

c) aus **5c** und **14z**: 40 % **8c**, Sdp._{0,1} 54 – 54°, Gef. C 63.02 H 12.02

In gleicher Weise wurden 50 mMol **7a** mit 55 mMol **14x** in Benzol umgesetzt, man isolierte 77 % **13a**, Sdp._{0,03} 80 – 81°, Schmp. 174 – 175° (Äthanol)

C₂₆H₄₈N₄ (416.7)

Ber.: C 74,94

H 11,61

N 13,45

Gef.: C 74,37

H 11,12

N 13,49

Anschrift: Prof. Dr. G Zinner, 33 Braunschweig, Beethovenstr. 55

[Ph 168]

A. Kreutzberger*) und R. Schücker**)

2-Amino-imidazole durch Reduktion von 2,2'-Azoimidazolen

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

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

Durch Reduktion der 2,2'-Azoimidazole **1a**, **1b** und **4** wurden die 2-Amino-imidazole **2a**, **2b** und **5** erhalten und diese durch Überführung in die Acylderivate **3a**, **3b**, **3c** und **6** charakterisiert.

2-Amino-imidazoles by Reduction of 2,2'-Azoimidazoles

The 2-amino-imidazoles **2a**, **2b** and **5** were obtained by reduction of the 2,2'-azoimidazoles **1a**, **1b**, and **4**. They were characterized by conversion into their acyl derivatives **3a**, **3b**, **3c**, and **6**.

Die vorliegende Untersuchung der 2-Amino-imidazole hinsichtlich Zugänglichkeit und Eigenschaften ist unter zwei Aspekten verfolgt worden. Einerseits sollte die Struktur der durch Kondensation von Hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diamidin mit Acyloinen erhaltenen 2,2'-Azoimidazole^{1,2,12)} eine weitere Untermauerung erhalten. Andererseits kommt den 2-Amino-imidazolen aus pharmazeutischer Sicht insofern größere Bedeutung zu, als sie die glatte Einführung einer Nitrogruppe in die 2-Stellung des Imidazolringes gestatten^{3,4)}. So ist in dieser Weise das aus Streptomycesarten

*) Als Teil eines Referats vorgetragen auf der Chemiedozententagung Hamburg, März 1971.

**) Aus der Dissertation R. Schücker, Münster 1970.

1) 10. Mitt.: A. Kreutzberger und R. Schücker, Arch. Pharmaz. 305, 935 (1972).

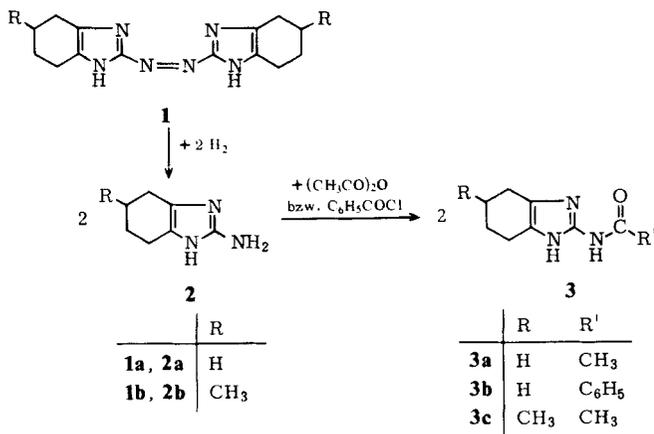
2) A. Kreutzberger und R. Schücker, Arzneimittel-Forsch. 22, 1723 (1972).

3) G. C. Lancini und E. Lazzari, Experientia (Basel) 21, 83 (1965).

4) A. G. Beaman, W. Tautz, Th. Gabriel und R. Duschinsky, J. Amer. chem. Soc. 87, 389 (1965).

isolierte⁵⁾ und als 2-Nitro-imidazol identifizierte⁶⁾ Antibiotikum Azomycin erstmalig synthetisiert und ferner einer Reihe von trichomonadenwirksamen Substanzen eine allgemeine Darstellungsmöglichkeit erschlossen worden^{4,5)}.

Die Möglichkeit der Darstellung von 2-Amino-imidazolen durch Kupplung von Diazoniumsalzen mit Imidazolen und anschließende Reduktion der entstandenen unsymmetrischen Azoverbindungen⁷⁻⁹⁾ ist mit den Nachteilen behaftet, daß bei der Kupplung Gemische Stellungsisomerer entstehen können, die Reduktion einen von Reduktionsmittel und Temperatur abhängigen Verlauf nehmen kann^{7,9,10)} und bei der Isolierung des Endproduktes wegen der Unsymmetrie der Ausgangssubstanzen eine Trennoperation notwendig wird. Diese Nachteile haben sich durch ein die katalytische Hydrierung aromatisch substituierter 2,2'-Azoimidazole beinhaltendes Verfahren ausschließen lassen¹¹⁾. Bei der Übertragung dieser Verfahrensweise erwies sich jedoch zur Vervollständigung der Hydrierung ein erhöhter Wasserstoffdruck als notwendig. So konnte in Gegenwart eines Pd/C-Katalysators bei 4 at das 4,5,6,7,4',5',6',7'-Octahydro-2,2'-azobenzimidazol¹²⁾ (1a) zu 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (2a) hydriert werden. Die Strukturzuordnung von 2a konnte durch Darstellung des gleichen Produkts mittels Zinn(II)-chlorid-Reduktion in Salzsäure gestützt werden. Als geeignet zur näheren Charakterisierung von 2a zeigten sich die unter Bildung der gut kristallisierenden, säure- und alkalilöslichen Monoacylaminoverbindungen 3a und 3b verlaufende Acetylierung und Benzoylierung.



5 K. Maeda, T. Osato und H. Umezawa. *J. Antibiotics* (Tokyo), Ser. A 6, 182 (1953).

6 S. Nakamura, *Pharmac. Bull.* (Tokyo) 3, 379 (1955).

7 R. G. Fargher und F. L. Pyman, *J. chem. Soc. (London)* 115, 217 (1919).

8 F. L. Pyman und L. B. Timmis, *J. Soc. Dyers Colourists* 38, 269 (1922).

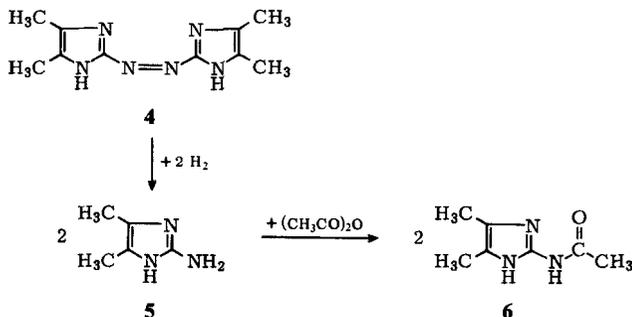
9 R. Burtles und F. L. Pyman, *J. chem. Soc. (London)* 127, 2012 (1925).

10 H. King, *J. chem. Soc. (London)* 1930, 2374.

11 A. Kreutzberger, *J. org. Chemistry* 27, 886 (1962).

12 A. Kreutzberger und R. Schücker, *Arch. Pharmaz.* 305, 400 (1972).

Der Zinn(II)-chlorid-Reduktion erwies sich auch das 5,5'-Dimethyl-4,5,6,7,4',5',6',7'-octahydro-2,2'-azobenzimidazol²⁾ (**1b**) als zugänglich. Das erhaltene rohe Aminoimidazol-hydrochlorid (**2b**) entzog sich jedoch allen Versuchen, es zur Kristallisation zu bringen, und wurde daher als Monoacetylderivat (**3c**) isoliert und identifiziert. Überraschend leicht ließ sich dagegen das analog aus dem 4,4',5,5'-Tetramethyl-2,2'-azoimidazol¹⁾ (**4**) resultierende 2-Amino-4,5-dimethyl-imidazol (**5**) isolieren. Der Strukturbeweis für **5** liegt in der Identität mit dem aus 2-[4-Brom-benzolazo]-4,5-dimethyl-imidazol erhaltenen Produkt⁹⁾.



Zur Erklärung einiger ungewöhnlicher Eigenschaften von 2-Aminoimidazolen, wie des Ausbleibens der Bildung Schiffischer Basen oder der Diazotierung unter normalen Reaktionsbedingungen⁹⁾, ist unter anderem ein Vorliegen in der Iminof orm in Erwägung gezogen worden. Aus der in jüngerer Zeit unter speziellen Bedingungen doch realisierten^{3,4)} Diazotierung ist dann auf den überwiegenden Charakter der 2-Aminoimidazole als "echte" aromatische Amine geschlossen worden. Bei den vorliegenden Untersuchungen ergaben sich Anhaltspunkte für den Amincharakter der dargestellten 2-Aminoimidazole aus der IR-Spektroskopie. So tritt in dem IR-Spektrum des Hydrochlorids von **2a** (Abb. 1) eine breite Bande um 3000 cm^{-1} auf, die sich mit der Protonierung einer primären Aminogruppe¹³⁾ in Einklang bringen läßt.

Ebenfalls deuten die IR-Spektren der Acylderivate **3a**, **3b**, **3c** und **6** auf die Struktur von Monoacylaminoverbindungen. Eine scharfe, starke Absorption bei 3340 cm^{-1} (**3a**, Abb. 2) für die N-H-Valenzschwingung, die Amidbande I bei 1675 cm^{-1} , die Amidbande II bei 1510 cm^{-1} und die Amidbande III bei 1275 cm^{-1} geben hier wesentliche Hinweise. Die starke Doppelbande bei 1620 und 1595 cm^{-1} kann auf Ringschwingungen des in 2-Stellung elektronegativ substituier ten heterocyclischen Fünfringes zurückgeführt werden¹⁴⁾. Alle genannten Absorptionen sind, in Lage und Intensität wenig verändert, auch in den Spektren der Verbindungen **3c** und **6** zu finden.

13 K. Nakanishi, T. Goto und M. Ohashi, Bull. chem. Soc. Japan *30*, 403 (1957).

14 A. R. Katritzky, Quart. Rev. (chem. Soc., London) *13*, 353, 359 (1959).

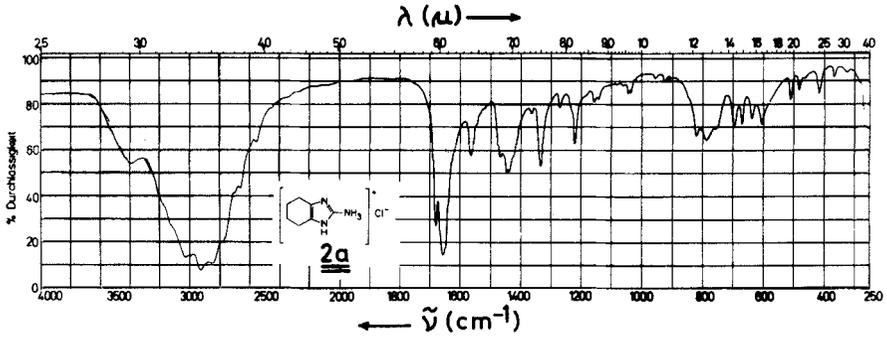


Abb. 1: IR-Spektrum des 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-hydrochlorids (2a) (1,2 mg / 150 mg KBr)

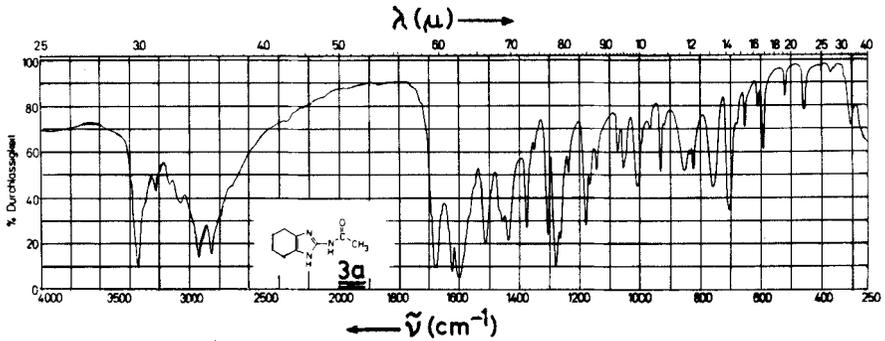


Abb. 2: IR-Spektrum des 2-Acetamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazols (3a) (1,2 mg / 150 mg KBr)

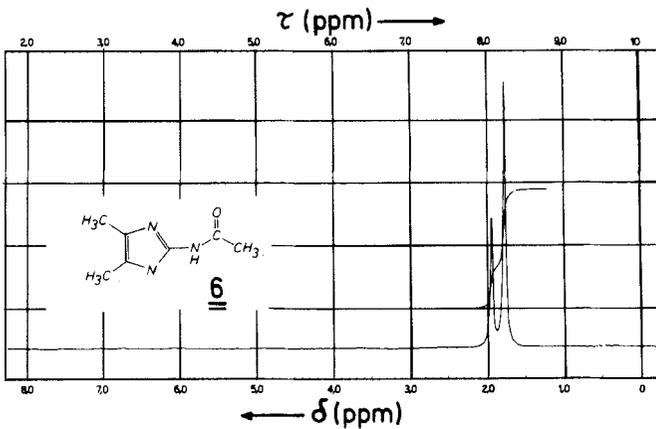


Abb. 3: NMR-Spektrum des 2-Acetamino-4,5-dimethyl-imidazols (6) (in Tri-fluoressigsäure)

Im NMR-Spektrum (Abb. 3) zeigt 6 erwartungsgemäß nur zwei Signale bei $\delta = 1,78$ ppm und $\delta = 1,95$ ppm im Intensitätsverhältnis 2 : 1, entsprechend den beiden ringständigen Methylgruppen und der Methylgruppe im Acetylstrukturteil.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die großzügige Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden im Linström-Messingblock bestimmt und nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden in KBr mit einem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 457 und die NMR-Spektren mit einem Varian-Gerät A 60 (Tetramethylsilan als äußerer Standard) aufgenommen.

2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (2a) aus 4,5,6,7,4',5',6',7'-Octahydro-2,2'-azobenzimidazol (1a)

a) durch katalytische Hydrierung

Ein Gemisch von 5,0 g (0,018 Mol) 1a und 200 ml Methanol wurde durch Zusatz von 50 ml 2n Salzsäure (0,1 Mol) gelöst. Die klare, tiefrote Lösung wurde mit 10proz. Pd/Kohle-Katalysator versetzt und unter einem Wasserstoffdruck von 4 atü geschüttelt. Innerhalb 1/2 Std. trat Entfärbung ein. Das Gemisch wurde noch 24 Std. weiterhydriert, dann vom Katalysator abfiltriert und i. Vak. eingedampft. Der Trockenrückstand ergab nach mehrfacher Umkristallisation aus Äthanol weiße, verfilzte, kleine Nadelchen, Schmp. 172 – 173°. Ausbeute 1,0 g (16 % d. Th.).

$C_7H_{11}N_3 \cdot HCl$ (173,7)	Ber.: C 48,41	H 6,97	N 24,20	Cl 20,42
	Gef.: C 48,24	H 6,95	N 24,38	Cl 20,68

b) durch Reduktion mit Zinn(II)-chlorid

2,8 g (0,01 Mol) 1a wurden portionsweise in die Lösung von 5,6 g (0,025 Mol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 13 ml konz. Salzsäure und 50 ml Wasser eingetragen. Die blaßgelbe, klare Lösung wurde nach Verdünnen mit Wasser erhitzt, mit Schwefelwasserstoff behandelt, vom Zinnsulfid abfiltriert und i. Vak. eingedampft. Der sirupöse Rückstand wurde durch zweimaliges Eindampfen mit Äthanol/Benzol und dann im Exsikkator i. Vak. getrocknet. Umkristallisation des Rohprodukts aus Äthanol lieferte 2a in weißen, verfilzten Nadelchen vom Schmp. 172 – 173°, die in allen Eigenschaften mit der durch katalytische Hydrierung von 1a erhaltenen Substanz identisch waren. Ausbeute: 2,5 g (72 % d. Th.).

Acetylderivat 3a

Nach 1stdg. Erhitzen von 0,9 g (0,005 Mol) 2a mit 10 ml Acetanhydrid zum Sieden wurde die klare Lösung i. Vak. weitgehend eingedampft. Der bräunliche Rückstand ließ sich in Wasser vollständig auflösen und schied auf Neutralisation mit verd. Natronlauge einen beigefarbenen Niederschlag ab. Dieser kristallisierte aus Äthanol in winzigen, kurzen Prismen, die sich unter deutlicher Sublimation ab 275 – 280° zu zersetzen begannen und bei 300 – 302° unter Schwarzbraunfärbung schmolzen. Ausbeute: 0,8 g (89 % d. Th.).

$C_9H_{13}N_3$ (179,2)	Ber.: C 60,32	H 7,31	N 23,45
	Gef.: C 59,98	H 7,33	N 23,24

Benzoylderivat 3b

0,9 g (0,005 Mol) **2a** wurden mit 10 ml absol. Pyridin aufgenommen und nach Zusatz von 1,0 g (0,007 Mol) Benzoylchlorid 1/2 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Die klare, braunrote Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand nach Digerieren mit Äther mit warmem Wasser aufgenommen, die Lösung von wenig braunem Harz abfiltriert und nach Erkalten mit 2n NaOH neutralisiert. Es fiel ein gelber Niederschlag aus, der nach Umkristallisation aus Methanol (Aktivkohle) ein beiges Kristallinat aus kleinen, zu Büscheln vereinigten Prismen vom Zers.-P. 271 – 273° lieferte. Ausbeute: 0,6 g (50 % d. Th.).

$C_{14}H_{15}N_3O$ (241,3)

Ber.: C 69,68

H 6,26

N 17,42

Gef.: C 69,75

H 6,13

N 17,30

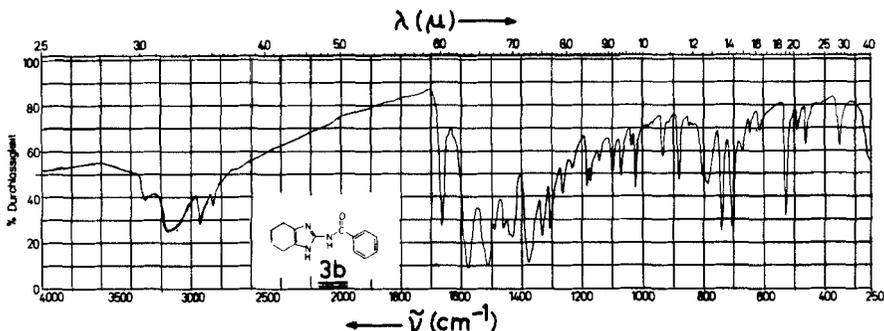


Abb. 4: IR-Spektrum des 2-Benzamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazols (**3b**) (1,0 mg / 150 mg KBr)

2-Acetamino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (3c)

3,3 g (0,01 Mol) **1b** wurden in 30 ml n HCl gelöst und in der Hitze durch langsame Zugabe einer Lösung von 5,6 g (0,025 Mol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 13 ml konz. Salzsäure und 50 ml Wasser reduziert. Entfernung von Zinnverbindungen mit H_2S und Konzentrieren i. Vak. lieferte einen bräunlichen, zähen Eindampfrückstand (1,7 g), der nach vergeblichen Kristallisationsversuchen der Acetylierung durch 1stdg. Erhitzen mit Acetanhydrid unterworfen wurde. Das rohe Acetylierungsprodukt ergab bei Umkristallisation aus Essigester beigefarbene winzige, abgeplattete Nadelchen, die bei 252 – 253° (Zers.) schmolzen. Ausbeute: 0,8 g (21 % d. Th., bz. auf **1b**).

$C_{10}H_{15}N_3O$ (193,2)

Ber.: C 62,15

H 7,82

N 21,75

Gef.: C 62,10

H 7,58

N 21,46

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

4,6 g (0,02 Mol) **4** wurden analog mit Zinn(II)-chlorid-dihydrat und konz. Salzsäure reduziert. Beim Eindampfen der vom Zinn befreiten salzsauren, wäßrigen Reaktionslösung wurde ein fast farbloser, nadelig-kristalliner Rückstand erhalten, der sich aus Äthanol/Salzsäure oder Äthanol umkristallisieren ließ. Dabei wurden farblose Nadeln erhalten, die bei der Schmelzprobe unter leichter Verfärbung ab etwa 250° deutlich zu sublimieren begannen, sich bei 300 – 302° un-

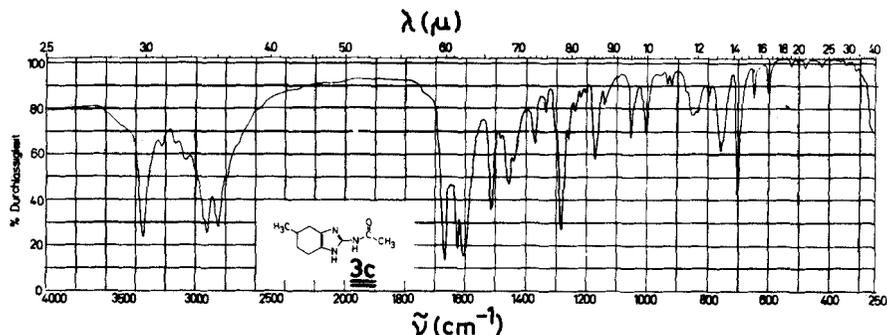


Abb. 5: IR-Spektrum des 2-Acetamino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazols (3c) (1,0 mg / 150 mg KBr)

scharf zu einer schwarzen Schmelze zersetzen und sich als identisch mit authentischer Substanz⁹⁾ erwiesen. Ausbeute: 4,0 g (68 % d. Th.).

$C_5H_9N_3 \cdot HCl$ (147,6)	Ber.: C 40,48	H 6,83	N 28,47	Cl 24,02
	Gef.: C 40,91	H 6,82	N 28,20	Cl 24,20

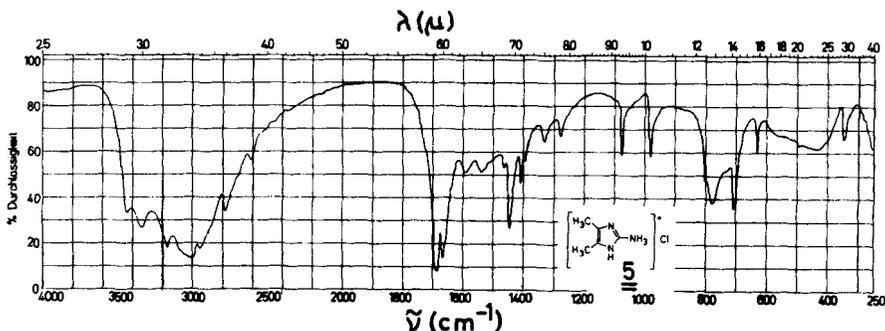


Abb. 6: IR-Spektrum des 2-Amino-4,5-dimethyl-imidazol-hydrochlorids (5) (1,2 mg / 150 mg KBr)

Acetylderivat 6

Die Acetylierung von 1,5 g (0,01 Mol) 5 ergab nach Wiedertrennen des überschüssigen Acetanhydrids einen beigen, wasserlöslichen Trockenrückstand, aus dessen wäbr. Lösung durch Neutralisieren ein weißer Niederschlag ausgefällt wurde. Durch Umkristallisation aus Äthanol wurde ein feinkristallines Produkt isoliert, das nach Verfärbung ab 265° sich bei 275 – 276° zersetzte und sich als identisch mit bekannter Substanz⁹⁾ erwies. Ausbeute: 1,3 g (84 % d. Th.).

$C_7H_{11}N_3O$ (153,2)	Ber.: C 54,88	H 7,23	N 27,43
	Gef.: C 54,67	H 7,25	N 27,73

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreutzberger, 44 Münster (Westfalen), Hittorfstraße 58 – 62 [Ph 170]