

A. Kreuzberger und R. Schücker*)

Beweis der 2-Amino-imidazol-Struktur durch Ringaufbau aus Cyanamid

12. Mitt. Kondensationen mit Hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diamidin¹⁾

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Eingegangen am 7. April 1972)

Die Struktur der durch Reduktion der korrespondierenden 2,2'-Azoimidazole erhaltenen 2-Amino-imidazole **3** und **7** konnte durch den Nachweis der Identität mit den auch aus den Amino-ketonen **4** und **6** und Cyanamid zugänglichen Produkten gesichert werden.

Proof of the 2-Amino-imidazole Structure by Ring Synthesis from Cyanamide

Proof of structure of the 2-amino-imidazoles **3** and **7** obtained by reduction of the corresponding 2,2'-azoimidazoles could be adduced through the identity with the products formed in the interaction of the amino-ketones **4** and **6** with cyanamide.

Nachdem bereits früher über die Synthese aromatisch substituierter 2,2'-Azoimidazole durch Kondensation von Hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diamidin mit Benzoinen berichtet worden ist²⁾, sind nunmehr auch Reaktionsbedingungen zur Darstellung entsprechender aliphatischer Vertreter und hydroaromatischer Benzoderivate gefunden worden^{3,4)}. Katalytische Hydrierung oder SnCl₂/HCl-Reduktion der so erhaltenen 2,2'-Azoimidazole hat einen neuen Weg zur Darstellung von 2-Aminoimidazolen erschlossen¹⁾. Dabei konnte im Falle des auf diese Weise dargestellten 2-Amino-4,5-dimethyl-imidazols der Strukturbeweis durch Nachweis der Identität mit der auch durch Reduktion von 2-[4-Brombenzolazo]-4,5-dimethyl-imidazol erhältlichen⁵⁾ Substanz erbracht werden.

In Anlehnung an diese Art der Strukturbeweisführung sollte auch für das 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**3**) eine analoge Reaktionsfolge durchgeführt werden. Zwar gelang im ersten Reaktionsschritt auch die Kupplung von 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol (**1**) mit diazotiertem 4-Brom-anilin zu dem noch nicht bekannten 2-[4-Brom-benzolazo]-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**2**). Ohne Er-

* Aus der Dissertation R. Schücker, Münster 1970.

1 11. Mitt.: A. Kreuzberger und R. Schücker, Arch. Pharmaz. 306, 139 (1973).

2 A. Kreuzberger, J. org. Chemistry 27, 886 (1962).

3 A. Kreuzberger und R. Schücker, Arch. Pharmaz. 305, 400 (1972).

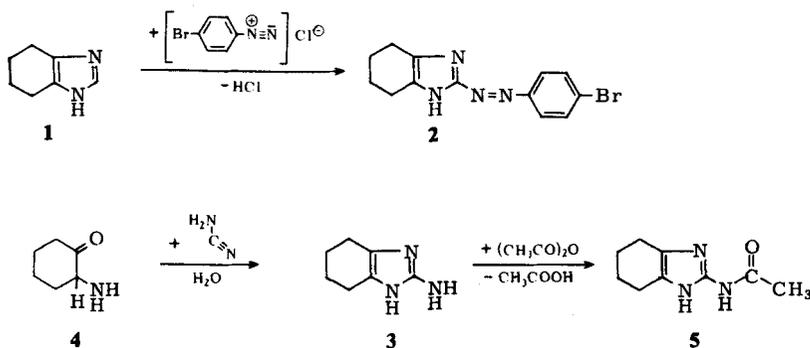
4 A. Kreuzberger und R. Schücker, Arzneimittel-Forsch. 22, 1723 (1972).

5 R. Burtles und F.L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 127, 2012 (1925).

gebnis blieben dagegen Versuche, hieraus durch Zinn(II)-chlorid-Reduktion 3 zu gewinnen. Es konnte lediglich die reduktive Spaltung von 2 durch Isolierung und Identifizierung des 4-Brom-anilins nachgewiesen werden.

Angesichts des Versagens einer Beweisführung der Struktur 3 nach dem Reduktionsverfahren schien eine direkte Ringsynthese naheliegend. Die formal sehr einfach erscheinende Synthese von Heterocyclen mit einer Guanidineinheit im Strukturverband durch Kondensation von Guanidin mit geeigneten Komponenten, die in der Pyrimidinreihe keine Schwierigkeiten bereitet⁶, versagt in der Imidazolreihe. Kondensationsversuche von Guanidin mit Halogenketonen⁵ oder Benzoinen² blieben ohne Erfolg.

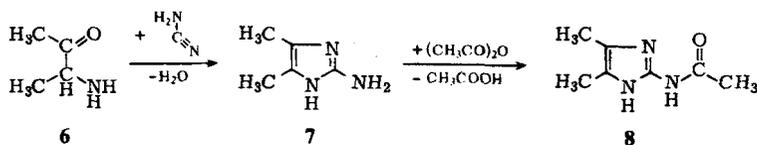
Dahingegen erwies sich eine die Einführung einer N-C-N-Einheit in den Strukturverband beinhaltende Ringsynthese durch Einsatz von Cyanamid als realisierbar. Das durch Umsetzung von 2-Amino-cyclohexanon (4) mit Cyanamid erhaltene Reaktionsprodukt konnte durch Überführung in sein Acetylderivat¹ (5) als 3 identifiziert werden.



In den vorliegenden Untersuchungen erwies sich das in der Reihe acyclischer Aminoketone bereits angewandte⁷ Cyanamidverfahren im Falle fester Ausgangsmaterialien als besonders glatt verlaufend, wenn diese in kristalliner Form eingesetzt wurden. Durch die nach dieser Methodik durchgeführte und zu 2-Amino-4,5-dimethylimidazol (7) führende Umsetzung von kristallinem 3-Amino-butanon-(2)-hydrochlorid (6) mit Cyanamid konnte ein weiterer Beweis für die Struktur des sich vom 4,4',5,5'-Tetramethyl-2,2'-azoimidazol ableitenden Reduktionsproduktes¹ 7 erbracht werden. Struktur 7 wurde ferner durch Überführung in 2-Acetamino-4,5-dimethylimidazol¹ (8) gesichert.

6 D.J. Brown in: The Chemistry of Heterocyclic Compounds (A. Weissberger), Vol. 16 (The Pyrimidines), S. 31 – 81, Verlag J. Wiley and Sons, Inc., New York 1962.

7 G.C. Lancini und E. Lazzari, J. heterocycl. Chem. 3, 152 (1966).



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der Süddeutsche Kalkstickstoff-Werke AG., Trostberg/Obb., speziell für die Überlassung von Cyanamid.

Beschreibung der Versuche

2-[4-Brom-benzolazo]-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (2)

Aus 11,4 g (0,1 Mol) Adipoin wurden nach ⁸⁾ 4,8 g (40 % d.Th.) 4, 5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol (1) gewonnen. 4,7 g (0,0385 Mol) 1 wurden zusammen mit 27,0 g (0,255 Mol) Natriumcarbonat unter Erwärmen in 400 ml Wasser gelöst. Sodann wurden 6,0 g (0,035 Mol) 4-Bromanilin in einer Mischung von 45,0 g 36proz. Salzsäure (0,45 Mol) und 100 ml Wasser durch Erhitzen gelöst, die Lösung auf 0° abgekühlt und mit einer Lösung von 3,0 g Natriumnitrit in 30 ml Wasser diazotiert. Diese Diazoniumsalzlösung wurde unter gutem Rühren langsam zu der auf 5 bis 10° abgekühlten Lösung von 1 zuge tropft. Der sich sofort abscheidende, gelbe Azofarbstoff 2 wurde nach Stehen des Gemisches über Nacht scharf abgesaugt und noch feucht aus Äthanol umkristallisiert. Es wurden goldgelbe Blättchen vom Zers.-P. 190 – 191° erhalten, die nach Vakuumtrocknung bei 60° noch 1/2 Mol Kristallalkohol enthielten. Ausbeute: 8,0 g (70 % d.Th.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Br} \cdot 1/2 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (328,2)

Ber.: C 51,23 H 4,92 N 17,07 Br 24,35

Gef.: C 50,97 H 4,67 N 17,28 Br 24,57

IR (Abb. 1): Typische breite Imidazol-NH-Valenzbande ⁹⁾ bei 3100 – 2400/cm, überlappend mit CH-Valenzabsorptionen der Ring-Methylengruppen (2935 und 2850/cm) und des Phenylkerns; starke Banden des in 2-Stellung konjugiert substituierten Imidazols ¹⁰⁾ bei 1580/1575/cm, zusammenfallend mit der 1600/cm-Bande des Phenylkerns; CH-Wagging des 1,4-disubstituierten Phenylrings bei 830/cm; C-Br-Valenz bei 515/cm.

Reduktion von 2

5,9 g (0,018 Mol) 2 wurden teilweise in die heiße Lösung von 10,2 g (0,044 Mol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 24 ml konz. Salzsäure und 90 ml Wasser eingetragen. Nach Beendigung der unter Auflösung und Entfärbung jeden Anteils erfolgenden Reduktion wurden das Zinn mit H_2S ausgefällt, das Filtrat i. Vak. eingengt und alkalisiert. Der sich abscheidende Niederschlag wurde mit Äther extrahiert; er erstarrte nach Abdampfen des Äthers zu einer bräunlich kristal-

8 R. Weidenhagen und H. Wegner, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 2124 (1938).

9 H. Zimmermann, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 65, 821 (1961).

10 A.R. Katritzky, Quarterly Rev. (chem. Soc., London) 13, 353, 359 (1959).

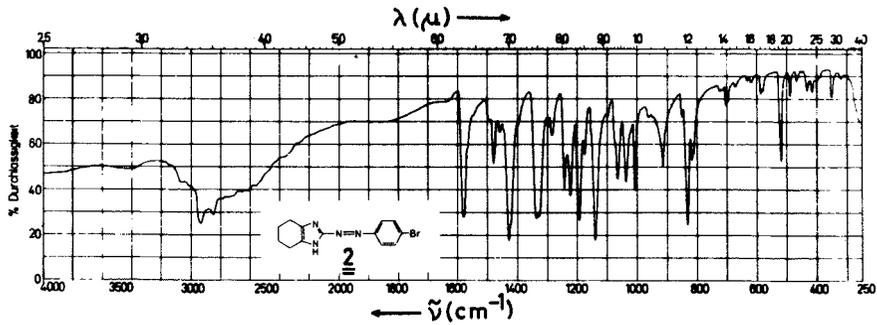


Abb. 1: IR-Spektrum des 2-[4-Brom-benzolazo]-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazols (2) (1,2 mg/150 mg KBr)

linen Masse, die als 4-Brom-anilin identifiziert wurde. Ausbeute: 1,8 g (58 % d.Th.). Die durch 1 stdg. Erhitzen mit Acetanhydrid durchgeführte Acetylierung lieferte ein Kristallisat, das bei 171 – 172° schmolz und keine Mischschmp.-Depression mit authentischem 4-Brom-acetanilid ergab.

Der wäsr. Rückstand der Ätherextraktion wurde deutlich angesäuert, i. Vak. eingedampft, zweimal mit Äthanol/Benzol zur Trockne gebracht und im Exsikkator i. Vak. getrocknet. Auskochen des so erhaltenen, stark mit Kochsalz verunreinigten Produktes mit absol. Äthanol und Eindampfen des Extraktes ergab jedoch ebensowenig ein definiertes Produkt wie ein mit dem bräunlichen, nicht kristallisierenden Sirup durchgeführter Acetylierungsversuch.

2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (3)

2,4 g (0,016 Mol) kristallines 2-Amino-cyclohexanon-hydrochlorid¹¹⁾ (4) und 1,8 g (0,043 Mol) kristallines Cyanamid wurden in 25 ml Wasser gelöst. Nachdem die Lösung mit einigen Tropfen 0,1 n NaOH auf pH 4,5 gebracht und durch Filtrieren von wenigen braunen Flocken befreit worden war, wurde sie 1 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. und Wiedereindampfen mit Äthanol/Benzol verblieb ein mit wenig Kristallisat durchsetzter brauner Sirup, der mit salzsäurehaltigem Äthanol ausgekocht wurde. Eindampfen des alkohol. Extraktes führte zu 4,0 g Rohprodukt (3), das durch 1stdg. Erhitzen mit 30 ml Acetanhydrid acetyliert wurde. Der nach weitgehendem Abdestillieren des Acetanhydridüberschusses verbleibende braune Sirup schied nach Lösen in Wasser und Neutralisieren mit verd. Natronlauge einen graugelben Niederschlag (3,0 g) ab. Durch Umkristallisation aus Äthanol wurde ein beiges Kristallisat (5) erhalten, das in allen Eigenschaften mit dem aus 4,5,6,7-Octahydro-2,2'-azobenzimidazol hervorgegangenen 2-Acetamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol¹⁾ übereinstimmte. Ausbeute: 0,8 g (28 % d. Th., bez. auf 4).

2-Amino-4,5-dimethyl-imidazol (7)

3,7 g (0,03 Mol) kristallines 3-Amino-butanon-(2)-hydrochlorid¹²⁾ (6) und 3,5 g (0,083 Mol) kristallines Cyanamid wurden in wäsr. Lösung bei pH 4,5 durch 1stdg. Erhitzen auf dem siedenden

11 H.E. Baumgarten und F.A. Bower, J. Amer. chem. Soc. 76, 4561 (1954).

12 H. Künne, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 2037 (1895).

den Wasserbad umgesetzt. Aus dem durch Auskochen des Eindampfrückstandes mit einem Äthanol/HCl-Gemisch erhaltenen und eingeengten Extrakt kristallisierte bei sukzessivem Versetzen mit Äther eine farblose Substanz, die zur Reinigung in Wasser gelöst und mit konz. Natriumcarbonatlösung wieder ausgefällt wurde. Der farblose Niederschlag von 2-Amino-4,5-dimethyl-imidazolcarbonat⁵⁾ schmolz nach Waschen mit Wasser und Trocknung i. Vak. ohne Umkristallisation bei 135 – 140° (Zers.). Das Produkt wurde durch mehrfaches Umkristallisieren aus salzsaurem Äthanol/Äther in Form derber, winziger Nadelchen erhalten, die sich in allen Eigenschaften mit einer aus 4,4',5,5'-Tetramethyl-2,2'-azoimidazol gewonnenen Substanzprobe¹⁾ 7. HCl als identisch erwiesen. Zur weiteren Charakterisierung wurden 0,8 g (0,0054 Mol) der aus Cyanamid erhaltenen Substanz 7. acetyliert. Umkristallisation aus Äthanol ergab ein farbloses Kristallpulver (8) vom Schmp. 275 – 276° (Zers.); Ausbeute: 0,7 g (85 % d. Th.). Eine Mischschmelzprobe mit einem aus 4,4',5,5'-Tetramethyl-2,2'-azoimidazol abgeleiteten Präparat 8 zeigte keine Schmp.-Depression; die IR-Spektren waren identisch.

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreuzberger, 44 Münster (Westfalen), Hittorfstraße 58–62 [Ph 171]

J. Reisch, C. Münnighoff und H. Möllmann

Beitrag zur Chemie der Plasmalogene des Kalbsthymus*)**)

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie und dem Anatomischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster
(Eingegangen am 18. April 1972)

Der Lipidextrakt des Kalbsthymus enthält 6,5 Proz. Plasmalogene. Hiervon entfallen auf die Äthanolaminplasmalogene 3,07 Proz. und auf die Cholinplasmalogene 1,36 Proz.

Die Plasmalogenaldehyde wurden durch GC der Dimethylacetale bestimmt. Authentische Aldehyde wurden durch Braunstein-Oxidation der zugehörigen Alkohole gewonnen.

In den Cholin- bzw. Äthanolaminplasmalogenfraktionen wurden C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C_{18:1} C₂₀, C₂₂ und C₂₄-Aldehyde gefunden. Den Hauptanteil der Gemische bilden Palmitinaldehyd (47,3 bzw. 44,0 Proz.), Stearinaldehyd (17,5 bzw. 20,4 Proz.) und Oleylaldehyd (14,8 bzw. 21,8 Proz.).

Gc konnten in den Cholin- und Äthanolaminphospholipoiden C₁₄, C₁₅, C₁₆, C_{16:1} C₁₇, C₁₈, C_{18:1} C_{18:2} C₂₀, C_{20:1} C_{20:2} C_{20:3} und C₂₂ Fettsäuren nachgewiesen werden. Die Ester von Öl- und Palmitinsäure sind am häufigsten in den Phosphatiden vorhanden. Linolensäure ist ausschließlich in den Cholinphosphatiden, Docosensäure (C_{22:1}) nur in den Äthanolaminphosphatiden enthalten.

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse lassen sich Strukturen für die wesentlichsten Thymusplasmalogene wahrscheinlich machen.

* 40. Mitt.: Studien auf dem Gebiet der Naturstoffchemie. 39. Mitt.:¹⁾

** Teil der Dissertation C. Münnighoff, Universität Münster 1971.

1 J. Reisch, C. Münnighoff u. H. Möllmann, Arch. Pharmaz. 306, 146 (1973).