



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTCHRIFT 146 595

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 146 595 (44) 18.02.81 Int. Cl.³ 3(51) C 07 D 233/98
(21) WP C 07 D / 216 283 (22) 17.10.79

(71) siehe (72)

(72) Hetzheim, Annemarie, Dr.rer.nat.habil. Dipl.-Chem.; Venz,
Hartmut, Dipl.-Chem., DD

(73) siehe (72)

(74) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, BfN, 2200 Greifswald,
Rudolf-Petersshagen-Allee

(54) Verfahren zur Herstellung von
1.3-Di-acylamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazolinen

(57) In der Erfindung wird eine Synthesemethode von neuen Heterocyclen der Imidazolreihe beschrieben. Durch die Erfindung sollte ein neues Syntheseverfahren neuer chemischer Zwischenprodukte erarbeitet werden, die für die pharmazeutische Industrie von Interesse sind bzw. selbst potentielle Pharmaka sein können. Aus 2-Amino-3-phenacyl-5-alkyl(aryl)-1.3.4-oxadiazoliumbromiden erhält man durch Erhitzen ihrer mit Ammoniak neutralisierten Lösung mit Carbonsäurehydraziden 1.3-Diacylamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazoline und durch Entacylierung 1.3-Diamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazoline der Formel, wo R¹ und R² eine Acylgruppe oder Wasserstoff bedeuten. Diese Substanzen können als Pharmaka oder Wachstumsregler von Interesse sein. - Formel -



a) Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von 1.3-Di-acylamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazolinen

b) Anwendungsgebiet der Erfindung

Das in der Erfindung angegebene Syntheseverfahren betrifft die Synthese von Verbindungen, die als chemische Zwischenprodukte von Interesse sind.

c) Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

1.3-Di-acylamino- bzw. 1.3-Diamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazoline sind bisher nach einem anderen Verfahren noch nicht synthetisiert worden. Bisher wurden nach einem ähnlichen Verfahren mit anderen Reaktanden nur 1.2-Diamino-4-aryl-imidazole synthetisiert (vgl. A. Hetzheim und O. Peters, WP 12p/121115 vom 5.11.67; Patentschrift 58509, A. Hetzheim, O. Peters und H. Beyer, Chem. Ber. 100, 3418 (1967)).

d) Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein neues Syntheseverfahren für praktisch anwendbare bisher unbekannte Heterocyolen zu entwickeln, die bessere Eigenschaften als bisher eingesetzte chemische Zwischenprodukte haben.

e) Darlegung des Wesens der Erfindung

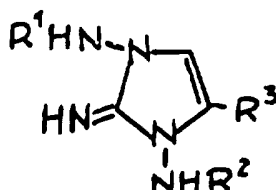
- Die technische Aufgabe, die durch die Erfindung gelöst wird

Die technische Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein neues und rasch verlaufendes Verfahren zur Synthese von

1.3-Diamino(1.3-di-acylamino)-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazolin-
 linen zu realisieren.

- Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß synthetisiert man 1.3-Di-acylamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazoline der allgemeinen Formel



wobei R^1 und R^2 eine Acylgruppe und R^3 eine Arylgruppe bedeuten, durch 30 Minuten bis 2 Stunden Sieden der mit Ammoniak neutralisierten ethanolischen Lösung von substituierten 2-Amino-3-phenacyl-5-alkyl(aryl)-1.3.4-oxadiazoliumbromiden mit Carbonsäurehydraziden und isoliert die Substanzen entsprechend den in den Ausführungsbeispielen angegebenen Versuchsbedingungen. Durch 1 - 2 Minuten Erhitzen der so erhaltenen Substanzen mit halbkonzentrierter Salzsäure lassen sich die 1.3-Diamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazolin-dihydrochloride darstellen und wie in den Ausführungsbeispielen beschrieben reinigen. Daraus erhält man 1.3-Diamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazoline durch Lösen in 50%igem Ethanol und Neutralisieren mit 2n Natronlauge.

f) Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

1.3-Di-acetamino-2-imino-4-phenyl- Δ^4 -imidazolinhydrat
 1,0 g (3,36 mmol) 2-Amino-5-methyl-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid und 0,26 g (3,36 mmol) Acethydrazid löst man in 10 - 15 ml Ethanol. Man neutralisiert die Lösung mit Ammoniak und erhitzt 30 Min. unter Rückfluß. Die nach dem Abkühlen abgeschiedene farblose Substanz wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 0,65 g (67 %); Schmp. 139 - 140° (Zers.);

- 3 - 216283

Die wasserfreie Verbindung erhält man durch Erhitzen in der Trockenpistole. Schmp. 165 - 166° (Zers.)

Beispiel 2

1-Acetamino-3-propionylamino-4-phenyl- Δ^4 -imidazolinhydrat

1,0 g (3,36 mmol) 2-Amino-5-methyl-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid und 0,30 g (3,36 mmol) Propionsäurehydrazid löst man in 15 ml Ethanol und erhitzt die Lösung nach dem Neutralisieren mit Ammoniak 45 Min. zum Sieden. Der erhaltene farblose Niederschlag wird nach Filtration aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 0,60 g (60 %); Schmp. 135 - 136° (Zers.)

Beispiel 3

1-Acetamino-2-imino-3-phenylacetamino-4-phenyl- Δ^4 -imidazolinhydrat

1,0 g (3,36 mmol) 2-Amino-5-methyl-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid und 0,5 g (3,36 mmol) Phenyllessigsäurehydrazid erhitzt man nach Neutralisieren der ethanolischen Lösung 2 Stdn. unter Rückfluß. Die nach dem Abkühlen erhaltenen farblosen Kristalle reinigt man durch Umkristallisieren aus Ethanol.

Ausb.: 1,0 g (86 %); Schmp. 207 - 208° (Zers.)

Beispiel 4

1-Propionylamino-3-benzamino-2-imino-4-phenyl- Δ^4 -imidazolin

1,0 g (3,21 mmol) 2-Amino-5-ethyl-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid und 0,44 g (3,21 mmol) Benzhydrazid erhitzt man in Ethanol nach dem Neutralisieren mit Ammoniak 45 Min. zum Sieden. Die Kristallabscheidung beginnt bereits nach wenigen Minuten aus der siedenden Lösung. Aus Ethanol erhält man nach dem Umkristallisieren farblose Stäbchen.

Ausb.: 0,6 g (54 %); Schmp. 228 - 229° (Zers.)

Beispiel 5

1-Acetamino-2-imino-3-salicyloylamino-4-phenyl- Δ^4 -imidazolin

1,0 g (3,36 mmol) 2-Amino-5-methyl-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid und 0,51 g (3,36 mmol) Salicylsäurehydrazid löst man in 15 ml Ethanol, neutralisiert mit Ammoniak und verfährt analog Beispiel 1. Man engt nach beendeter Reaktion etwas ein und isoliert eine farblose Substanz, die sich aus Ethanol umkristallisieren läßt.
Ausb.: 0,75 g (64 %); Schmp. 176 - 177°

Beispiel 6

1,3-Di-acetamino-2-imino-4-p-methylphenyl- Δ^4 -imidazolin-hydrat

1,0 g (3,21 mmol) 2-Amino-5-methyl-3-p-methylphenacyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid und 0,24 g (3,21 mmol) Acethydrazid erhitzt man in 15 ml Ethanol nach dem Neutralisieren mit Ammoniak 30 Min. zum Sieden und arbeitet dann analog Beispiel 1 weiter.

Ausb.: 0,35 g (36 %); Schmp. 206 - 207° (Zers.)

Beispiel 7

1,3-Di-acetamino-2-imino-4-p-bromphenyl- Δ^4 -imidazolin-hydrat

1,0 g (2,65 mmol) 2-Amino-3-p-bromphenacyl-5-methyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid und 0,20 g (2,65 mmol) Acethydrazid löst man in Ethanol, neutralisiert mit Ammoniak und erhitzt 30 Min. unter Rückfluß. Der nach dem Abkühlen und Anreiben erhaltene farblose Niederschlag läßt sich aus Ethanol umkristallisieren.

Ausb.: 0,35 g (36 %); Schmp. 199 - 200°

Beispiel 8

1,3-Diamino-2-imino-4-phenyl- Δ^4 -imidazolin-dihydrochlorid

1,0 g (3,66 mmol) 1,3-Di-acetamino-2-imino-4-phenyl- Δ^4 -imidazolinhydrat erhitzt man mit 20%iger Salzsäure bzw. ethanolischer Salzsäure unter Rückfluß. Nach anfänglicher Lösung bildet sich das Hydrochlorid der Ausgangssubstanz, das sich bei weiterem Erhitzen allmählich löst. Nach 1 - 2 Min. Siededauer fällt aus der siedenden Lösung ein voluminöser farbloser Niederschlag aus. Man kristallisiert

aus 50%igem Ethanol um.

Ausb.: 0,75 g (78 %); Zers.-P.: 154 - 155°

1.3-Diamino-2-imino-4-phenyl- Δ^4 -imidazolin

1,0 g (3,82 mmol) 1.3-Di-acetamino-2-imino-4-phenyl- Δ^4 -imidazolin-dihydrochlorid löst man in 50%igem Ethanol und neutralisiert mit 2n NaOH. Den erhaltenen Niederschlag wäscht man mit Ethanol und kristallisiert aus Ethanol um.

Ausb.: 0,83 g (82 %); Schmp. 179 - 180° (Zers.)

Beispiel 9

1.3-Diamino-2-imino-4-p-methylphenyl- Δ^4 -imidazolin-dihydrochlorid

Man setzt als Ausgangssubstanz 1.3-Di-acetamino-2-imino-4-p-methylphenyl- Δ^4 -imidazolinhydrat ein und verfährt dann analog Beispiel 8. Aus wäßrigem Ethanol kristallisieren farblose Nadeln.

Ausb.: 80 %; Zers.-P.: 220 - 221°

Beispiel 10

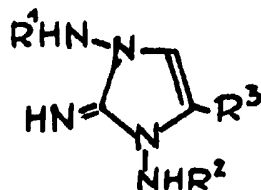
1.3-Diamino-2-imino-4-p-bromphenyl- Δ^4 -imidazolin-dihydrochlorid

Man entacetyliert 1.3-Di-acetamino-2-imino-4-p-bromphenyl- Δ^4 -imidazolinhydrat nach dem in Beispiel 8 angegebenen Verfahren und kristallisiert die so erhaltene farblose Substanz aus Ethanol um.

Ausb.: 82 %; Zers.-P.: 267 - 269°

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 1.3-Di-acylamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazolinen, gekennzeichnet dadurch, daß man 2-Amino-3-phenacyl-5-alkyl(aryl)-1.3.4-oxadiazoliumbromide mit Carbonsäurehydraziden zu 1.3-Di-acylamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazolinen folgender Formel umsetzt



wo R¹ und R² gleiche oder verschiedene Acylgruppen bedeuten und R³ ein Acylrest ist und die erhaltenen 1.3-Diacylamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazoline mit Salzsäure zu 1.3-Diamino-2-imino-4-aryl- Δ^4 -imidazolinen, wo in der angegebenen Formel R¹ und R² Wasserstoff bedeuten, entacyliert.