

W. Schunack

Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga¹⁾, 9. Mitt.

Aminobenzyl- und Aminocyclohexylmethyl-imidazole

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.
(Eingegangen am 4. Oktober 1974)

Aus den durch *Arndt-Eistert*-Synthese dargestellten isomeren Brommethyl-nitrobenzyl-ketonen **7a-c** wurden 4-Nitrobenzyl-imidazole **8a-c** durch Cyclisierung mit Formamidinacetat (**6**) in flüssigem Ammoniak oder *Bredereck*-Synthese dargestellt und durch stufenweise Hydrierung in 4-Aminobenzyl-imidazole **9a-c** sowie 4-Aminocyclohexylmethyl-imidazole **10a-c** überführt. **9** und **10** wurden auf ihre histaminartige Wirksamkeit untersucht.

Aminobenzyl- and Aminocyclohexylmethyl-imidazoles

From the isomeric bromomethyl-nitrobenzyl ketones **7a-c**, produced by *Arndt-Eistert* synthesis, the 4-nitrobenzyl imidazoles **8a-c** were synthesized by cyclisation with formamidineacetate (**6**) in liquid ammonia or by *Bredereck* synthesis. These were transformed by gradual hydrogenation into the 4-aminobenzyl imidazoles **9a-c** and the 4-aminocyclohexylmethyl imidazoles **10a-c**. **9** and **10** were examined for histamine-like activity.

Nachdem sich 4-(3-Piperidyl)-imidazol und 4-(2-Aminocyclohexyl)-imidazol, Verbindungen, bei denen die Äthylgruppe der Histaminseitenkette Bestandteil eines Ringes ist, als histaminomimetisch wirksame Substanzen erwiesen hatten²⁾, interessierte, ob auch bei partiell eingebauter Kette, wo eine gewisse Flexibilität erhalten bleibt, histaminartige Wirksamkeit gefunden werden kann. Daher wurden die isomeren **9a-c** und **10a-c** dargestellt.

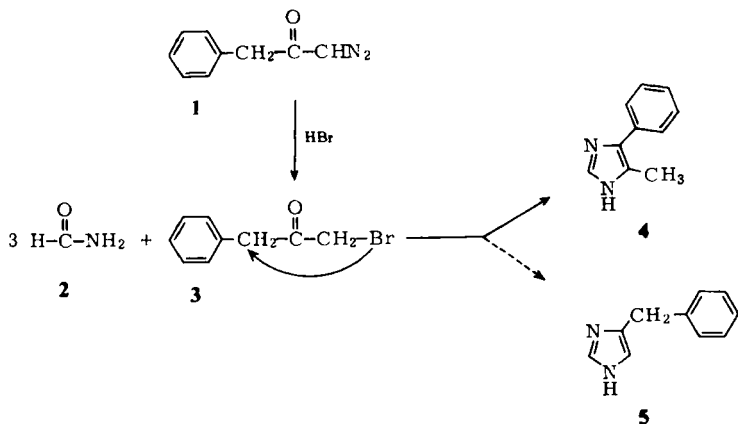
Die Imidazolcyclisierung wurde zunächst am Beispiel des Grundkörpers 4-Benzyl-imidazol (**5**) untersucht. Dabei zeigte sich, daß bei der Cyclisierung von Benzyl-brommethyl-keton (**3**), das aus Benzyl-diazomethyl-keton (**1**) mit Bromwasserstoff dargestellt worden war, mit Formamid (**2**) nach *Bredereck* das erwartete **5** nur in sehr niedriger Ausbeute entstand, während als Hauptprodukt 4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-imidazol (**4**) anfiel. Das setzt voraus, daß in **3** eine Bromumlagerung von C-3 nach C-1 stattgefunden hat. Nach³⁾ lagert sich Benzyl-brommethyl-keton in einer Lösung von Bromwasserstoff in Äther in wenigen Stunden in Brombenzyl-methyl-keton

1 8. Mitt.: P. Dziuron und W. Schunack, *Europ. J. med. Chem.* (im Druck).

2 W. Schunack, *Arch. Pharmaz.* **306**, 934 (1973).

3 A. Smith, W. Wilson und R. Woodger, *Chem. and Ind.* **1954**, 309.

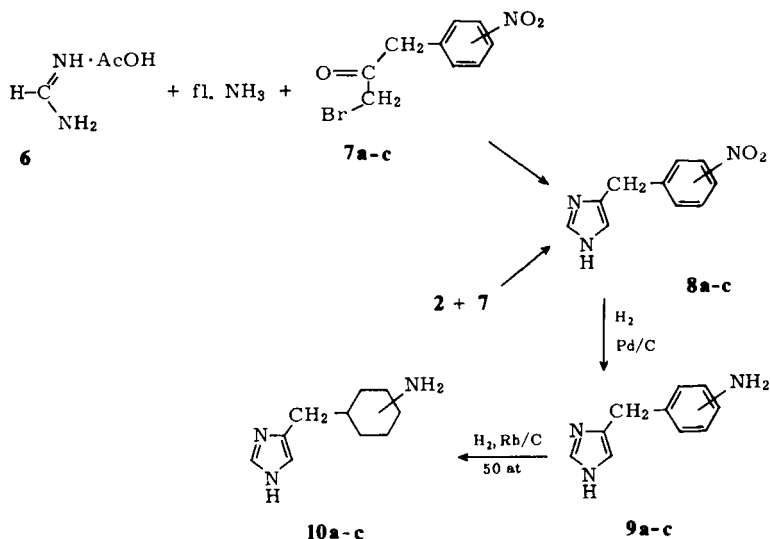
um. Es wird angenommen, daß im vorliegenden Fall die Umlagerung unter dem Einfluß restlichen aus der Synthese stammenden Bromwasserstoffs beginnt und beim Erhitzen in Formamid vervollständigt wird. Dagegen ist **5** aus **3** sowie auch aus Benzyl-hydroxymethyl-keton durch Cyclisierung mit Formamidinacetat in flüssigem Ammoniak⁴⁾ in guten Ausbeuten ohne Nebenreaktion erhältlich.



Die für die Darstellung von **8a-c** erforderlichen Brommethyl-nitrobenzyl-ketone **7a-c** wurden aus den entsprechenden Nitrophenacylchloriden durch Kettenverlängerung nach *Arndt-Eistert* dargestellt. Die Umsetzung mit Diazomethan in ätherischer Lösung sowie die Überführung der gebildeten Diazoketone in die entsprechenden Halogenketone ergab **7a-c** in guten Ausbeuten.

Überraschenderweise konnte die zuvor beschriebene Bromumlagerung bei der *Bredereck*-Synthese mit diesen Halogenketonen nicht beobachtet werden. Möglicherweise ist dieser Unterschied dadurch zu erklären, daß es sich bei **7a-c** im Gegensatz zu **3** um Festsubstanzen handelt, die durch Kristallisation leicht von Bromwasserstoff befreit werden können. Die Cyclisierung von **7** verlief bei den Isomeren sehr unterschiedlich. So konnte Brommethyl-o-nitrobenzyl-keton (**7a**) nur nach *Bredereck* cyclisiert werden, während sich **7a** bei dem Versuch, die Cyclisierung nach⁴⁾ durchzuführen, schon beim Eintragen in flüssiges Ammoniak unter starker Verfärbung zersetzte. Dagegen ließ sich das m-Isomer **7b** in Formamid nur mit schlechten Ausbeuten umsetzen. In diesem Fall gelang die Reaktion mit Formamidin in flüssigem Ammoniak, wenn an Stelle von **7b** Chlormethyl-m-nitrobenzyl-keton verwendet wurde. Das p-Isomer **8c** war sowohl nach *Bredereck*, zweckmäßiger jedoch durch Nitrierung von **5** erhältlich.

4 H. Wegner und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 492 (1974).



Aus **8** konnte **9** durch Hydrierung mit Palladium 10 % auf Aktivkohle bei Raumtemp. und **10** durch anschließende Druckhydrierung mit Rhodium 5 % auf Aktivkohle bei Raumtemp. und 50 at dargestellt werden.

9a-c und **10a-c** wurden am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens auf histaminartige bzw. antihistaminische Aktivität untersucht. Zur Methodik vgl. ^{2,5)}.

Keine der untersuchten Substanzen zeigte agonistische Wirkungen. Die H₁-antagonistische Wirksamkeit war schwach ausgeprägt (pA₂-Werte: 4,1 bis 5,6) und vom kompetitiv/nicht kompetitiven Typ.

Dem Fonds der Chemischen Industrie bin ich für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Unterstützung durch Sachmittel sowie meiner Mitarbeiterin, Fräulein *Edda Sody*, für die Mithilfe bei der Durchführung und Auswertung der Experimente zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

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

4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-imidazol (**4**)

64 g Benzyl-brommethyl-eton, dargestellt nach⁶⁾ und 380 ml Formamid wurden 2 h gekocht, wobei sich das Reaktionsgemisch tief dunkel färbte. Nach Eingießen in 1,6 l verd. siedende Salz-

⁵ W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 46 (1974).

⁶ J. Catch, D. Elliot, D. Hey und E. Jones, J. chem. Soc. (London) 1948, 278.

säure wurde unter Zusatz von Kohle aufgekocht und das Filtrat schwach alkalisiert. Abscheiden heller Blättchen beim Erkalten. Schmp. von **4** 184° (Wasser) (⁷) 186–187°; Ausb. 38 % d. Th.; C₁₀H₁₀N₂ (158,2) Ber.: C 75,92 H 6,37 N 17,71; Gef.: C 76,20 H 6,34 N 17,66. Aus der Mutterlauge konnten noch 0,5 g 4-Benzyl-imidazol (**5**) isoliert werden, Schmp. 84–86° (Methanol/Wasser) (⁸) 84–85°.

4-Benzyl-imidazol (**5**)

0,03 mol **3** und 0,06 mol **6** wurden gemischt, in 70 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und im Rührautoklaven 15 h bei 60°/26 at erhitzt. Nach Verdampfen des Ammoniaks, Aufnahme des Rückstands in 50proz. Methanol und Kochen mit wenig Aktivkohle wurde das Filtrat i. Vak. eingeeengt und der Rückstand kristallisiert. Schmp. 85–86° (Methanol/Wasser); Ausb. 39 % d. Th.; IR-Spektrum identisch mit der nach *Bredereck* erhaltenen Substanz.

Brommethyl-o-nitrobenzyl-ke-ton (**7a**)

Die Darstellung erfolgte aus o-Nitrophenylelessigsäure durch aufeinanderfolgende Umsetzung mit Thionylchlorid, Diazomethan und Bromwasserstoff nach der in ⁹) angegebenen allgemeinen Arbeitsvorschrift. **7a** fiel bei der Umsetzung mit HBr als gelbe Substanz an, die mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlsg. gewaschen wurde. Schmp. 97–98° (Äthanol); Ausb. 68 % d. Th.; C₉H₈BrNO₃ (258,1) Ber.: C 41,88 H 3,13; Gef.: C 41,89 H 3,29.

4-(2-Nitrobenzyl)-imidazol (**8a**)

10 g **7a**, 150 ml **2** und 1,5 ml Ameisensäure wurden unter Rückfluß 4 h bei 120° erwärmt. Zugabe von 350 ml 2proz. Salzsäure, Filtration, Rühren mit Kohle, erneute Filtration, Alkalisieren mit Ammoniak, Extraktion mit Äther. Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen i. Vak. Schmp. 149–151° (Methylenchlorid); Ausb. 24 % d. Th.; C₁₀H₉N₃O₂ (203,2) Ber.: C 59,11 H 4,46 N 20,68 Gef.: C 58,86 H 4,62 N 20,44.

4-(2-Aminobenzyl)-imidazol (**9a**)

2,4 g **8a**, in 150 ml 5proz. Salzsäure gelöst, wurden bei Raumtemp. unter Normaldruck in Gegenwart von 0,75 g Palladium 10 % auf Aktivkohle bis zur vollständigen Wasserstoffaufnahme hydriert. Filtration, Einengen i. Vak. und Kristallisation. Schmp. von **9a** · 2HCl 242–244° (Äthanol/Was (Äthanol/Äther); Ausb. 82 % d. Th.; C₁₀H₁₁N₃ · 2HCl (246,1) Ber.: C 48,79 H 5,32 N 17,07; Gef.: C 48,63 H 5,34 N 17,37.

4-(2-Aminocyclohexyl)-methyl-imidazol (**10a**)

2,4 g **9a**, in 200 ml 5proz. Salzsäure gelöst, wurden im Autoklaven in Gegenwart von 1,2 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle 20 h bei 40 at und Raumtemp. hydriert. Filtration, Kochen mit Kohle, erneute Filtration und Einengen i. Vak. zur Trockne. Schmp. von **10a** · 2HCl 279–281° (Äthanol/Äther); Ausb. 92 % d. Th.; C₁₀H₁₇N₃ · 2HCl (252,2) Ber.: C 47,62 H 7,59 N 16,66; Gef.: C 47,76 H 7,41 N 16,37.

7 H. Bredereck, F. Effenberger, F. Marquez und K. Ockewitz, Chem. Ber. 93, 2083 (1960).

8 S. Akabori und S. Numano, Ber. dtsch. chem. Ges. 66B, 159 (1933).

9 Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973.

Brommethyl-m-nitrobenzyl-ke-ton (7b)

Analog 7a aus m-Nitrophenylessigsäure. Schmp. 95–96° (Äthanol); Ausb. 78 % d. Th.; $C_9H_8BrNO_3$ (258,1) Ber.: C 41,88 H 3,13; Gef.: C 41,66 H 3,40.

4-(3-Nitrobenzyl)-imidazol (8b)

1. Darstellung analog 8a aus 7b. Ausb. 16 % d. Th.
2. 4,7 g Chlormethyl-m-nitrobenzyl-ke-ton und 9,2 g 6 wurden in 100 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und im Rührautoklaven 15 h bei 50°/25 at erhitzt. Verdampfen des Ammoniaks, Lösen in 2proz. Salzsäure, Rühren mit Kohle, Filtrieren, Alkalisieren und Extrahieren mit Äther. Nach dem Einengen Pikratbildung. Ausb. 32 % d. Th. Schmp. von 8b · Pikrinsäure 192–194° (Wasser); Schmp. von 8b · HCl 237–238° (Äthanol/Äther); $C_{10}H_9N_3O_2 \cdot HCl$ (239,7) Ber.: C 50,11 H 4,21 N 17,53; Gef.: C 50,10 H 4,06 N 17,80.

4-(3-Aminobenzyl)-imidazol (9b)

Analog 9a aus 8b. Schmp. von 9b · 2Pikrinsäure 204–206° (Wasser); Ausb. 76 % d. Th.; $C_{10}H_{11}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (631,4) Ber.: C 41,84 H 2,71 N 19,97; Gef.: C 41,99 H 2,86 N 20,40.

4-(3-Aminocyclohexyl)-methyl-imidazol (10b)

Analog 10a aus 9b. Schmp. von 10b · 2HCl 238–241° (Äthanol/Äther); Ausb. 73 % d. Th.; $C_{10}H_{17}N_3 \cdot 2HCl$ (252,2) Ber.: C 47,62 H 7,59 N 16,66; Gef.: C 47,46 H 7,49 N 16,63.

Brommethyl-p-nitrobenzyl-ke-ton (7c)

Analog 7a aus p-Nitrophenylessigsäure. Schmp. 97–98° (Äthanol); Ausb. 84 % d. Th., $C_9H_8BrNO_3$ (258,1) Ber.: C 41,88 H 3,13; Gef.: C 41,61 H 3,19.

4-(4-Nitrobenzyl)-imidazol (8c)

1. Darstellung analog 8a aus 7c. Ausb. 13 % d. Th.
2. 8,5 g 5 wurden unter Kühlung in 50 ml rauchende Salpetersäure eingetragen und 30 min stehen gelassen. Verdünnen mit Wasser, Alkalisieren mit Ammoniak und Filtration des Niederschlags. Schmp. 161–162° (Methylenchlorid); Ausb. 82 % d. Th. $C_{10}H_9N_3O_2$ (203,2) Ber.: C 59,11 H 4,46 N 20,68; Gef.: C 59,34 H 4,62 N 20,53.

4-(4-Aminobenzyl)-imidazol (9c)

Analog 9a aus 8c. Schmp. von 9c · 2HCl 279–281° (Äthanol/Äther); Ausb. 76 % d. Th.; $C_{10}H_{11}N_3 \cdot 2HCl$ (246,1) Ber.: C 48,79 H 5,32 N 17,07; Gef.: C 48,71 H 6,41 N 16,59.

4-(4-Aminocyclohexyl)-methyl-imidazol (10c)

Analog 10a aus 9c. Schmp. von 10c · 2Pikrinsäure 195–197° (Methanol/Wasser); Ausb.: 90 % d. Th.; $C_{10}H_{17}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (637,5) Ber.: C 41,45 H 3,64 N 19,78; Gef.: C 41,66 H 3,61 N 19,79.