



Wirtschaftspatent

Ertelt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

2006 194

Int.Cl.³

3(51) C 07 D233/06

C 07 D233/20

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2327 634

(22) 21.08.81

(44) 25.05.83

(71) HUMBOLDT-UNIVERSITAET ZU BERLIN;DD;

(72) PAUL, HEINZ,DR. RER. NAT. HABIL. DIPL.-CHEM.;HENNING, MECHTHILD,DIPL.-CHEM.;

RUND, MARGIT,DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.;DD;

(73) siehe (72)

(74) HUMBOLDT-UNIV. BERLIN DIREKTORAT F. FORSCHUNG 1086 BERLIN POSTFACH 1297

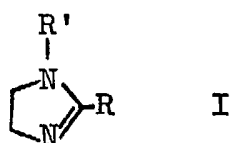
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,2-DISUBSTITUIERTEN Δ^2 -IMIDAZOLINEN UND
DEREN SALZEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Darstellung von Δ^2 -Imidazolinen, die eine Bedeutung als biologisch aktive Substanzen in pharmazeutischen und anderen Zubereitungen besitzen. Es sollen solche Imidazoline aus gut zugänglichen Verbindungen in einfacher Weise synthetisiert werden. Erfindungsgemäß werden dazu N,N-Ethylen-N'-arylamidine (1) mit HCl oder HBr in N-[2-Chlor (Brom)-ethyl]-N'-arylamidiniumchloride (-bromide) überführt und mit Natron- bzw. Kalilauge zu 1,2-disubstituierten Δ^2 -Imidazolinen (2) cyclisiert. Mit Jodwasserstoffsäure entstehen aus den Amidinen direkt die Δ^2 -Imidazoliniumjodide. Es werden die Salze der Δ^2 -Imidazoline mit Halogenwasserstoffsäuren dargestellt. Die Erfindung ist in der chemischen Industrie einsetzbar.
Formeln

Verfahren zur Herstellung von 1,2-disubstituierten Δ^2 -Imidazolinen und deren Salzen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2-disubstituierten Δ^2 -Imidazolinen der allgemeinen Formel I



und deren Salzen, wobei R für Phenyl, substituiertes Phenyl, tert.-Butyl oder Adamantyl-(1) und R' für Phenyl oder substituiertes Phenyl, vorzugsweise für Alkyl-, Nitro- oder Halogensubstituiertes Phenyl steht. Diese 1,2-disubstituierten Δ^2 -Imidazoline sowie deren Salze sind als potentielle Pharmaka von Interesse.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß Δ^2 -Imidazoline, besonders 2- oder 2,4-substituierte, vielfältige biologische Wirksamkeiten aufweisen, wobei die Hauptbedeutung in der Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System liegt. (M.Hartmann, H.Isler, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 192, 141 (1939); F.Hauschild, Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, VEB Georg Thieme, Leipzig, 4.Aufl. 1973, 938-939; M.Negwer, Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Bde. 1-3; Bd. 3, 1310 (Imidazoline), Akademie-Verlag-Berlin 1978.)

Daneben sind auch Δ^2 -Imidazoline mit sedativer und/oder antidepressiver sowie vielfältigen anderen biologischen Wirkungen beschrieben. (M.Negwer, loc.cit.)

1,2-disubstituierte Δ^2 -Imidazoline sind in geringerem Umfang untersucht und weisen z.B. bakterio statische und lokalanästhetische Eigenschaften auf. (L.P.Kyrides, F.B.Zienty, G.W. Staehly, H.L.Morrill, J.org.Chemistry 12, 577 (1947).)

In der DE-OS 2818367 werden 1-Alkyl-2-phenoxyalkyl- Δ^2 -imidazoline als Insektizide beschrieben. Für 1,2-Diamino- Δ^2 -imidazoline wurde eine antihypertonische Wirkung gefunden (DE-OS 2652923).

Über antivirale Eigenschaften von 1,2-disubstituierten Δ^2 -Imidazolinen ist u.W. nichts bekannt.

Zur Synthese von 1,2-Diaryl- Δ^2 -imidazolinen durch Isomerisierung von N,N-Ethylen-N'-arylbenzamidinen mittels Natriumjodid oder Kaliumrhodanid in Aceton oder i-Propanol unter Erhitzen werden von H.W.Heine und H-S.Bender (J.org.Chemistry 25, 461 (1960)) zwei Beispiele angegeben. Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß ein molares Verhältnis von 1 : > 1 des Amidins zum Isomerisierung bewirkenden Agens günstigerweise eingehalten, im organischen Lösungsmittel und bei dessen Siedetemperatur gearbeitet werden muß. Die Reaktionsdauer von 3 - 3,5 h erhöht sich bei Verminderung des Natriumjodids auf mehrere Tage; mit Kaliumrhodanid werden ebenfalls 47 h angegeben. Die Ausbeuten sind sehr gut.

Nach US 3 165529 wird ein N,N-Ethylen-N'-arylbenzamidin in Ether mit einer konzentrierten Lösung von Chlorwasserstoff in i-Propanol in ein N-(2-Chlorethyl)-N'-arylbenzamidin überführt, dieses abfiltriert, schnell in Wasser gelöst und mit einer weniger als äquivalenten Menge Natriumhydroxid in wenig Wasser versetzt. Das gebildete Δ^2 -Imidazolin wird in 43-proz. Ausbeute gewonnen.

N-(2-Chlorethyl)-N'-2(3)(4)-methoxyphenyl-benzamidin ergibt bei der Behandlung mit Chlorwasserstoff in i-Propanol ein entsprechendes Δ^2 -Imidazoliniumchlorid (US 3 165529).

Diese Verbindungen haben diuretische, speziell natriuretische Eigenschaften.

Nachteilig an diesem Verfahren ist die Verwendung organischer Lösungsmittel, das Einleiten des Chlorwasserstoffs in das Lösungsmittel sowie der Einsatz aufwendiger hergestellter Ausgangsstoffe.

Die Möglichkeit der Isomerisierung von N,N-Ethylen-N'-aryl-diphenylacetamidin sowie eines Isobutyramidins nutzten auch M. Murai und Mitarbeiter aus (J.org.Chemistry 42, 847 (1977)). Sie setzten diese Amidine mit Salzsäure in relativ viel Ethanol 5 h in der Siedehitze um, neutralisierten anschließend die Reaktionslösung mit Natronlauge und erhielten danach die entsprechenden Δ^2 -Imidazoline. Über eine biologische Aktivität der hergestellten Verbindungen erfolgten keine Angaben. Nachteile dieses Verfahrens sind die Anwendung eines organischen Lösungsmittels und das Arbeiten bei erhöhter Temperatur. Die Ausbeuten liegen zwischen 76 und 43 %. Die Herstellung der Ausgangsamidine erfolgt durch Addition von Aziridin an relativ schwierig zugängliche Heterocumulene, so daß nach diesem Verfahren nur aliphatische Amidine erfaßt werden können.

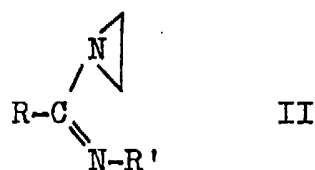
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung von neuen, biologisch aktiven 1,2-disubstituierten Δ^2 -Imidazolinen und deren Salzen, wobei die Synthese hinsichtlich der verwendeten Reagenzien sparsam, bequem unter Vermeidung organischer Lösungsmittel relativ schnell und energiesparend bei guter Ausbeute durchführbar sein soll.

Darlegung des Wesens der Erfindung

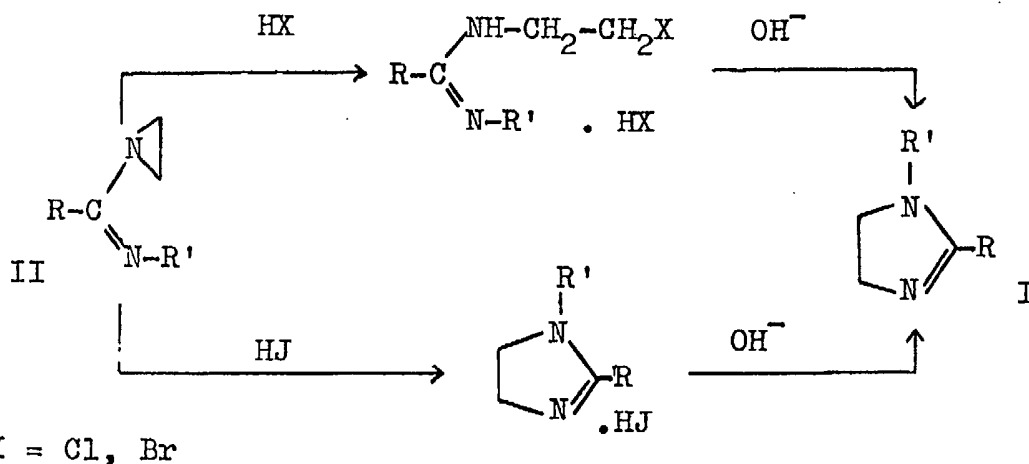
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von 1,2-disubstituierten Δ^2 -Imidazolinen und deren Salzen zu entwickeln, das den Einsatz einfach handhabbarer Reagenzien gestattet, nicht an ein organisches Lösungsmittel gebunden ist und keine erhöhten Temperaturen bei relativ kurzer Reaktionsdauer benötigt.

Erfindungsgemäß wird z.B. ein nach WP C07C / 221921 einfach zugängliches N,N,N'-trisubstituiertes Amidin der allgemeinen Formel II



in der R und R' dieselbe Bedeutung wie bei Formel I besitzen, mit einer konzentrierten oder verdünnten Halogenwasserstoffsäure HX mit X = Cl, Br oder J bei Raumtemperatur gegebenenfalls unter Schütteln solange behandelt, bis sich die Menge eines eventuell ausfallenden Niederschlages nicht mehr erhöht. Hierzu werden 1 h bis maximal 3 h benötigt. Günstige Säurekonzentrationen sind 8 - 32-proz. Salzsäure, 40-proz. Bromwasserstoffsäure oder 40 - 50-proz. Jodwasserstoffsäure.

Bei der Umsetzung des Amidins mit Salz- oder Bromwasserstoffsäure kann ein N-[2-Chlor (Brom)-ethyl]-N'-arylamidiniumhydrochlorid bzw. -hydrobromid ausfallen, während sich bei der Verwendung von Jodwasserstoffsäure unerwartet sofort das Hydrojodid eines Δ^2 -Imidazolins abscheidet, das sich bequem abtrennen, in üblicher Weise reinigen sowie durch Alkalisieren in die freie Base überführen läßt.



Die Abtrennung der genannten ausgefallenen Salze (N-[2-Chlor (brom)-ethyl]-N'-arylamidiniumhalogenide) kann aber in jedem Fall unterbleiben, indem das saure Reaktionsgemisch zur Cyclisierung weiter mit einer anorganischen Base, vorzugsweise mit Natron- oder Kalilauge, vorsichtig ggf. unter Kühlung

alkalisiert, freigesetztes Δ^2 -Imidazolin abgesaugt und umkristallisiert oder aus der alkalischen Phase mit einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise mit Ether, Methylenchlorid oder Chloroform ausgeschüttelt wird. Nach Trocknen und Einengen des Extraktes läßt sich das Δ^2 -Imidazolin ebenfalls in sehr guter Ausbeute isolieren. Seine Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus einem gebräuchlichen Lösungsmittel oder Lösungsmittel / Wasser Gemisch.

Zur Überführung der Δ^2 -Imidazoline der Formel I in ihre Hydrohalogenide werden an sich bekannte Methoden angewendet, jedoch lassen sich die Hydrojodide wie oben beschrieben, wesentlich vorteilhafter direkt aus der Reaktionsmischung gewinnen.

Im Vergleich zu den bekannten Synthesen ist das erfindungsgemäße Verfahren ökonomischer, weil nach WP C07C / 221921 bequem erhältliche Amidine eingesetzt, vorteilhaft in wäßrigem Medium mit leicht dosierbaren Säuren sowie Basen und ohne Energiezufuhr gearbeitet wird, auf genaue Äquivalenzverhältnisse nicht geachtet werden muß, und die 1,2-disubstituierten Δ^2 -Imidazoline sowie ihre Hydrohalogenide in sehr guter Ausbeute kurzfristig erhältlich sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist sparsamer, weil die verwendeten Halogenwasserstoffsäuren weniger kostenaufwendig sind als bisher benutzte Agenzien. Überraschend ist hierbei der durch Jodwasserstoffsäure unmittelbar bewirkte Ringschluß zum Imidazolin, für den u.W. kein vergleichbares Beispiel bekannt ist. Außerdem kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren auf die Isolierung eines Zwischenproduktes verzichtet werden, so daß aus dem eingesetzten Amidin im Eintopfverfahren direkt Δ^2 -Imidazoline in Ausbeuten von 75 bis 95 % und darüber gewonnen werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Δ^2 -Imidazoline sowie ihre Salze weisen unerwartet eine in vitro Aktivität gegen Viren auf; weiter wurde eine antiphlogistische Wirkung gefunden.

Ausführungsbeispiele

Δ^2 -Imidazoline (Tabelle 1)

Methode A

0,01 mol eines N,N-Ethylen-N'-arylamidins wird 1 - 3 h bei Raumtemperatur in 20 - 50 ml 8 - 32-proz. Salzsäure geschüttelt, wobei das Hydrochlorid eines N-(2-Chlorethyl)-N'-arylamidins ausfällt, dessen Isolierung nicht erforderlich ist. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit konz. Natronlauge alkalisiert, wobei sich der Imidazolinring schließt. Das ausgefallene Salz kann aber auch abgesaugt oder abdekantiert und mit konz. Natronlauge wie oben weiter verarbeitet werden. In beiden Fällen scheidet sich das Δ^2 -Imidazolin ölig ab und kann nach dem Durchkristallisieren direkt isoliert werden. Wenn das Δ^2 -Imidazolin nicht kristallisiert, wird mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Ether ausgeschüttelt, der Extrakt z.B. über Na_2SO_4 oder CaCl_2 getrocknet und eingengt. Nach Umkristallisieren aus Ethanol, einem Gemisch Ethanol / Wasser, Hexan oder DMF / Wasser, wird das Δ^2 -Imidazolin rein erhalten.

Methode B

0,01 mol eines N,N-Ethylen-N'-arylamidins wird bei Raumtemperatur mit 20 ml 20 - 40-proz. Bromwasserstoffsäure versetzt und 1 - 3 h geschüttelt. Es genügt auch gelegentliches Umschütteln. Es wird wie unter A beschrieben aufgearbeitet. Das ausfallende Salz, N-(2-Brommethyl)-N'-arylamidiniumbromid, kann abgesaugt oder ebenfalls direkt weiterverarbeitet werden.

Methode C

Zu 0,01 mol eines N,N-Ethylen-N'-arylamidins werden bei Raumtemperatur 0,04 mol Jodwasserstoffsäure (40 - 57-proz.) gegeben. Es kristallisiert alsbald ein Δ^2 -Imidazoliniumjodid aus, welches nach dem Alkalisieren mit konz. Kali- oder Natronlauge die freie Base liefert, oder wie unter A beschrieben, isoliert und weiter verarbeitet werden kann. Nach dem Umkristallisieren werden reine Δ^2 -Imidazoline erhalten.

Salze der Δ^2 -Imidazoline (Tabelle 2)

a) Die nach den Methoden A, B, oder C erhaltenen 1,2-disubstituierten Δ^2 -Imidazoline lassen sich nach üblichen Methoden in ihre Hydrohalogenide wie Hydrochloride, -bromide oder -jodide überführen.

b) Gemäß Methode C wird ein N,N-Ethylen-N'-arylamidin mit Jodwasserstoffsäure umgesetzt. Das bei Raumtemperatur aus der Reaktionslösung auskristallisierte Δ^2 -Imidazoliniumjodid wird abgesaugt, mit eiskaltem Ethanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Tabelle 1

1,2-disubstituierte Δ^2 -Imidazoline der Formel I

R	R'	Schmp. °C	Ausbeute (%)	Methode	Lit.
C_6H_5	C_6H_5	73-75	80	A	1,2,3
		74-76,5	82	C	
C_6H_5	4- NO_2 - C_6H_4	174	76	A	2,4
4- NO_2 - C_6H_4	C_6H_5	101-104	83	A	
4- NO_2 - C_6H_4	4- CH_3 - C_6H_4	116-117,5	80	A	
4- NO_2 - C_6H_4	3- CH_3 - C_6H_4	117-118	84	A	
4- NO_2 - C_6H_4	4- Cl - C_6H_4	127-129	91	A	
4- NO_2 - C_6H_4	3- Cl - C_6H_4	131-132	90	A	
$(CH_3)_3$	3- CH_3 - C_6H_4	89-90,5	95	B	
$(CH_3)_3$	C_6H_5	93,5-95,5	95	B	
$C_{10}H_{15}$	C_6H_5	89-90,5	95	A	

Tabelle 2

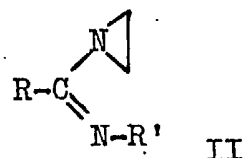
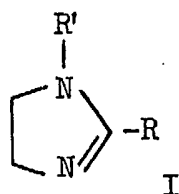
1,2-disubstituierte Δ^2 -Imidazoliniumhalogenide

R	R'	HX	Schmp. ^o C	Ausbeute (%)
C_6H_5	C_6H_5	HJ	219-224 (Zers.)	75
C_6H_5	C_6H_5	HBr	150-160 (Zers.)	-
C_6H_5	C_6H_5	HCl	225-227 (Zers.)	70
3- CH_3 - C_6H_4	$(CH_3)_3C$	HCl	224-225,5 (Zers.)	64
C_6H_5	$(CH_3)_3C$	HCl	230-240 (Zers.)	53

-
- 1) I. Perillo und S. Lamdan, J. heterocycl. Chem. 1970, 7(4), 791;
cit. n. CA 1970, 77139g.
 - 2) M. W. Partridge und H. A. Turner, J. chem. Soc. London 1949, 1308.
 - 3) K.-H. Wünsch, H. Dettmann und S. Schönberg, Chem. Ber. 102,
3891 (1969).
 - 4) H. Heine und H. S. Bender, loc. cit..

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 1,2-disubstituierten Δ^2 -Imidazolinen der allgemeinen Formel I und deren Salzen, wobei R für Phenyl, substituiertes Phenyl, tert.-Butyl oder Adamantyl-(1) und für R' für Phenyl oder substituiertes Phenyl, vorzugsweise für Alkyl-, Nitro- oder Halogen- substituiertes Phenyl steht, dadurch gekennzeichnet, daß ein N,N-Ethylen-N'-arylamidin der allgemeinen Formel II mit der für R und R'



angegebenen Bedeutung mit einer konzentrierten oder verdünnten Halogenwasserstoffsäure HX mit X = Cl, Br oder J bei Raumtemperatur gegebenenfalls unter Schütteln umgesetzt wird, wobei gegebenenfalls ein Niederschlag, entsprechend der verwendeten Säure HX, bestehend aus einem N-[2-Chlor (Brom)-ethyl]-N'-arylamidin-hydrochlorid (hydrobromid) oder einem Δ^2 -Imidazoliniumjodid, ausfällt, die Reaktionsmischung anschließend ohne Abtrennung dieses Niederschlages vorsichtig, gegebenenfalls unter Kühlung, mit einer anorganischen Base, bevorzugt Natron- oder Kalilauge alkalisiert, freigesetztes Δ^2 -Imidazolin isoliert, gereinigt oder aus der Reaktionsmischung mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert, nach Trocknen und Konzentrieren des Extraktes aus dessen Rückstand isoliert und gereinigt o d e r der ausgefallene Niederschlag abgetrennt, mit anorganischer Base behandelt und freigesetztes Δ^2 -Imidazolin auf gleiche Weise gewonnen und gereinigt und gegebenenfalls nachfolgend in an sich bekannter Weise mit einer Halogenwasserstoffsäure in einem Lösungsmittel oder Wasser versetzt wird.