

MARGARETE MENGELBERG

Über 2-[α -Amino-alkyl]-4.5-dihydro-imidazole

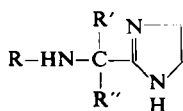
Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 20. Juni 1958)

Es wird die Darstellung einiger 2-[α -Amino-alkyl]-4.5-dihydro-imidazole aus *p*-Tosylamino-iminoäthern durch Kondensation mit Äthylendiamin und nachfolgende Abspaltung des Tosyl-Restes mit Natrium in flüssigem Ammoniak beschrieben.

Während 2-Alkyl-4.5-dihydro-imidazole seit langem bekannt und in größerer Zahl durch Kondensation geeigneter Carbonsäurederivate mit Äthylendiamin dargestellt worden sind, finden sich in der Literatur nur vereinzelt Angaben über Abkömmlinge dieser Verbindungen mit Amino- oder substituierten Aminogruppen in der Seitenkette. Im Hinblick auf die therapeutische Bedeutung, die das 2-[*N*-Phenyl-*N*-benzylaminomethyl]-4.5-dihydro-imidazol als Antihistaminicum besitzt, haben wir das diesem zugrunde liegende 2-Aminomethyl-4.5-dihydro-imidazol (Ia) und einige andere 2-[α -Amino-alkyl]-4.5-dihydro-imidazole dargestellt, die sämtlich in der Seitenkette eine primäre Aminogruppe aufweisen. Als Ausgangsstoffe dienten die Hydrochloride der *p*-Tosylamino-iminoäthyläther, die aus den *p*-Tosyl-Derivaten von α -Aminonitrilen leicht zugänglich sind¹⁾. Für den Imidazolin-Ringschluß war es im vorliegenden Falle zweckmäßig, an Stelle der Hydrochloride die freien Iminoäther zu verwenden, die sich bei Raumtemperatur mit alkoholischer Äthylendiamin-hydrat-Lösung leicht umsetzten und die gut kristallisierenden 2-[α -(*p*-Tosylamino)-alkyl]-4.5-dihydro-imidazole (Ib bis Vb) lieferten²⁾.

Als geeignetes Mittel zur Abspaltung des Tosyl-Restes aus diesen Verbindungen erwies sich Natrium in flüssigem Ammoniak, das sich auch in der Peptid-Chemie bewährt hat. Auf diesem Wege konnten wir 2-Aminomethyl-, 2-[α -Amino-isopropyl]-, 2-[α -Amino-propyl]-, 2-[α -Amino-isobutyl]- und 2-[α -Amino-benzyl]-4.5-dihydro-imidazol (Ia bis Va) mit guten Ausbeuten erhalten und in Form ihrer kristallinen Dipikrate und Dihydrochloride abscheiden und charakterisieren.



I: R' = R'' = H

II: R' = R'' = CH₃III: R' = H; R'' = C₂H₅IV: R' = CH₃; R'' = C₂H₅V: R' = H; R'' = C₆H₅

a: R = H

b: R = CH₃·C₆H₄·SO₂c: R = C₆H₅·CH₂·O·CO

Das 2-Aminomethyl-4.5-dihydro-imidazol wurde auch aus dem Carbobenzoyl-amino-acetimino-äthyläther durch Umsetzung mit Äthylendiamin-hydrat und nachfolgende Abspaltung des Carbobenzoyl-Restes mit Bromwasserstoff in Eisessig ge-

¹⁾ M. MENGELBERG, Chem. Ber. **89**, 1185 [1956].

²⁾ Mit *o*-Phenylendiamin an Stelle von Äthylendiaminhydrat erhält man analog die entsprechenden Benzimidazol-Derivate, über die in einer späteren Mitteilung berichtet wird.

wonnen. Auf die Darstellung der übrigen genannten 2-[α -Amino-alkyl]-4,5-dihydroimidazole konnte diese Methode jedoch nicht übertragen werden, da sich die als Ausgangsstoffe benötigten Carbobenzoxy-aminonitrile im Gegensatz zu den entsprechenden *p*-Tosyl-Verbindungen nicht glatt in Iminoäther überführen ließen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE³⁾

α -[p-Tosylamino]- α -methyl-butyronitril: Man beläßt das Gemisch von 9.8 g *α -Amino- α -methyl-butyronitril*⁴⁾, 22 g *p-Tosylchlorid* und 10 g Pyridin 24 Stdn. bei Raumtemp., versetzt mit Wasser, nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf und löst dessen Verdampfungsrückstand aus wenig Äthanol zu 23 g Kristallen vom Schmp. 74–75° um.

$C_{12}H_{16}N_2O_2S$ (252.3) Ber. C 57.12 H 6.39 N 11.10 Gef. C 57.36 H 6.18 N 11.23

α -[p-Tosylamino]- α -methyl-butirimino-äthyläther: Die Lösung von 2.5 g *α -[p-Tosylamino]- α -methyl-butyronitril* in 20 ccm absol. Äthanol wird bei Raumtemp. mit Chlorwasserstoff gesättigt, nach 24 Stdn. i. Vak. eingedampft und das verbleibende Iminoätherhydrochlorid durch Anreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht. Durch Umfällen aus Äthanol mit Äther bei 0° erhält man 2.9 g Tafeln vom Schmp. 119°.

$C_{14}H_{22}N_2O_3S \cdot HCl$ (334.9) Ber. N 8.34 Gef. N 8.28

Der aus dem Hydrochlorid mit konz. Kaliumcarbonat-Lösung und Äther dargestellte freie Iminoäther kristallisiert aus Benzin (Sdp. 80–90°) in langen Prismen vom Schmp. 97°.

$C_{14}H_{22}N_2O_3S$ (298.4) Ber. C 56.35 H 7.43 N 9.39 Gef. C 56.33 H 7.30 N 9.37

Carbobenzoxyamino-acetimino-äthyläther, dargestellt aus dem Hydrochlorid¹⁾ mit Kaliumcarbonat und Äther, kristallisiert aus Benzin (Sdp. 80–90°) in Prismen vom Schmp. 58–59°.

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236.3) Ber. C 60.99 H 6.83 Gef. C 61.18 H 6.78

2-[Carbobenzoxyamino-methyl]-4,5-dihydroimidazol (Ic): Man beläßt 2.0 g *Carbobenzoxyamino-acetimino-äthyläther* mit 20 ccm 5-proz. Äthylendiamin-hydrat-Lösung 4 Tage bei Raumtemp., dampft i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Nitromethan zu 1.5 g Blättchen vom Schmp. 122–123° um.

$C_{12}H_{15}N_3O_2$ (233.3) Ber. C 61.78 H 6.48 N 18.02 Gef. C 61.57 H 6.29 N 18.11

Das *Hydrochlorid*, dargestellt durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die äthanol. Lösung der Base, Eindampfen i. Vak. und Verreiben des Rückstandes mit Äthylacetat, kristallisiert aus Äthanol/Äther in Blättchen vom Schmp. 135–136°.

$C_{12}H_{15}N_3O_2 \cdot HCl$ (269.7) Ber. C 53.43 H 5.98 N 15.58 Gef. C 53.28 H 5.83 N 15.48

Pikrat: Blättchen vom Schmp. 151–152° (aus Äthanol).

$C_{12}H_{15}N_3O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (462.4) Ber. C 46.75 H 3.92 N 18.12 Gef. C 46.54 H 4.06 N 18.47

2-[p-Tosylamino-methyl]-4,5-dihydroimidazol (Ib): Man beläßt 2.0 g *p-Tosylamino-acetimino-äthyläther*¹⁾ mit 20ccm 5-proz. äthanol. Äthylendiamin-hydrat-Lösung 4 Tage bei Raumtemp., dampft i. Vak. ein, wäscht den krist. Rückstand mit Äther und löst ihn aus Nitromethan zu 1.8 g flachen Prismen vom Schmp. 99–100° um.

$C_{11}H_{15}N_3O_2S$ (253.3) Ber. C 52.15 H 5.97 N 16.59 Gef. C 52.03 H 6.01 N 16.33

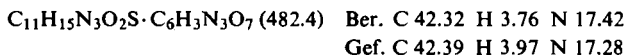
Hydrochlorid: Polyeder vom Schmp. 212° (aus absol. Äthanol).

$C_{11}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$ (289.8) Ber. C 45.59 H 5.57 Gef. C 45.72 H 5.94

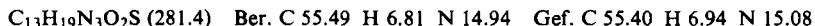
³⁾ Alle Substanzen wurden zur Analyse bei 15 Torr getrocknet.

⁴⁾ H. BILTZ und K. SLOTTA, J. prakt. Chem. [2] 113, 233 [1926].

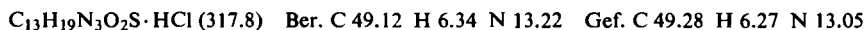
Pikrat: Polyeder vom Schmp. 194° (Zers.) (aus Wasser).



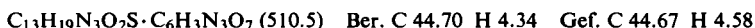
2-[α -(*p*-Tosylamino)-isopropyl]-4.5-dihydro-imidazol (*IIB*), aus α -[*p*-Tosylamino]-isobutyrimino-äthyläther¹⁾ analog Ib dargestellt, kristallisiert aus absol. Äthanol in Polyedern vom Schmp. 196°; Ausb. 85% d. Th.



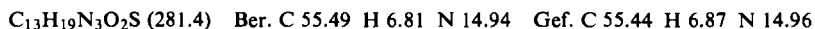
Hydrochlorid: Polyeder vom Schmp. 260–263° (Zers.) (aus absol. Äthanol).



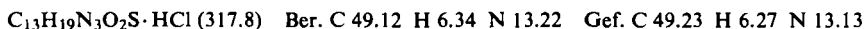
Pikrat: Polyeder vom Schmp. 195–196° (aus Äthanol).



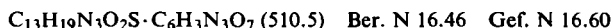
2-[α -(*p*-Tosylamino)-propyl]-4.5-dihydro-imidazol (*IIIb*), aus α -[*p*-Tosylamino]-butyrimino-äthyläther¹⁾ dargestellt, kristallisiert aus absol. Äthanol in Polyedern und dicken Platten vom Schmp. 152°.



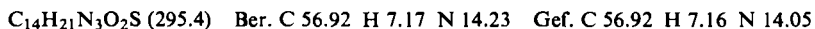
Hydrochlorid: Polyeder und Tafeln vom Schmp. 219–220° (Zers.) (aus Äthanol).



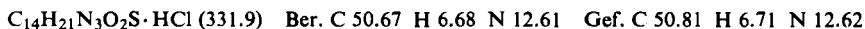
Pikrat: Säulen und Polyeder vom Schmp. 181° (aus Wasser).



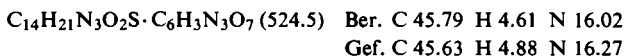
2-[α -(*p*-Tosylamino)-isobutyl]-4.5-dihydro-imidazol (*IVb*), aus α -[*p*-Tosylamino]- α -methylbutyrimino-äthyläther dargestellt, kristallisiert aus Nitromethan in Tafeln vom Schmp. 118°; Ausb. 90% d. Th.



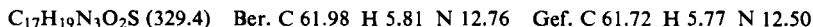
Hydrochlorid: Kurze Säulen vom Schmp. 195° (aus Nitromethan).



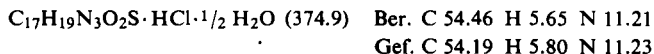
Pikrat: Plättchen vom Schmp. 204° (aus Nitromethan).



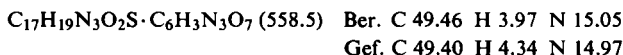
2-[α -(*p*-Tosylamino)-benzyl]-4.5-dihydro-imidazol (*Vb*), aus α -[*p*-Tosylamino]-phenylacetimino-äthyläther (Schmp. 91–93°; frühere Angabe: 67°¹⁾) dargestellt, kristallisiert aus Äthanol in nadelförmigen Prismen vom Schmp. 137° (Zers.); Ausb. 90% d. Th.



Hydrochlorid: Nadeln vom Schmp. 195–196° (Zers.) (aus Äthanol).



Pikrat: Mehrseitige Säulen vom Schmp. 165° (aus Äthanol).



2-Aminomethyl-4.5-dihydro-imidazol (*Ia*): a) Man verreibt 1.0 g *Ic* mit 1 ccm Eisessig, fügt unter Feuchtigkeitsausschluß 5 ccm einer 33-proz. Lösung von *Bromwasserstoff* in Eisessig zu, versetzt nach $\frac{1}{2}$ Stde. mit Äther und saugt nach 24 Stdn. 0.9 g (80% d. Th.) *Dihydrobromid*

ab, das aus Methanol unter Zusatz von Äther zu Prismen vom Schmp. 229° (Zers.) umkristallisiert wird.

$C_4H_9N_3 \cdot 2HBr$ (261.0) Ber. C 18.41 H 4.25 N 16.10 Gef. C 18.34 H 4.26 N 16.28

b) Man löst 0.5 g *lb* unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß in 70 ccm flüss. Ammoniak, trägt bei -35° portionsweise 0.2 g *Natrium* ein, entfärbt die blaue Lösung mit der erforderlichen Menge Ammoniumchlorid und läßt über Nacht bei Raumtemp. eindunsten. Der Rückstand wird in verd. Essigsäure gelöst, über Aktivkohle filtriert und durch Zusatz von Pikrinsäure in das *Dipikrat* verwandelt, das aus Wasser in Täfelchen vom Schmp. 233° (Zers.) kristallisiert; Ausb. 90% d. Th.

$C_4H_9N_3 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (557.4) Ber. C 34.48 H 2.71 N 22.62 Gef. C 34.48 H 3.09 N 22.20

Das gleiche Salz wird aus dem nach a) dargestellten Dihydrobromid und Pikrinsäure in wäbr. Lösung erhalten.

Dihydrochlorid: Man versetzt das Dipikrat mit verd. Salzsäure, schüttelt mehrmals mit Benzol aus, dampft die wäbr. Lösung i. Vak. ein, bringt den über Diphosphorpentoxyd getrockneten Rückstand durch Verreiben mit Aceton zur Kristallisation und löst ihn aus Äthanol/Äther zu Prismen vom Schmp. 206–207° um.

$C_4H_9N_3 \cdot 2 HCl$ (172.1) Ber. C 27.92 H 6.44 N 24.42 Gef. C 27.99 H 6.37 N 24.42

2-[*α*-Amino-isopropyl]-4.5-dihydro-imidazol (*IIa*) wird aus dem entspr. *p*-Tosyl-Derivat *IIb* analog dargestellt und als *Dipikrat* abgeschieden, das aus Nitromethan in Blättchen vom Schmp. 225–226° kristallisiert; Ausb. 90% d. Th.

$C_6H_{13}N_3 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (585.4) Ber. C 36.93 H 3.27 N 21.54
Gef. C 36.74 H 3.41 N 21.58

Das *Dihydrochlorid*, aus dem Dipikrat wie oben dargestellt, kristallisiert aus Äthanol/Äther in kleinen Polyedern vom Schmp. 223–224°.

$C_6H_{13}N_3 \cdot 2 HCl$ (200.1) Ber. C 36.01 H 7.56 N 21.00 Gef. C 36.24 H 7.31 N 21.19

2-[*α*-Amino-propyl]-4.5-dihydro-imidazol (*IIIa*), dargestellt aus dem entspr. *p*-Tosyl-Derivat *IIIb*, bildet ein *Dipikrat*, das aus Äthanol in kleinen Prismen vom Schmp. 204° (Zers.) kristallisiert; Ausb. 80% d. Th.

$C_6H_{13}N_3 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (585.4) Ber. C 36.93 H 3.27 N 21.54
Gef. C 37.02 H 3.48 N 21.45

2-[*α*-Amino-isobutyl]-4.5-dihydro-imidazol (*IVa*) wird aus dem entspr. *p*-Tosyl-Derivat *IVb* dargestellt und als *Dipikrat* isoliert, das aus Nitromethan in länglichen Blättchen vom Schmp. 216° (Zers.) kristallisiert; Ausb. 90% d. Th.

$C_7H_{15}N_3 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (599.4) Ber. C 38.07 H 3.53 N 21.03
Gef. C 38.27 H 3.62 N 21.06

Das aus dem Dipikrat dargestellte *Dihydrochlorid* kristallisiert aus Äthanol/Äther in Blättchen vom Schmp. 194–195°.

$C_7H_{15}N_3 \cdot 2 HCl$ (214.1) Ber. C 39.26 H 8.00 N 19.62 Gef. C 39.47 H 7.92 N 19.75

2-[*α*-Amino-benzyl]-4.5-dihydro-imidazol (*Va*) wird aus dem *p*-Tosyl-Derivat *Vb* mit 70% Ausb. erhalten. Das *Dipikrat* kristallisiert aus Nitromethan in länglichen Blättchen vom Schmp. 173°.

$C_{10}H_{13}N_3 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ (633.4) Ber. C 41.71 H 3.02 N 19.90
Gef. C 41.87 H 2.78 N 20.08