten Substanz.

2-(4-Tolyl)-4-chlormethyl-imidazol (**4c**)

9,0 g 2-(4-Tolyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (**3c**)²⁾ wurden analog **4a** umgesetzt. Reinigung durch Filtration der äthanol. Lösung über Kohle. Zers.-P. von **4c** · HCl 218° (Äthanol/Äther). Ausb.: 95 % d. Th.

$C_{11}H_{11}ClN_2 \cdot HCl$ (243,1)	Ber.: C 54,34	H 4,98	N 11,52
	Gef.: C 53,94	H 4,83	N 11,84

2-(4-Tolyl)-4-cyanomethyl-imidazol (**5c**)

10,5 g **4c** · HCl wurden analog **5a** umgesetzt. Der verbliebene Rückstand wurde aus Methanol/Benzol kristallisiert. Ausb.: 70 % d. Th. Schmp. von **5c** · HCl 183° (Äthanol/Äther).

$C_{12}H_{11}N_3 \cdot HCl$ (233,7)	Ber.: C 61,67	H 4,74	N 17,98
	Gef.: C 61,42	H 4,86	N 17,69

2-(4-Tolyl)-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (6c)

5,2 g **5c** wurden analog **6a** umgesetzt. Zers. von **6c** · 2HCl oberhalb 250° (Methanol/Tetrahydrofuran). Ausb.: 60 % d. Th.

$C_{12}H_{15}N_3 \cdot 2HCl$ (274,2)	Ber.: C 52,57	H 6,25	N 15,33
	Gef.: C 52,85	H 6,33	N 15,27

2-(4-Methylcyclohexyl)-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (6d)

2,0 g **6c** · 2HCl wurden analog **6b** umgesetzt. Zers. von **6d** · 2HCl oberhalb 237° (Äthanol/Tetrahydrofuran). Ausb.: 73 % d. Th.

$C_{12}H_{21}N_3 \cdot 2HCl$ (280,2)	Ber.: C 51,43	H 8,27	N 14,99
	Gef.: C 51,68	H 8,39	N 14,83

2-Benzyl-4-chlormethyl-imidazol (4e)

4,0 g 2-Benzyl-4-hydroxymethyl-imidazol (**3e**)²⁾ wurden analog **4a** umgesetzt. Schmp. von **4e** · HCl 147° (Äthanol/Äther). Ausb.: 90 % d. Th.

$C_{11}H_{11}ClN_2 \cdot HCl$ (243,1)	Ber.: C 54,34	H 4,98	N 11,52
	Gef.: C 54,13	H 5,01	N 11,39

2-Benzyl-4-cyanomethyl-imidazol (5e)

5,8 g **4e** · HCl wurden analog **5a** umgesetzt. Ausb.: 96 % d. Th. Zers.-P. von **5e** · HCl 184° (Äthanol/Äther).

$C_{12}H_{11}N_3 \cdot HCl$ (233,7)	Ber.: C 61,67	H 5,18	N 17,98
	Gef.: C 61,62	H 5,28	N 17,76

2-Benzyl-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (6e)

3,1 g **5e** wurden analog **6a** umgesetzt. Zers. von **6e** · 2HCl oberhalb 236° (Äthanol/Tetrahydrofuran) Ausb.: 74 % d. Th.

$C_{12}H_{15}N_3 \cdot 2HCl$ (274,2)	Ber.: C 52,57	H 6,25	N 15,33
	Gef.: C 52,68	H 6,38	N 15,28

2-Cyclohexylmethyl-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (6f)

2,0 g **6e** · 2HCl wurden in 30 ml 5 proz. Salzsäure gelöst und mit 0,4 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle als Katalysator bei 0,1 at H₂ und Raumtemperatur bis zur Sättigung hydriert. Aufarbeitung analog **6b**. Zers. von **6f** · 2HCl oberhalb 213° (Äthanol/Tetrahydrofuran). Ausb. 53 % d. Th.

$C_{12}H_{21}N_3 \cdot 2HCl$ (280,2)	Ber.: C 51,43	H 8,27	N 14,99
	Gef.: C 51,58	H 8,36	N 15,03

2-(4-Chlorbenzyl)-4-chlormethyl-imidazol (4h)

10,0 g 2-(4-Chlorbenzyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (**3h**)²⁾ wurden analog **4a** umgesetzt. Schmp. von **4h** · HCl 154° (Isopropanol/Äther). Ausb.: 90 % d. Th.

$C_{11}H_{10}Cl_2N_2 \cdot HCl$ (277,6)	Ber.: C 47,59	H 3,99	N 10,09
	Gef.: C 47,85	H 4,16	N 9,85

2-(4-Chlorbenzyl)-4-cyanomethyl-imidazol (5h)

11,0 g **4h** · HCl wurden analog **5a** umgesetzt. Ausb.: 73 % d. Th. Zers.-P. von **5h** · HCl 205° (Äthanol/Äther).

$C_{12}H_{10}ClN_3 \cdot HCl$ (268,1)	Ber.: C 53,75	H 4,14	N 15,67
	Gef.: C 53,88	H 4,08	N 15,83

2-(4-Chlorbenzyl)-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (6h)

8,4 g **5h** wurden analog **6a** umgesetzt. Zers. von **6h** · 2HCl oberhalb 230°. Ausb.: 58 % d. Th.

$C_{12}H_{14}ClN_3 \cdot 2HCl$ (308,6)	Ber.: C 46,70	H 5,23	N 13,61
	Gef.: C 46,50	H 5,30	N 13,84

Die Hydrierung von **6h** ergab **6f**.

2-(2-Phenyläthyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (3i)

21,3 g 2-Phenylpropioniminoäthylester-HCl¹²⁾ und 9,0 g 1,3-Dihydroxyaceton wurden gemischt, in 100 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und im Rührautoklaven 4 Std. bei 60° erwärmt. Nach Verdampfen des Ammoniaks verblieb ein gelb-brauner, fester Rückstand, der in 50 ml Wasser suspendiert wurde. Den Rückstand filtrierte man nach Waschen mit Wasser und wenig Aceton in methanol. Lösung über Kohle. Aus dieser Lösung schieden sich bei Zugabe von Wasser farblose Kristalle ab. Schmp. von **3i** 122° (Methanol/Wasser). Ausb.: 69 % d. Th.

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202,3)	Ber.: C 71,26	H 6,97	N 13,85
	Gef.: C 71,55	H 6,55	N 13,56

2-(2-Phenyläthyl)-4-chlormethyl-imidazol (4i)

9,5 g **3i** wurden analog **4a** umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurden 10,0 g eines hell-gelben Öls erhalten. Ausb.: 97 % d. Th.

2-(2-Phenyläthyl)-4-cyanomethyl-imidazol (5i)

10,0 g **4i** · HCl ergaben analog **5a** 8,0 g **5i**. Ausb.: 84 % d. Th.

2-(2-Phenyläthyl)-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (6i)

7,3 g **5i** wurden analog **6a** umgesetzt. Zers. von **6i** · 2HCl oberhalb 230° (Methanol/Tetrahydrofuran). Ausb.: 35 % d. Th.

$C_{13}H_{17}N_3 \cdot 2HCl$ (288,2)	Ber.: C 54,17	H 6,64	N 14,58
	Gef.: C 53,98	H 6,67	N 14,87

2-(2-Cyclohexyläthyl)-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (6k)

1,5 g **6i** · 2HCl wurden analog **6b** umgesetzt. Zers. von **6i** · 2HCl oberhalb 270° (Äthanol/Tetrahydrofuran). Ausb.: 85 % d. Th.

$C_{13}H_{23}N_3 \cdot 2HCl$ (294,3)	Ber.: C 53,06	H 8,56	N 14,28
	Gef.: C 53,01	H 8,34	N 14,18

¹² J. R. Clemon und E. Walton, J. chem. Soc. (London) 1928, 728.

2-(1,1-Diphenylmethyl)-4-chlormethyl-imidazol (4I)

9,0 g 2-(1,1-Diphenylmethyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (3I)²⁾ wurden analog 4a umgesetzt. Schmp. von 4I · HCl 170° (Äthanol/Äther). Ausb.: 77 % d. Th.

C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ · HCl (319,2)	Ber.: C 63,96	H 5,05	N 8,77
	Gef.: C 63,62	H 5,28	N 8,71

2-(1,1-Diphenylmethyl)-4-cyanomethyl-imidazol (5I)

8,3 g 4I · HCl wurden analog 5a umgesetzt. Schmp. von 5I 171° (Methanol/Wasser). Ausb.: 97 % d. Th.

C ₁₈ H ₁₅ N ₃ (273,3)	Ber.: C 79,09	H 5,53	N 15,38
	Gef.: C 78,90	H 5,40	N 15,13

2-(1,1-Diphenylmethyl)-4-(2-aminoäthyl)-imidazol (6I)

6,9 g 5I wurden analog 6a umgesetzt. Zers. von 6I · 2HCl oberhalb 205° (Methanol/Tetrahydrofuran). Ausb.: 43 % d. Th.

C ₁₈ H ₁₉ N ₃ · 2 HCl (350,3)	Ber.: C 61,72	H 6,04	N 12,00
	Gef.: C 61,58	H 6,09	N 11,86

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, 65 Mainz, Saarstr. 21

[Ph 294]

A. Kreutzberger*) und R. Schücker

Hexahydro-benzo[e]-as-triazine**18. Mitt. Kondensationen mit Hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diamidin¹⁾**

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Eingegangen am 26. Februar 1973)

Im Gegensatz zu der bei der Reaktion mit Benzoinen beobachteten Kondensation der Amidin-gruppierungen des Azodicarbonsäure-diamidins (1) erfolgt bei der Umsetzung von 1 mit cyclischen β-Dicarbonylverbindungen (2) primär Anlagerung an die N = N-Doppelbindung von 1. Unter Durchlaufen der Intermediärstufe 3 bilden sich durch Kondensation die Hexahydro-benzo[e]-as-triazine (4).

Hexahydro-benzo[e]-as-triazines

In contrast to the condensation of the amidine groupings of azodicarboxylic acid diamidine (1) in the reaction with benzoin, interaction of 1 with cyclic β-dicarbonyl compounds (2) involves primarily addition to the N = N double bond of 1. The reaction proceeds via the intermediary stage 3 to form by condensation the hexahydrobenzo[e]-as-triazines (4).

*) Als Teil eines Referats vorgetragen auf der Tagung der Fachgruppe „Medizinische Chemie“ der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Bad Nauheim, November 1972

1 17. Mitt.: A. Kreutzberger und R. Schücker, Tetrahedron (London) 29, 1413 (1973).