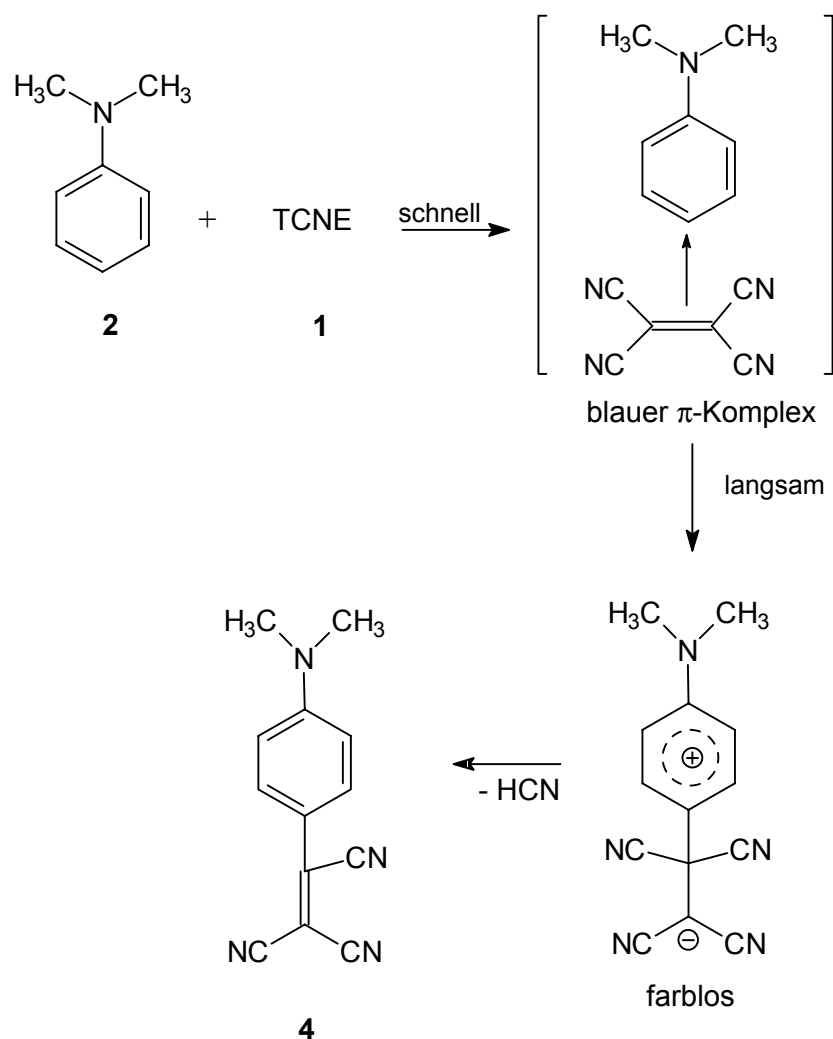


## 1. Einleitung und Aufgabenstellung

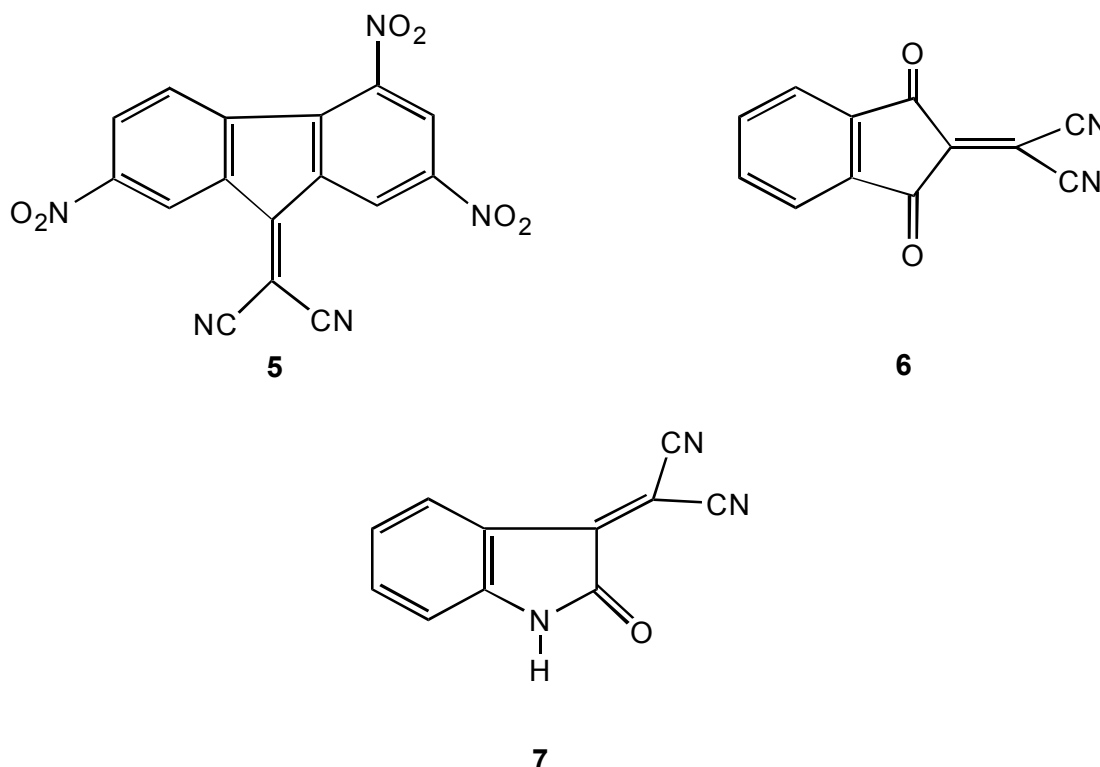
Reaktionen von starken Elektronenakzeptoren mit Amidinen und Aminen sind seit den Arbeiten von *Rappoport et al.* [1] in den 60-er Jahren von großem Interesse und Gegenstand vieler wissenschaftlicher Arbeiten [2-7]. So beschreibt *Rappoport* die Reaktion von Tetracyanoethylen (TCNE, **1**) mit aromatischen Aminen als eine elektrophile aromatische Substitution in *para*-Stellung am Phenylring des Donormoleküls. Schema 1 zeigt folgende Reaktionsschritte:



**Schema 1:** Verlauf der *para*-Tricyanvinylierung von *N,N*-Dimethylanilin (**2**) [1]

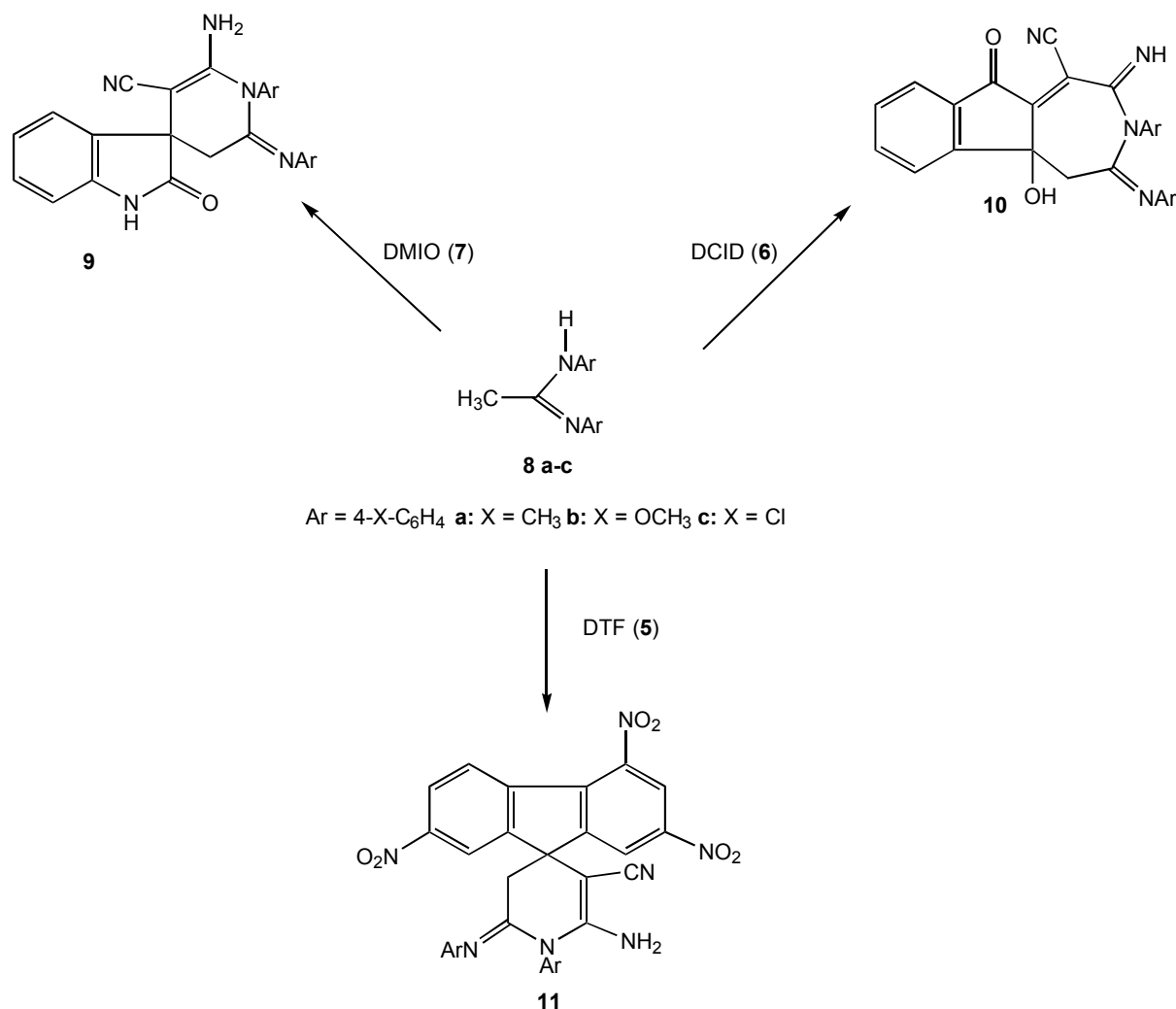
Als Elektronenakzeptoren bezeichnet man Verbindungen, die aufgrund eines Elektronenmangels Elektronen von Donormolekülen abstrahieren können. Dabei bilden sich häufig zunächst Charge-Transfer-Komplexe oder Donor-Akzeptor-Komplexe. Bei einer vollständigen Ladungsübertragung werden Kontakt-Ionenpaare gebildet. Meist ist die Ausbildung eines solchen Komplexes nur der erste Schritt in einer Reihe von bekannten Reaktionen in der organischen Chemie, wie zum Beispiel elektrophilen aromatischen Substitutionen [8,9], photochemischen Reaktionen, Diels-Alder-Reaktionen und anderen Cycloadditionen [10].

Mehrfach durch Akzeptoren „captiv“ substituierte Olefine, wie zum Beispiel das in Schema 2 gezeigte (2,4,7-Trinitro-9*H*-fluoren-9-yliden)propandinitril (DTF, **5**), 2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yliden)propandinitril (DCID, **6**), 2-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yliden)propandinitril (DMIO, **7**), oder das schon in Schema 1 verwendete Tetracyanoethylen (**1**), sind starke Elektronenakzeptoren im oben genannten Sinne.



**Schema 2:** In dieser Arbeit verwendete Elektronenakzeptoren

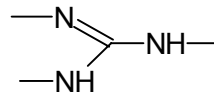
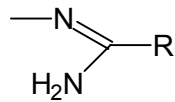
Reaktionen von Elektronenakzeptoren mit  $N^1,N^2$ -Diarylamidinen sind in den Arbeiten von *Gomaa* und *Döpp* untersucht worden. [11-13] .



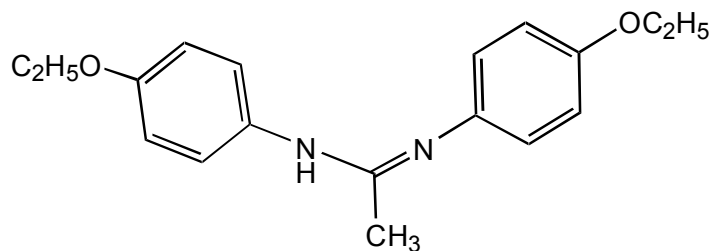
**Schema 3:** Reaktionen mit Arylacetamidinen nach *Gomaa* und *Döpp* [11-13]

Dabei reagieren die Akzeptoren mit den Amidinen unter Substitution einer Cyano-Gruppe oder auch Addition an einen Nitrilkohlenstoff. In einem weiteren Schritt findet dann ein Ringschluß an C-9 bei DTF (5) unter Bildung einer Spiroverbindung 11 oder im Fall von 6 auch durch Reaktion an einer Carbonylfunktion zur Verbindung 10 statt.  $N,N'$ -Diarylacetamide (8a-c) bilden mit DMIO (7) auch spiroverknüpfte Verbindungen 9 an C-3 des Indolgerüsts. Den im Fall der Reaktion mit DTF (5) und DMIO (7) gebildeten Spiroderivaten 9 und 11 kommt eine besondere Bedeutung zu. Hier ist ein elektronenreicher Ring mit einem elektronenarmen Ring spiroverknüpft. Für solche Verbindungen sind Anwendungen in der nicht linearen Optik denkbar. Verbindungen dieser Art sind bislang kaum synthetisiert und somit auch nicht

untersucht worden. Desweiteren wäre auch ein Einsatz der Produkte in der Pharmazie möglich, da man, bedingt durch die Amidinstruktur Wirkstoffeigenschaften [21] erwarten kann. Amidine sind Carbonsäurederivate, die durch die Partialstruktur **I** wiedergegeben werden können.

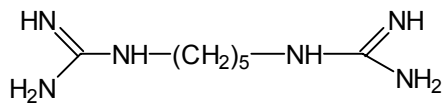
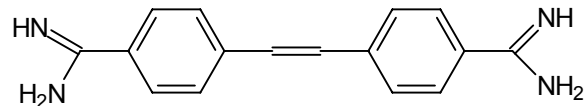
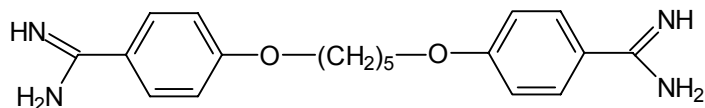


Die Amidingruppierung (I) und auch die Guanidinfunktion (II) spielen in der Arzneimittelchemie eine Doppelrolle [21]. Einmal sind sie, wie schon erwähnt, ausschlaggebend für den therapeutischen Effekt einer Vielzahl von Wirkstoffen [21]. Zum anderen sind sie unentbehrlich bei Ausgangsmaterialien oder Zwischenprodukten in der Synthese von weiterentwickelten Arzneistoffen [21]. Die Anzahl der bekannten Naturstoffe mit einer Amidingruppierung ist seit der Isolierung und Identifizierung des Kreatins ( $\alpha$ -Methylguanidinoessigsäure) aus Fleischextrakt stark angestiegen [21]. Für die außergewöhnlich gute Eignung der amidinstrukturierten Stoffe zu therapeutischen Zwecken zeugt die bereits im Jahr 1897 erfolgte Einführung des *N,N'*-Bis-(4-ethoxyphenyl)-acetamidins (**12**), eines Lokalanästhetikums, das unter dem Namen Holocein bekannt wurde. [14]

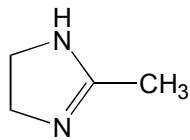


Weitere nennenswerte Beispiele sind die Untersuchungen zur Klärung der Rolle des Arginins [15] bei der Harnstoffbildung oder auch die Untersuchungen der Funktion des Phosphokreatins [16] und des Phosphoarginins [17,18] bei der Muskelkontraktion.

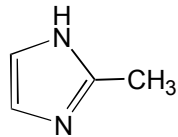
Heute werden Amidine in den unterschiedlichsten Pharmazeutika verwendet. So zum Beispiel das Synthalin (**13**) als oral applizierbares Antidiabetikum [19], oder das Stilbamidin (**14**) und das Pentamidin (**15**) zur Bekämpfung der Erreger der Trypanosomiasis, der afrikanischen Schlafkrankheit [20]. Aber auch als Antimalariamittel und als Antimycotica finden Arzneistoffe mit Amidinstruktur Verwendung [21].

**13****14****15**

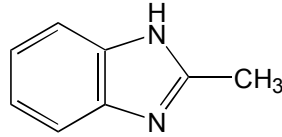
Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Reaktivität ausgewählter Elektronenakzeptoren gegenüber repräsentativen Amidinderivaten zu untersuchen. Dabei wurden die folgenden in Schema 4 dargestellten Amidine und Imidazolderivate, die formal cyclische Amidine sind, mit den in Schema 2 genannten Elektronenakzeptoren **5-7** umgesetzt.



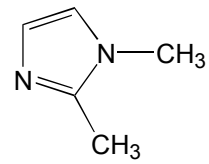
16



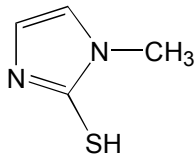
17



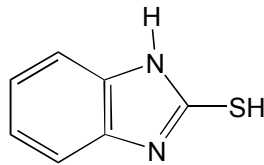
18



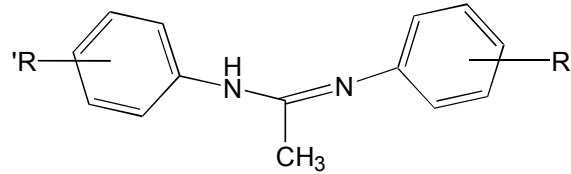
19



20

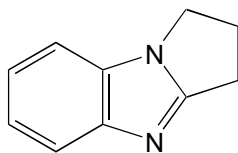


21



22 a-g

- R = R' = a) H  
 b) 2-Cl  
 c) 3-Cl  
 d) 3-CH<sub>3</sub>  
 e) 3-F  
 f) 4-Cl  
 g) 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



23

**Schema 4:** In dieser Arbeit verwendete Elektronendonatoren

Interessant ist dabei die Aufklärung des Reaktionsweges anhand der gebildeten Produkte. Aufgrund theoretischer Vorüberlegungen werden vergleichbare Reaktionsmuster wie bei Reaktionen von Elektronenakzeptoren mit Aminen erwartet. Die 2-methylsubstituierten Heterocyclen **16-18** sollten sich ebenfalls wie Acetamide verhalten und deshalb Reaktionen ergeben, die denen der „offenen“ Acetamide **22 a-g** mit den verwendeten Elektronenakzeptoren ähnlich sind. Dabei ist die Methylenaktivität der Methylgruppe von zentraler Bedeutung. Diese Befähigung der Methylgruppe, sich wie ein Nucleophil einzubringen, sollte in der Nucleophilie der Mercaptogruppen in **20** und **21** ihre Entsprechung finden, weshalb auch diese beiden Verbindungen in die Versuche einbezogen werden sollen.

