

Literatur

- 1 Auszugsweise vorgetragen auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Freiburg, 30.09.–04.10.1981.
- 2 Aus der Dissertation *F. Kirmeier*, Bonn 1982.
- 3 J. A. Katzenellenbogen, H. J. Johnson, K. E. Carlson u. a., *Biochemistry* 16, 2986 (1974).
- 4 J. Kalvoda, C. Krähenbühl, P. A. Dessaules und G. Anner, *Helv. Chim. Acta* 50, 281 (1967).
- 5 R. Bucourt, M. Vignau u. a., *J. Biol. Chem.* 253, 8221 (1978).
- 6 B. Mühlenbruch, W. Sonneborn und H. J. Roth, Publikation in Vorbereitung.
- 7 B. Mühlenbruch und F. Kirmeier, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 8 G. Precigoux, D. Busetta und M. Hospital, *Acta Crystallogr. Sect. B* 33, 563 (1977).
- 9 L. Penasse und M. Peyre, *Steroids* 12, 525 (1968).
- 10 L. Penasse, persönliche Mitteilung.
- 11 B. Mühlenbruch, F. Kirmeier und H. J. Roth, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 196 (1986).
- 12 Die physiologischen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Onkologische Biochemie des Institutes für Physiologische Chemie II der Universität Düsseldorf unter der Leitung von Professor Dr. *H. Bojar* durchgeführt, dem an dieser Stelle besonders gedankt sei.

[Ph 36]

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 183–185 (1986)

Zur Darstellung von 1,1'-Bis(phenylmethyl)-2,2'-biimidazol-5,5'-dimethanol⁺

Formation of 1,1'-Bis(phenylmethyl)-2,2'-biimidazole-5,5'-dimethanol

Robert Steffens⁺⁺ und Walter Schunack^{*}

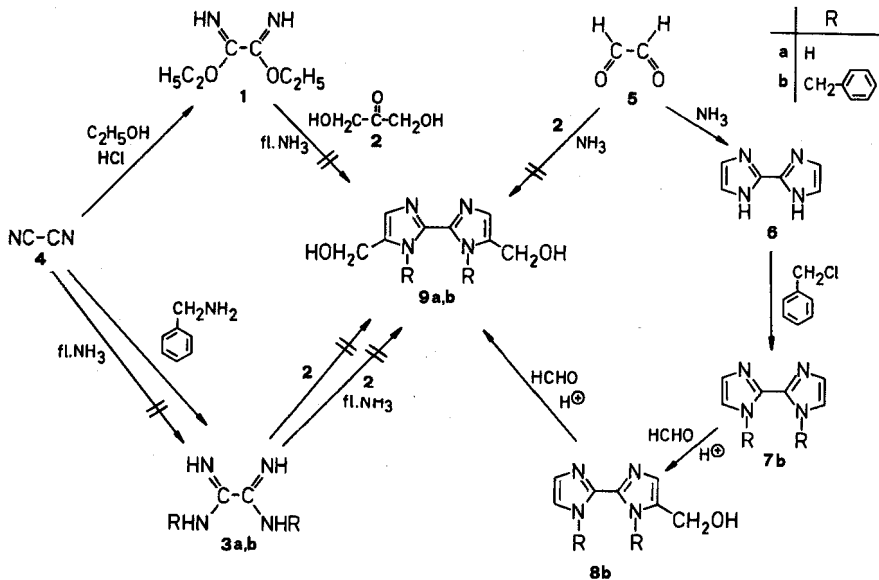
⁺⁺Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz und Institut für Pharmazie der F.U. Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 11. September 1985

Im Rahmen der Darstellung von Bishistaminen¹⁾, bei denen die Imidazole über beide C-2 Positionen mittels Alkyl- bzw. Phenylresten miteinander verknüpft sind, wurde auch der Versuch unternommen, H₁-Agonisten vom 2,2'-Biimidazol-Typ zu erhalten. Das als Ausgangsverbindung benötigte Carbinol **9a** ließ sich nach dem in ¹⁾ beschriebenen Verfahren durch Kondensation des

^{*} Herr Prof. Dr. *Hans Rochelmeyer* in memoriam.

Imidsäureesters **1** mit Dihydroxyaceton (**2**) in flüssigem Ammoniak nicht darstellen. Versuche, **1** durch das Oxamidin **3a** zu ersetzen, scheiterten an dessen Unzugänglichkeit, da sich die Umsetzung von Dicyan (**4**) mit Ammoniak²⁾ als eine unkontrollierbare Reaktion erwies. Das aus **4** und Benzylamin erhaltliche *N,N'*-Dibenzylloxamidin (**3b**)³⁾ zeichnet sich durch hohe Stabilität aus. Der Imidazolringschluß zu **9a** nach ⁴⁾ lieferte lediglich Zersetzungsprodukte von **2**. Auch die Kondensation von **3b** mit **2** in Chloroform nach ⁵⁾ scheiterte. Bei der Umsetzung von Glyoxal (**5**) mit **2** nach Weidenhagen wurden Imidazol, Biimidazol (**6**) und 4-Hydroxymethylimidazol erhalten, nicht jedoch **9a**.

Daher wurde der Weg über die nachträgliche Hydroxymethylierung des Biimidazol-Systems nach ⁶⁾ gewählt. Dazu wurde das nach einer modifizierten *Debus*-Synthese⁷⁾ aus Glyoxal und Ammoniak gut zugängliche **6** durch Kochen in Benzylchlorid zu **7b** *N*-benzylt. Bei der säurekatalysierten Hydroxymethylierung mit Formaldehyd wird **7b** bevorzugt am C-5 des Imidazols elektrophil angegriffen. Dabei stellt sich nach 15 h ein Gleichgewicht ein. Im DC waren 4 Zonen nachzuweisen, von denen die Substanz mit dem größten *R_f*-Wert als **8b**, die mit dem zweitgrößten *R_f*-Wert als **9b** charakterisiert werden konnte.



Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. *Elementaranalysen*: Mikroanalyt. Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. ¹H-NMR-Spektren: Bruker WP 60 und WM 250. *MS*: Finnigan Mat CH 7A; *m/z* (% rel.).

2,2'-Biimidazol⁷⁾ (**6**)

In eine salzsaure Lösung des fünffach molaren Überschusses Ammoniumacetat werden bei 60° portionsweise 105 g (0,5 mol) trimeres Glyoxalhydrat (80% freizusetzendes **5**) unter Rühren

eingetragen. Nach jeder Zugabe wird so lange gewartet, bis sich alles gelöst hat. Danach wird noch 1 h weitergerührt und **6** durch Einleiten von Ammoniak bis zur ersten Trübung gefällt sowie durch Sublimation gereinigt. Ausb. 47 % d. Th. $C_6H_6N_4$ (134,1) Ber. C 53,7 H 4,51 N 41,8; Gef. C 53,7 H 4,62 N 41,5; 1H -NMR: (60 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) = 7,1 (s); MS: m/z = 134 (M^{++} , 100), 107 ($M-HCN$, 18), 106 (25), 94 (24), 80 (107-HCN, 28), 79 (11), 54 (25).

1,1'-Bis(phenylmethyl)-(2,2'-biimidazol)-5-methanol (**8b**)

6,0 g (19,1 mmol) **7b**, dargestellt aus **6** nach ⁸⁾, werden in 6 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 8 g Natriumacetat und 50 ml 37 proz. Formaldehydlösung 4 d unter Rückfluß gekocht. Der erkaltete Ansatz wird mit Wasser verdünnt und stark alkalisiert, wobei ein zähes Öl anfällt. Die Reinigung erfolgt an Kieselgel 60 Merck (70-230 mesh) durch Elution mit ammoniakgesättigtem Chloroform. Ausb. 22 % d. Th.; Schmp. 168° (Isopropanol/Acetonitril). $C_{21}H_{20}N_4O \cdot HCl$ (380,9). Ber. C 66,2 H 5,56 N 14,7; Gef. C 65,9 H 5,28 N 14,5. 1H -NMR: (250 MHz, CD_3OD), δ (ppm) = 7,5 (m; 3H arom.), 7,3 (m; 5H arom.), 7,1 (m; 5H arom.), 5,4 (s; 2H, CH_2-Ph), 5,2 (s; 2H, CH_2-Ph), 4,7 (s; 2H, CH_2-O). MS: m/z = 344 (M^{++} , 17), 253 ($M-C_7H_7$, 23), 235 ($253-H_2O$, 9), 208 ($235-HCN$, 4), 147 (14), 91 (100), 77 (8), 65 (22).

1,1'-Bis(phenylmethyl)-(2,2'-biimidazol)-5,5'-dimethanol(**9b**)

Die Kieselgelsäule wird nach Elution von **8b** mit ammoniakgesättigtem Chloroform/Methanol (100+1) weitereluiert, wobei **9b** als Öl erhalten wird. $C_{22}H_{22}N_4O_2$ (374,5). Ausb. 5,6 % d. Th.; 1H -NMR: (250 MHz, CD_3OD), δ (ppm) = 7,55 (s; 2H arom.), 7,3 (m; 6H arom.), 7,0 (d; 4H arom.), 5,3 (s; 4H, CH_2-Ph), 4,6 (s; 4H, CH_2-O). MS: m/z = 374 (M^{++} , 9), 283 ($M-C_7H_7$, 12), 266 ($283-OH$, 8), 175 ($266-C_7H_7$, 9), 158 ($175-OH$, 11), 91 (100), 65 (19).

Literatur

+ Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation R. Steffens, Mainz.

- 1 R. Steffens und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 582 (1985).
- 2 T.K. Brotherton und J.W. Lynn, Chem. Rev. 59, 841 (1959).
- 3 J. Strakosch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 5, 693 (1872).
- 4 V. Stoeck und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 72 (1975).
- 5 G. Kempter, J. Spindler, H.-J. Fiebig und G. Sarodnick, J. Prakt. Chem. 313, 977 (1971).
- 6 E.F. Godefroi, H.J.J. Loozen und J.T.J. Luderer-Platje, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 91, 1383 (1972).
- 7 H. Debus, Justus Liebigs Ann. Chem. 107, 199 (1858).
- 8 F.R. Japp und E. Cleminshaw, J. Chem. Soc. 51, 552 (1887).

[KPh 378]