

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 455–460 (1977)

Ernst Lebenstedt⁺ und Walter Schunack

Struktur-Wirkungsbeziehungen bei Histaminanaloga, 14. Mitt.¹⁾

4-Aminomethyl-benzimidazole und 9-Amino-naphth[1,2-d]imidazole

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Eingegangen am 9. Juli 1976)

Es wird die Darstellung der bicyclischen Histaminanaloga 4-Aminomethyl-benzimidazol (**3a**) und 4-Aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**3b**) sowie der tricyclischen Analoga 9-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-naphth[1,2-d]imidazol (**6b**) und 9-Amino-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydro-naphth[1,2-d]imidazol (**6c**) beschrieben.

4-(Aminomethyl)benzimidazoles and 9-Aminonaphth[1,2-d]imidazoles

Syntheses of the bicyclic histamine analogues 4-(aminomethyl)benzimidazole (**3a**) and 4-aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazole (**3b**) and of the tricyclic analogues 9-amino-6,7,8,9-tetrahydronaphth[1,2-d]imidazole (**6b**) and 9-amino-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydronaphth[1,2-d]imidazole (**6c**) are described.

Zur Bestimmung der Wirkkonformation des Histamins untersuchten wir Histaminanaloga mit partiell²⁾ sowie weitgehend^{3–5)} eingeschränkter konformativer Beweglichkeit der Aminoäthylseitenkette.

Die an der Methylenbrücke drehbaren 4-Aminomethyl-benzimidazole **3a** und **3b**, besonders aber die weitgehend starren 9-Amino-naphth[1,2-d]imidazole **6** sollten für die Klärung der Frage, ob die Histaminseitenkette an H₁- und H₂-Rezeptoren in „gewinkelter“ oder „gestreckter“ Konformation vorliegt, von besonderem Nutzen sein, da die pharmakologisch interessanten **6b** und **6c** die maximal gestreckte trans-Konformation nicht einzunehmen vermögen.

+ Teilergebnisse der Dissertation E. Lebenstedt, Mainz 1976.

1 13. Mitt.: H.-G. Lennartz und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 881 (1976).

2 W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 934 (1973).

3 E. Lebenstedt und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 894 (1974).

4 E. Lebenstedt und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 413 (1975).

5 E. Lebenstedt und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 977 (1975).

4-Aminobenzimidazol (**1**), das durch Reduktion von 2,6-Dinitroanilin mit Palladium 10 % auf Aktivkohle in Ameisensäure und anschließende Verseifung des Formylderivats zugänglich ist, wurde durch *Sandmeyer*-Reaktion in Benzimidazol-4-carbonitril (**2**) überführt. Bei der im neutralen Bereich eindeutig ablaufenden Reaktion fällt ein großer Teil des Nitrils als Kupfer(I)-Salz an, aus dem die Base mit Schwefelwasserstoff freigesetzt werden kann. Die Hydrierung von **2** zu 4-Aminomethylbenzimidazol (**3a**) muß, um die Bildung sekundären Amins zu vermeiden, in flüssigem Ammoniak oder NH_3 -gesättigtem Methanol durchgeführt werden. Während im Benzolring substituierte⁶⁾, insbesondere alkylierte⁷⁾ Benzimidazole mit PtO_2 nach *Adams* nicht hydriert werden können, gelingt die Absättigung von **3a** zum 4-Aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (**3b**) auch unter Normalbedingungen mit Rhodium 10 % auf Aktivkohle in stark mineralsaurem Milieu, was die Vorzüge dieses Kontaktes gegenüber Platin bei der Aromatenhydrierung belegt. Bei größeren Ansätzen ist Druckhydrierung vorzuziehen.

2-Formylamino-1,8-dinitro-naphthalin (**5**) konnte durch direkte Dinitrierung von 2-Formylamino-naphthalin wegen Bildung von Oxydationsprodukten und schwer trennbaren Isomeren nicht erhalten werden. Dagegen trennt sich 2-Acetylamino-1,8-dinitro-naphthalin bei der Einwirkung von roter rauchender Salpetersäure (d 1,50) auf 2-Acetylamino-naphthalin in bis zu 40proz. Ausbeute aus dem Reaktionsgemisch direkt kristallin ab⁸⁾. Bemerkenswert ist hierbei der Einfluß des NO_2 -Gehalts der Salpetersäure auf die Abtrennung, die bei geringer NO_2 -Konzentration (frische 100proz. HNO_3) vollständig unterbleibt. Neben dem in der Literatur^{8,9)} erwähnten 2-Acetylamino-1,5-dinitronaphthalin bilden sich in geringer Menge noch das 1,6-Dinitro- und das 1,6,8-Trinitroderivat des 2-Acetylamino-naphthalins. Das durch Verseifung erhaltene 1,8-Dinitro-2-naphthylamin (**4**) mußte zur Vermeidung der aus sterischen Gründen bevorzugten peri-Kondensation¹⁰⁾ des Reduktionsproduktes 1,2,8-Triaminonaphthalin mit Ameisensäure zu 4-Amino-perimidin vor der Hydrierung formyliert werden, um einen eindeutigen Weg der Cyclisierung zu gewährleisten.

Formylierungsversuche mit wasserfreier Ameisensäure erfordern wegen der vicinalen Nitro-Gruppe lange Reaktionszeiten, wobei vorwiegend Zersetzungsprodukte erhalten werden. Dagegen setzt sich **4** mit gemischtem Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid bereits bei Raumtemperatur quantitativ zu **5** um.

Die Reduktion von **5** erfolgte wegen der vorhandenen Carbonylgruppe mit desaktiviertem *Raney*-Nickel und wegen der Schwerlöslichkeit des Reduktionsproduktes 2-Formylamino-1,8-naphthylendiamin in Aceton, das geringe Mengen Wasser enthal-

6 M. Hartmann und L. Panizzon, *Helv. Chim. Acta* 21, 1962 (1938).

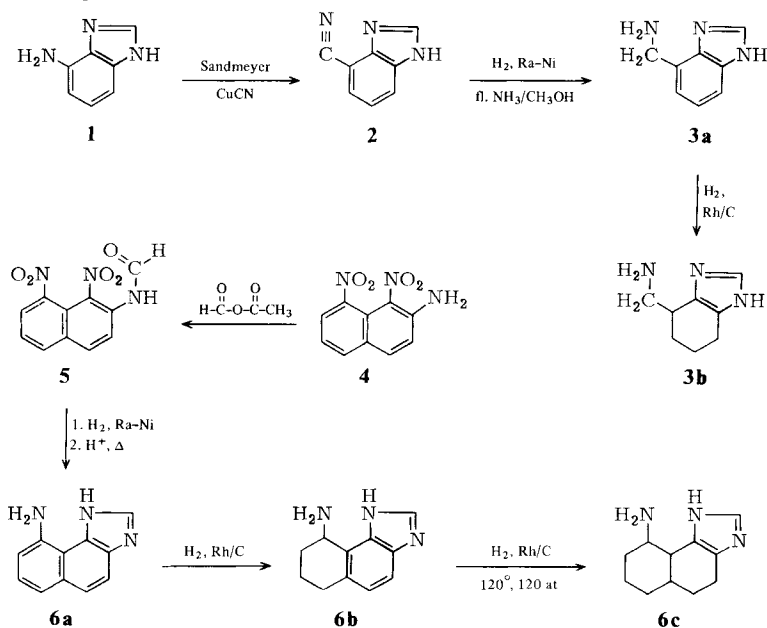
7 H. Schubert und H. Fritsche, *J. Prakt. Chem.* [4] 7, 207 (1958).

8 V. Veselý und M. Jakeš, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 33, 942 (1923).

9 E. R. Ward und P. R. Wells, *J. Chem. Soc.* 1961, 4859.

10 V. Balasubramanian, *Chem. Rev.* 66, 567 (1966).

ten muß, da sonst die Reaktion allmählich zum Stillstand kommt. Die *Phillips-Ladenburg*-Cyclisierung des nicht isolierten 2-Formylamino-1,8-naphthylendiamins mit verd. Salzsäure führt auch unter schonenden Bedingungen nur in mäßigen Ausbeuten zu dem instabilen 9-Amino-naphth[1,2-d]imidazol (**6a**). Bei der Nacharbeit der Angaben von *Stephens* und *Hamilton*¹¹⁾, die mit Eisen in wäßrigem Äthanol reduzierten, konnte die Ausbeute von 43 % an **6a** nicht annähernd erreicht werden. Die Amino-Gruppe in **6a** verhindert die partielle Reduktion mit Natrium in Amylalkohol nach *Bamberger*, die beim unsubstituierten Naphth[1,2-d]imidazol glatt zum 6,7,8,9-Tetrahydro-Derivat führt¹²⁾. Dagegen gelingt erwartungsgemäß die katalytische Reduktion von **6a** zu 9-Amino-6,7,8,9-tetrahydronaphth[1,2-d]imidazol (**6b**) mit Rhodium 10 % auf Aktivkohle unter Normalbedingungen in mineralsaurem Milieu. Die Aufnahme von zwei Äquivalenten H₂ steht in Einklang mit den Angaben von *Schubert* und *Fritsche*⁷⁾, die stets eine Hydrierung des „äußeren Rings“ bei Naphthimidazolen beobachteten. **6b**, das zu den Benzimidazolderivaten mit zwei orthoständigen Alkylsubstituenten im bz-aromatischen Ring zu rechnen ist, welche bislang als nicht hydrierbar galten¹³⁾, konnte mit Rhodium 10 % auf Aktivkohle in mineralsaurem Milieu bei 120° und 120 at zu 9-Amino-4,5,6,7,8,9,9a-octahydro-naphth-[1,2-d]imidazol (**6c**) reduziert werden.



11 J. A. Stephens und C. S. Hamilton, J. Am. Chem. Soc. 73, 4297 (1951).

12 O. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 1312 (1899).

13 H. Oelschläger und G. Giebenhain, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 485 (1973).

Das kristalline Dihydrochlorid von **6c** besteht aus einem Gemisch zweier Diastereomere, wovon bisher das eine durch Pikratfällung rein erhalten werden konnte. Die Vollständigkeit der Trennung konnte ^{13}C -NMR spektroskopisch nachgewiesen werden. Über Untersuchungen zur Konfiguration der Diastereomere wird demnächst berichtet.

Daß *Oelschläger* und *Giebenhain*¹³⁾ mit dem gleichen Katalysator bei 100° und 280 at die partielle Hydrierung von 5,6-Dimethylbenzimidazol in wäßrigem Methanol nicht gelang, ist möglicherweise eher eine Frage der fehlenden Acidität als des Ortes der Disubstitution im Benzolring.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung wird an anderer Stelle berichtet.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln sowie der Firma Ludwig Heumann u. Co., Nürnberg, für die großzügige Unterstützung durch Gewährung einer Sachspende.

Experimenteller Teil

Schmp.: Fus-O-mat[®] (Heraeus). *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

4-Amino-benzimidazol (1)

36,6 g (0,2 mol) 2,6-Dinitro-anilin¹⁴⁾ wurden in 200 ml 85proz. Ameisensäure mit 2 g Palladium 10 % auf Aktivkohle unter Normalbedingungen hydriert, das Filtrat anschließend 0,5 h erhitzt, i. Vak. eingengt und mit 600 ml 10proz. HCl verseift. Einengen i. Vak. und Kristallisation nach Entfärbung mit Kohle aus Methanol/Petroläther. *Schmp.* von $1 \cdot 2 \text{ HCl}$ 247–249° (Zers.) (Lit.¹⁵⁾ 247–249°). *Ausb.*: 52 % d. Th.

Benzimidazol-4-carbonitril (2)

In eine aus 25 g (0,1 mol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ hergestellte Kupfer(I)-cyanid-Lösung¹⁶⁾ von 90° wurde eine aus 16,5 g (0,08 mol) $1 \cdot 2 \text{ HCl}$ nach¹⁶⁾ dargestellte, mit Harnstoff entstörte und mit festem Na_2CO_3 auf pH 7 eingestellte Diazoniumlösung unter sehr gutem Rühren langsam eingetragen und anschließend bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung weiter erwärmt. Dreimalige Extraktion des rotbraunen Niederschlags mit je 500 ml siedendem Wasser und Filtration über Kohle. Beim Erkalten bildeten sich lange, farblose Nadeln vom *Schmp.* 283–284°. Der unlösliche rotbraune Rückstand besteht aus dem Kupfer(I)-Salz von **2** (*Schmp.* 256–259° (Zers.)), aus dem die Base mit H_2S in heißem 50proz. Äthanol freigesetzt werden kann. *Ausb.*: 66 % d. Th. $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3$ (143,2) *Ber.*: C 67,12 H 3,52 N 29,35; *Gef.*: C 67,25 H 3,42 N 29,45.

14 H. P. Schultz, *Org. Syn.* 31, 45 (1951).

15 G. M. van der Want, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 67, 45 (1948).

16 H. T. Clarke und R. R. Read, *Org. Syn. Coll. Vol. I*, 514 (1964).

4-Aminomethyl-benzimidazol (3a)

7,2 g (0,05 mol) **2** wurden in einem Gemisch aus je 75 ml Methanol und flüssigem Ammoniak mit 5 g Raney-Nickel 12 h bei 30 at und RT hydriert. Heiß abfiltrieren und mehrmalige Extraktion des Katalysatorrückstandes mit siedendem Methanol. Einengen i. Vak. zur Trockne und Zugabe von HCl-Äthanol. Schmp. von **3a** · 2HCl 293–298° (Zers.) (Methanol/Äther). Ausb.: 73 % d. Th. Schmp. von **3a** · 2 Pikrinsäure 225–227° (Wasser). C₈H₉N₃ · 2C₆H₃N₃O₇ (605,4) Ber.: C 39,68 H 2,50 N 20,82; Gef.: C 39,85 H 2,55 N 20,52.

4-Aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol (3b)

2,2 g (0,01 mol) **3a** · 2HCl wurden in 20 ml 3 N HCl mit 2,2 g Rhodium 10 % auf Aktivkohle 72 h unter Normalbedingungen hydriert, filtriert und i. Vak. zur Trockne eingengt. Farblose Nadelchen aus Äthanol/Äther. Schmp. von **3b** · 2 HCl 268–271°. Ausb.: 89 % d. Th. C₈H₁₃N₃ · 2HCl (224,1). Ber.: C 42,87 H 6,75 N 18,75; Gef.: C 42,63 H 6,67 N 18,66.

2-Formylamino-1,8-dinitro-naphthalin (5)

92,5 g (0,5 mol) 2-Acetylamino-naphthalin¹⁷⁾ wurden langsam unter intensivem Rühren in 450 ml rote rauchende 96proz. HNO₃ (d 1,50) von –30° eingetragen. Nach Erreichen der RT wurden 450 ml Eisessig zugesetzt, der kristalline Niederschlag abgesaugt und nacheinander mit 65proz. HNO₃, Eisessig und Aceton gewaschen. Schmp. des 2-Acetylamino-1,8-dinitro-naphthalins 238–239° (Lit.⁸⁾ 235–236°, ¹⁸⁾ 237–238°. Ausb.: 40 % d. Th.

Verseifung mit konz. HCl + Äthanol (1 + 4) zu 1,8-Dinitro-2-naphthylamin (**4**) vom Schmp. 224–226° (Lit.⁸⁾ 220–221°, ¹⁸⁾ 225–226°.

35,0 g (0,15 mol) **4** wurden 24 h in einer Mischung aus 34 ml 100proz. Ameisensäure und 82 ml Acetanhydrid, die zuvor 2 h bei 50° gehalten wurde, bei RT gerührt, wonach die Suspension rein gelb war. Absaugen und Waschen mit Äther ergab **5** vom Schmp. 222–224° (Lit.¹¹⁾ 222–224°).

9-Amino-naphth[1,2-d]imidazol (6a)

26,1 g (0,1 mol) **5** wurden in 200 ml 95proz. Aceton mit 10 g mit 0,1proz. Essigsäure desaktiviertem Raney-Nickel unter Normalbedingungen hydriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand nach Zugabe von 5g SnCl₂ · 2H₂O in 100 ml 4 N HCl unter Stickstoff und Lichtausschluß 3 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das heiße Reaktionsgemisch wurde unter intensivem Rühren tropfenweise in das gleiche Vol. HCl-gesättigtes Äthanol eingetragen. Der Niederschlag wurde bei 0° abgesaugt und in konz. wäßr. Lösung in überschüssige konz. HCl eingetropf, wobei **6a** · 2HCl als grünlich-graue Nadeln ausfiel. Schmp. von **6a** · 2HCl 299–300° (Zers.). Ausb.: 27 % d. Th. Schmp. von **6a** · Pikrinsäure 209–210° (Wasser). C₁₁H₉N₃ · C₆H₃N₃O₇ (412,3) Ber.: C 49,52 H 2,93 N 20,38; Gef.: C 49,14 H 3,08 N 20,23.

9-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-naphth[1,2-d]imidazol (6b)

2,6 g (0,01 mol) **6a** · 2HCl wurden in 30 ml 2N HCl mit 2,6 g Rhodium 10 % auf Aktivkohle 72 h unter Normalbedingungen hydriert, filtriert und der Rückstand des i. Vak. eingengten Filtrats aus Methanol/Äther kristallisiert. Schmp. von **6b** · 2HCl 298–302° (Zers.). Ausb.: 69 % d. Th. Schmp. von **6b** · 2 Pikrinsäure 223–226° (Wasser). C₁₁H₁₃N₃ · 2C₆H₃N₃O₇ (645,5) Ber.: C 42,80 H 2,97 N 19,53; Gef.: C 42,99 H 3,12 N 19,58.

17 A. Kaufmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 3480 (1909).

18 C. Groeneveld, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 51, 783 (1932).

9-Amino-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydro-naphth[1,2-d]imidazol (6c)

1,3 g (5 mmol) **6b** · 2HCl wurden in 20 ml 2 N HCl mit 1,3 g Rhodium 10 % auf Aktivkohle 48 h bei 120° und 120 at hydriert. Einengen des Filtrats i. Vak. zur Trockne und Kristallisation des Diastereomerengemischs aus Äthanol/Äther. Schmp. von **6c** · 2HCl oberhalb 250° (Zers.). Ausb.: 76 % d. Th. Fällung mit gesättigter wäßr. Pikrinsäure ergab das Pikrat eines Diastereomers. Schmp. von **6c** · 2 Pikrinsäure 266–268° (Wasser). C₁₁H₁₇N₃ · 2 C₆H₃N₃O₇ (649,5) Ber.: C 42,53 H 3,57 N 19,41; Gef.: C 42,94 H 3,62 N 19,44.

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, Saarstr. 21, 6500 Mainz 1.

[Ph 738]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 460–468 (1977)

Wolfgang Hanefeld

Reaktionen von 1,3-Dithian-2-thion (Trimethylen-trithiocarbonat) mit Aminen und Hydrazinen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 9. Juli 1976)

1,3-Dithian-2-thion (**1**) reagiert mit Aminen und Hydrazinen in Abhängigkeit von deren Basizität und Konzentration zu **2** oder **8** oder zu Thioharnstoffen.

Reactions of 1,3-Dithiane-2-thione with Amines and Hydrazines

1,3-Dithiane-2-thione (**1**) reacts with amines and hydrazines to yield **2** or **8** or thioureas depending on basicity and concentrations.

In der vorangegangenen Mitt.¹⁾ haben wir über eine Umsetzung von Dithiocarbamaten mit 1,3-Dibrompropan berichtet, bei der neben Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thionen eine weitere Gruppe von Verbindungen entstand, die nach den Spektren und Reaktionen als 2-Imino-1,3-dithiane (**8**) formuliert wurden. Zur strukturbeweisenden Gegensynthese für **8** schien die Umsetzung von primären Aminen mit 1,3-Dithian-2-thion (**1**) unter Schwefelwasserstoffabspaltung geeignet, zumal bekannt ist, daß Phe-

1 W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim), 310, 409 (1977).

2 F. Runge, Z. El-Hewehi, H. J. Renner und E. Taeger, J. Prakt. Chem. [4] 11, 284 (1960).