

Die Rastertunnelmikroskopie erwies sich als sehr nützlich zur Untersuchung der Struktur von α -RuCl₃. Es wurde deutlich, daß die hexagonale Struktur dreidimensional gestört ist. Darüber hinaus wurden quantitative Abschätzungen durchgeführt. Bei Raumtemperatur existiert ein Übergitter.

Experimentelles

Die α -RuCl₃-Kristalle wurden durch Sublimation bei 800 bis 500 °C gewonnen, mit Hilfe eines Selbstklebebandes gespalten und auf einem Metallträger mit Leitsilber befestigt. Die Meßspitzen für die STM-Untersuchung (Gerät Nanoskop II, Digital Instruments) wurden mechanisch aus PT(70)/Ir(30)-Draht geschnitten, an hochorientiertem pyrolytischem Graphit getestet und in x- und y-Richtung kalibriert (Genauigkeit ± 0.1 Å). Die z-Werte sind mit ≤ 0.1 Å Abweichung reproduzierbar, wobei aber Variationen bis zu 30 % möglich sind. Bei Konstanzhaltung des Tunnelstroms wurde der Regelstrom gegen x und y aufgetragen. Alle Messungen wurden bei Raumtemperatur in Luft oder unter Siliconöl durchgeführt. Sauerstoffeffekte konnten ausgeschlossen werden.

Für die Vorspannung und den Tunnelstrom wurden $U = \pm 11$ bis ± 1500 mV bzw. $I = 0.01$ bis 46 nA gewählt. Die Rasterfrequenzen für die y-Richtung betrugen 26 und 39 Hz. Die Aufsichtsbilder mit 400×400 Meßpunkten wurden digital gespeichert und teilweise zweidimensional Fourier-transformiert oder als dreidimensionale Liniendiagramme dargestellt. Die Bilder dieses Beitrages sind ungefiltert.

Eingegangen am 14. August 1989,
veränderte Fassung am 21. Februar 1990 [Z 3497]

- [1] G. Binnig, H. Rohrer, *Angew. Chem.* 99 (1987) 622; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 606, zit. Lit.
- [2] K. Brodersen, G. Thiele, H. Ohnsorge, I. Recke, F. Moers, *J. Less-Common Met.* 15 (1968) 347.
- [3] K. Brodersen, H. K. Breitbach, G. Thiele, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 357 (1968) 162.
- [4] M. Weimer, J. Kramer, C. Bai, J. D. Baldeschwieler, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 4292.
- [5] R. E. Thomson, U. Walter, E. Glanz, J. Clarke, A. Zettl, P. Rauch, F. J. DiSalvo, *Phys. Rev. B* 38 (1988) 10 734.
- [6] R. V. Coleman, P. Drake, P. K. Hansma, G. Slough, *Phys. Rev. Lett.* 55 (1985) 394.
- [7] J. K. Gimzewski, R. Möller, *Phys. Rev. B* 36 (1987) 1284.
- [8] J. M. Soler, A. M. Baro, N. Garcia, H. Rohrer, *Phys. Rev. Lett.* 57 (1986) 444.

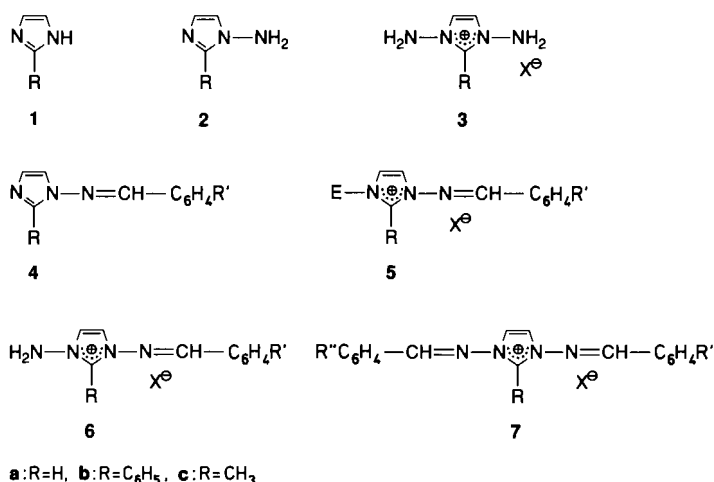
1-Amino- und 1,3-Diaminoimidazoliumsalze **

Von Helmut Link*, Wilhelm Klötzer,
Eva Maria Karpitschka, Marc Montavon, Renate Müssner
und Nicolas Singewald

Mit *O*-(Diphenylphosphinoyl)hydroxylamin (DPH)^[1, 2] gelingt es, Imidazole schrittweise zu den bisher unbekannten 1,3-Diaminoimidazoliumsalzen 3 zu aminieren. Einige Derivate dieser quaternären Salze haben interessante chemische und biologische Eigenschaften. So sind die 1,3-Bis(*p*-aminobenzyliden)aminoimidazoliumsalze 7 in wässriger Umgebung erstaunlich stabil. Sie zeigen beim Screening an den Tiermodellen *Litomosoides carinii*/Baumwollratte und *Onchocerca gibsoni*/Rind eine hohe Aktivität gegen Filarien^[3]. Letzteres Modell eignet sich am besten zur Bewertung von potentiellen Medikamenten gegen den Humanparasiten *On-*

chocerca volvulus, den Erreger der Flußblindheit. Über die Synthese der *N*-aminierten Imidazoliumsalze möchten wir hier berichten.

Die Aminierung von Imidazol 1a mit Natrium-hydroxylamin-*O*-sulfonat in Wasser führt zu einem Gemisch der 1-Amino- und 1,3-Diaminoimidazoliumsalze 2a · HX bzw. 3a, welche sich über die Benzylidenaminoderivate 4a bzw. 7a, R' = R'' = H, trennen lassen (Schema 1). Diese Aminie-



Schema 1.

rungsmethode eignet sich auch für wasserlösliche 2-, 4- und 5-substituierte Imidazole wie 2-Methyl-, 2-Ethyl- und 2-Methyl-4-hydroxymethylimidazol. 2-Isopropylimidazol, 2-Phenylimidazol und 2-Methylbenzimidazol lassen sich auf diese Weise nur in sehr geringer Ausbeute diaminieren. In DPH fanden wir ein geeignetes Reagens für die Aminierung von wasserunlöslichen Imidazolen. So reagiert das Natriumsalz von 2-Phenylimidazol 1b in *N*-Methylpyrrolidon mit 1 Mol-äquivalent DPH zu 1-Amino-2-phenylimidazol 2b (50–70 % Ausbeute nach Chromatographie). Die weitere Aminierung mit DPH in Dichlormethan zum 1,3-Diamino-2-phenylimidazoliumsalz 3b verläuft in hoher Ausbeute (88 % nach Überführung ins Chlorid mit Amberlite). Das Produkt 3b, X = Cl, erhielten wir auch bei der Behandlung von 1b mit *O*-(Mesitylsulfonyl)hydroxylamin (MSH) in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat und anschließend Anionenaustausch (Amberlite) in 40–50 % Ausbeute.

1-Amino- und 1,3-Diaminoimidazoliumsalze können bei Raumtemperatur ohne merkliche Zersetzung aufbewahrt werden. 1-Aminoimidazol 2 kann mit Aldehyden wie *p*-Dimethylaminobenzaldehyd in Eisessig zu 4 kondensiert werden. Dieses reagiert mit elektrophilen Reagentien wie α -Halogenestern oder Benzylhalogeniden zu 5. Mit DPH wird 4 zu 6 aminiert, welches sich mit Aldehyden in 7 überführen läßt. Die 1,3-Bis(benzylidenamino)imidazoliumsalze mit gleichen Substituenten R', R'' können natürlich auch direkt aus 3 erhalten werden. Die stufenweise Kondensation von 3 mit zwei verschiedenen Aldehyden zu 7 (R' \neq R'') ist auch möglich, erfordert aber eine sorgfältige Reinigung des ersten Kondensationsproduktes 6.

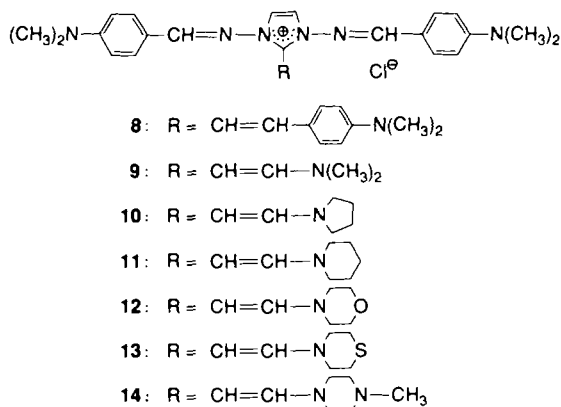
Die Methylgruppe vom 2-Methylimidazoliumchlorid 7c, R' = R'' = *p*-NMe₂, X = Cl, läßt sich mit Aldehyden und Aminoacetalen kondensieren. So erhält man nach 20 h Erhitzen unter Rückfluß mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd und Piperidin (jeweils äquivalente Mengen) in Ethanol 8 in 89 % Ausbeute (Schema 2). Die Umsetzung von 7c mit *N,N*-

[*] Dr. H. Link, Dr. M. Montavon
Pharmazeutische Forschungsabteilung, F. Hoffmann-La Roche AG
CH-4002 Basel (Schweiz)

Prof. Dr. W. Klötzer †, Dr. E. M. Karpitschka,
Dr. R. Müssner, Dr. N. Singewald
Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
A-6020 Innsbruck (Österreich)

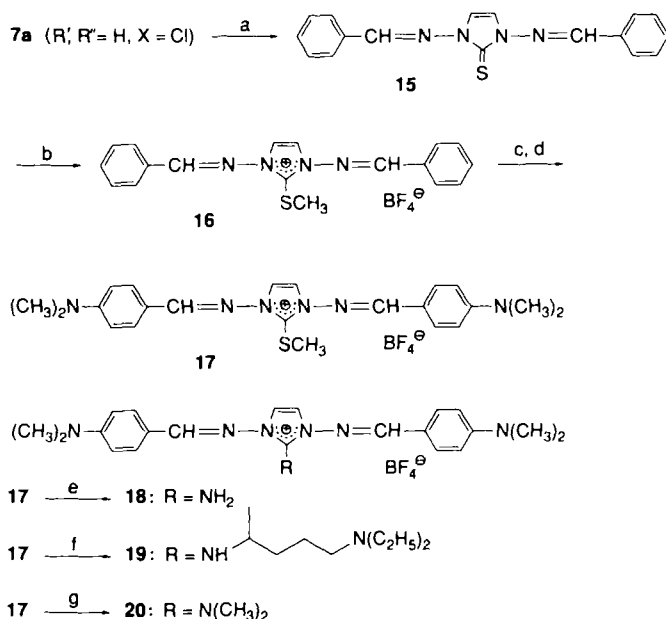
[**] Dr. W. Arnold (NMR), Dr. W. Vetter und W. Meister (MS), Frau Dr. M. Grosjean (IR) und Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen) danken wir für spektroskopische und analytische Untersuchungen, Frau B. Schaffner und den Herren U. Brombacher, R. Villard, D. Wechsler und R. Schlagbauer für synthetische Arbeiten.

Dimethylformamid-diethylacetal zu **9** bei 50 °C in DMF dauert etwa 4 d; mit *N,N*-Dimethylformamid-di-*tert*-butylacetal läuft die Reaktion erwartungsgemäß rascher ab (1 d bei Raumtemperatur). In beiden Fällen liegt die Ausbeute bei 84–87%. Ähnlich gelangt man zu den Verbindungen **10–14**.



Schema 2.

Im folgenden möchten wir über die Synthese von 2-Aminoderivaten von **7** berichten (Schema 3). 1,3-Bis(benzylidenamino)imidazoliumchlorid **7a**, R' = R'' = H, X = Cl, addiert Schwefel in Gegenwart von Triethylamin und Pyridin.



Schema 3. a: 1.0 Moläquiv. S, 1.0 Moläquiv. NEt₃, Pyridin, 15 min Raumtemperatur (RT), 30 min Rückfluß, 85% Ausbeute; b: 1.0 Moläquiv. Me₃O⁺BF₄⁻, CH₂Cl₂, 3 h RT, 95%; c: HBF₄, Wasserdampfdestillation; d: 2 Moläquiv. *p*-Dimethylaminobenzaldehyd, 3 h RT, 75%; e: NH₃, wasserfreies DMF, 71%; f: ca. 10 Moläquiv. 2-Amino-5-(diethylamino)pentan, CH₃CN, 24 h RT, 50%; g: NH(CH₃)₂, wasserfreies DMF, 70%.

Die resultierende Verbindung **15** läßt sich mit Meerwein-Salz zum 2-(Methylthio)imidazoliumtetrafluorborat **16** methylieren. Auf dieser Synthesestufe kann der Substituent in Position 2 durch Aminogruppen ersetzt werden. Anschließend

können die Benzylidenaminogruppen durch *p*-[(Dimethylamino)benzyliden]aminogruppen ausgetauscht werden. Es besteht aber auch die Möglichkeit (siehe Schema 3) durch Wasserdampfdestillation im sauren Medium Benzaldehyd abzuspalten und das dabei entstehende 1,3-Diamino-2-(methylthio)imidazolium-tetrafluorborat mit *p*-(Dimethylamino)-benzaldehyd zu **17** umzusetzen. Substitution der Methylthiogruppe durch Ammoniak oder Amine führt dann zu den Zielverbindungen **18–20** (Tabelle 1).

Tabelle 1. Physikalische Daten der Verbindungen **7b**, **8**, **9** und **17** bis **20**. Die NMR-Spektren wurden bei 25 °C mit TMS als Standard an einem 250 MHz-Gerät aufgenommen.

7b (R' = R'' = <i>p</i> -NMe ₂ , X = Cl): FP = 241 °C (Zers.) (aus EtOH/Et ₂ O); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 9.23 (s, 2 H), 8.94 (s, 2 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 4 H), 7.76–7.85 (m, 2 H), 7.56–7.68 (m, 3 H), 6.69 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 4 H), 3.08 (s, 12 H)
7b (R' = R'' = <i>p</i> -NMe ₂ , X = CH ₃ COO): FP = 162–164 °C (aus MeOH/Et ₂ O); ¹ H-NMR ([D ₆] DMSO): δ = 9.02 (s, 2 H), 8.80 (s, 2 H), 7.8–7.9 (m, 2 H), 7.6–7.7 (m, 7 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 4 H), 3.04 (s, 12 H), 1.55 (s, 3 H)
8 : FP = 238–240 °C (Zers.) (aus CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O); ¹ H-NMR ([D ₆]DMSO): δ = 8.96 (s, 2 H), 7.17–7.97 und 6.51–6.98 (m, 14 H), 3.03 (s, 3 H)
9 : FP = 246–248 °C (Zers.) (aus EtOH); ¹ H-NMR ([D ₆]DMSO): δ = 8.79 (s, 2 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 8.30 (s, 2 H), 7.73 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 4 H), 6.84 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 4 H), 5.46 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 1 H), 2.9–3.4 (6 H), 3.05 (s, 12 H)
17 : FP = 250–253 °C (Zers.) (aus CH ₃ CN/Et ₂ O); ¹ H-NMR ([D ₆]DMSO): δ = 8.75 (s, 2 H), 8.52 (s, 2 H), 7.59–7.84 (m, 4 H), 6.69–6.92 (m, 4 H), 3.06 (s, 12 H), 2.82 (s, 3 H)
18 : FP = 260 °C (Zers.) (aus DMF/Et ₂ O); ¹ H-NMR ([D ₆]DMSO): δ = 8.48 (s, 2 H), 7.50–7.80 (m, 6 H), 6.50–6.88 (m, 4 H), 2.98 (s, 12 H)
19 : FP = 187–191 °C (Zers.) (aus MeOH/Et ₂ O); ¹ H-NMR ([D ₆]DMSO): δ = 8.28 (s, 2 H), 7.45–7.80 (m, 6 H), 6.40–6.76 (m, 4 H), 4.5 (br. s, 1 H), 2.97 (s, 12 H), 2.25–2.60 (m, 6 H), 1.22–1.86 (m, 7 H), 0.95 (t, 6 H)
20 : FP = 248–252 °C (Zers.) (aus DMF/Et ₂ O); ¹ H-NMR ([D ₆]DMSO): δ = 8.53 (s, 2 H), 8.02 (s, 2 H), 7.45–7.74 (m, 4 H), 6.58–6.95 (m, 4 H), 3.26 (s, 6 H), 3.00 (s, 12 H)

Ein großer Teil der von uns hergestellten 1,3-Bis[*p*-amino-benzyliden]aminoimidazoliumchloride und -bromide **7** war in Wasser wenig löslich. Zur biologischen Auswertung waren besser lösliche Salze wünschenswert. Unsere Beobachtung, daß Hydrogencarbonate noch bedeutend schwerer löslich sind, brachte uns auf den Gedanken, die Chloride und Bromide über die Hydrogencarbonate in besser lösliche Salze wie Acetate überzuführen. Diese Umsalzungsmethode erwies sich als erfolgreich und ersparte uns die Mühe, die Umsalzung auf der Stufe der wasserlöslichen Salze **3** und **6** vorzunehmen.

Eingegangen am 4. Dezember 1989 [Z 3668/3669]

CAS-Registry-Nummern:

1b, 7164-98-9; **2b**, 26286-54-4; **3b**, 115053-15-1; **3c**, 111132-20-8; **7a**, 115053-24-2; **7b** (R' = R'' = NMe₂, X = Cl), 111132-51-5; **7b** (R' = R'' = NMe₂, X = CH₃COO), 111132-24-2; **8**, 126135-24-8; **9**, 115052-79-4; **10**, 126135-25-9; **11**, 115052-80-7; **12**, 115052-81-8; **13**, 115053-11-7; **14**, 126135-26-0; **15**, 118968-97-1; **16**, 115053-26-4; **17**, 115052-91-0; **18**, 126135-28-2; **19**, 115052-97-6; **20**, 115052-93-2.

- [1] E. W. Colvin, G. W. Kirby, A. C. Wilson, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3835.
- [2] *N*-Aminierung mit DPH: W. Klötzer, H. Baldinger, E. M. Karpitschka, J. Knothach, *Synthesis* 1982, 592; W. Klötzer, R. Widmann, S. Ayoub, *Sci. Pharm.* 52 (1984) 46; W. Klötzer, J. Stadlwieser, J. Raneburger, *Org. Synth.* 64 (1986) 96; W. Hanefeld, H.-J. Stauder, *Arch. Pharm. Weinheim Ger.* 320 (1987) 67; G. Laus, W. Klötzer, *Synthesis* 1989, 269.
- [3] E. M. Karpitschka, W. Klötzer, H. Link, M. Montavon, R. Müssner, W. Schiestl, N. Singewald, Schweizer Patentanmeldungen 1778/85 (1985), 1940/86 (1986) und 3955/86 (1986), F. Hoffmann-La Roche AG.