

G. Zinner und B. Geister*)

Acylierungen und (N→O)-Umacylierungen von Hydroxamsäure-Derivaten**)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 21. Februar 1973)

Es wird über den Verlauf der Acylierung von Hydroxylaminen mit tert. C-Atom in Nachbarstellung zur Hydroxylamin-Funktion berichtet. Die durch Addition an Isocyan säureester erhaltenen Hydroxyharnstoff-Derivate lagern beim Erwärmen auch in inerten Lösungsmitteln in die O-carbamoylierten Isomere um.

Acylations and (N → O)-Transacylations of Derivatives from Hydroxamic Acids

Acylations of hydroxylamines with a tert. C-atom in the neighbourhood of the hydroxylamine-function are described. Addition to isocyanates leads to derivatives of hydroxyurea, which rearrange to the O-carbamoylated isomers, even in inert solvents.

Es ist bekannt, daß die Acylierung von N-monosubstituierten Hydroxylaminen am N-Atom erfolgt und zu N-substituierten Hydroxamsäuren führt, jedoch können dabei, auch bei stöchiometrischem Verhältnis der Reaktionspartner, durch Weiteracylierung am O-Atom die entsprechenden N,O-bisacylierten Hydroxylamine gebildet werden.

Bei der Synthese von Derivaten 3 des Hydroxyharnstoffs aus *N*-(1-Adamantyl)-hydroxylamin und aus *N*-tert. Butyl-hydroxylamin, also Verbindungen mit tertiärem C-Atom in Nachbarstellung zur Hydroxylamin-Funktion, wurde nun ein anderer Effekt beobachtet, nämlich daß nach Erwärmen auch in inerten Lösungsmitteln wie Benzol die wieder isolierten Substanzen bei gleicher Elementarzusammensetzung andere Eigenschaften zeigten: es war eine Umacylierung vom N- an das O-Atom zu Carbamoyloxyaminen 4***) ****) erfolgt, kenntlich durch 1) andere Schmelzpunk-

*) Mitbearbeitet von U. Dybowski

**) 58. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate; 57. Mitt.: G. Zinner, H. Ruthe und D. Böse, Pharmazie, im Druck.

***) An 3Bd wurde eine solche, bereits bei Raumtemperatur erfolgende Umlagerung auch kurz von Aurich und Mitarb.¹⁾ beschrieben; wir danken für die Privatmitteilung weiterer Ergebnisse wie der Umlagerung von 3Bc.

****) Die sich hier in der Umlagerung erweisende bevorzugte O-Acylierung von Hydroxylaminen mit tert. C-Komponente beobachteten wir auch bei der Umsetzung von N-tert. Butyl-hydroxylamin mit Carbodiimiden²⁾ und mit 2,2-Diäthyl-3-(4-nitrobenzoyloxy)-propionylchlorid³⁾, sowie bei der Acylierung von 1-Hydroxylamino-cyclohexancarbonsäure-cyclohexylamid mit Phenylisocyanat und Benzoylchlorid⁴⁾ und von 1-Cyclohexyl-5-(1-hydroxylaminocyclohexyl)-tetrazol mit Benzoylchlorid⁵⁾.

1 H.G. Aurich, H.G. Scharpenberg und K. Kabs, Tetrahedron Letters London 1970, 3559

2 G. Zinner und H. Groß, Chem. Ber. 105, 1709 (1972).

3 D. Geffken, Dissertation Braunschweig 1972.

4 D. Moderhack, Dissertation Braunschweig 1969.

5 O. Hantelmann, Dissertation Braunschweig 1972.

te, 2) Veränderungen im IR-Spektrum, nämlich Verschiebung der (C=O)-Bande nach höheren Wellenzahlen und Bandenverschiebung im (OH / NH)-Bereich nach niedrigeren Wellenzahlen, 3) negativen Ausfall der vorher positiven Farbreaktion mit Eisen-(III)-chlorid, 4) Auftreten der Fähigkeit zur Bildung von Hydrochloriden.

Führte man die Umsetzung gleich in der Wärme durch, so erhielt man direkt die O-Carbamoyl-Verbindungen 4; sie konnten sowohl mit Isocyansäureestern zu 8, als auch mit Säurechloriden zu 12 am nunmehr wieder dazu befähigten N-Atom der Hydroxylamin-Komponente acyliert werden.

Mit Chlorameisensäuremethylester (5) gaben die Hydroxyharnstoffe 3 zum Teil die Derivate 3 zum Teil die Derivate 7 des 1.2.4-Oxadiazolidin-3.5-dions; bei Anwendung unseres Standardverfahrens⁶⁾ beobachteten wir zuweilen bis häufig aber die (N → O)-Umacylierung zu 4. Günstiger erschien es daher, die Umsetzung (bei nur 40°) in Benzol mit Triäthylamin als Base durchzuführen: man erhielt dann je nach Reaktionsführung und Substituenten entweder die cyclischen Verbindungen 7 oder deren nicht-cyclisierte Vorstufen, bei Anwendung von Chlorameisensäuremethylester also der Methoxycarbonyloxy-harnstoffe 11.

Die entsprechend substituierten Benzhydroxamsäuren 10, von denen 10Bd' auch schon von Exner⁷⁾ durch partielle Hydrolyse der Bisverbindung 6Bd' synthetisiert wurde, konnten wir durch Benzoylierung von 1 direkt herstellen. Wurden sie mit Isocyansäureestern acyliert, so erhielt man in den Reaktionsprodukten 15 die Isomere der aus Benzoyloxaminen 13⁶⁾ und Isocyansäureestern zugänglichen Benzoyloxyharnstoffe 14. Sie unterscheiden sich im Carbonylbereich der IR-Spektren: so liegen die (C=O)-Banden in 14Ad bei 1751 und 1692 cm⁻¹ und in 15Ad bei 1779 und 1634 cm⁻¹. Wie das spezielle Beispiel 12 zeigt, ist der Verbindungstyp 15 auch durch Acylierung der Carbamoyloxyamine 4 zugänglich.

Beschreibung der Versuche

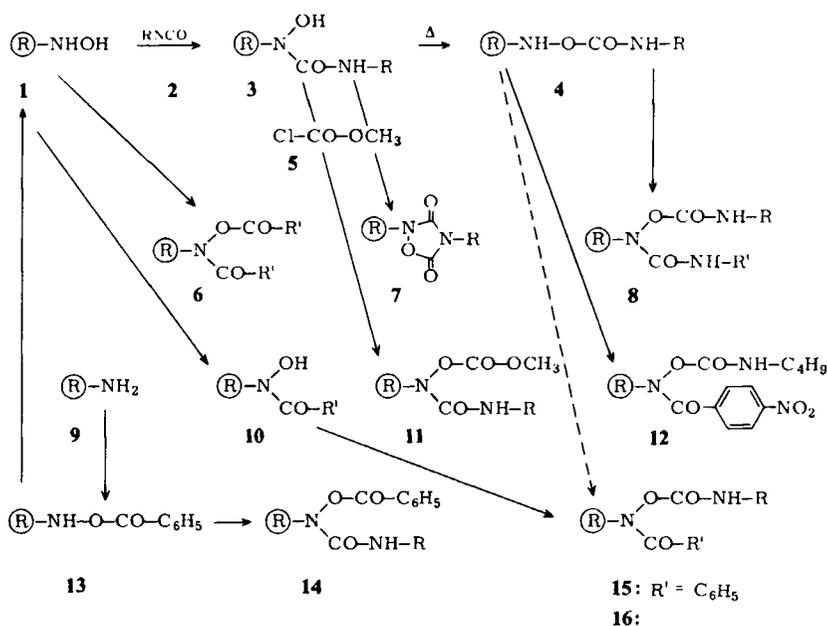
1. Hydroxyharnstoffe 3

Zu 10 mMol N-(1-Adamantyl)-hydroxylamin bzw. N-tert. Butyl-hydroxylamin in 30 ml Benzol tropft man 10 mMol Isocyansäureester in 5 ml Benzol, rührt 30 Min. bei Raumtemp. und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Umkristallisieren aus Petroläther und wenig Benzol. Blaufärbung im FeCl₃-Test. Für 1.4. wurde die Umsetzung bei 0° vorgenommen und das Reaktionsprodukt nicht umkristallisiert, sondern nur mit Petroläther gewaschen.

- 1.1. 1-(1-Adamantyl)-1-hydroxy-3-propyl-harnstoff (3Aa)
- 1.2. 1-(1-Adamantyl)-3-butyl-1-hydroxy-harnstoff (3Ab)
- 1.3. 1-(1-Adamantyl)-3-cyclohexyl-1-hydroxy-harnstoff (3Ac)
- 1.4. 1-(1-Adamantyl)-1-hydroxy-3-phenyl-harnstoff (3Ad)^{a)}
- 1.5. 1-(1-Adamantyl)-3-(4-chlorphenyl)-1-hydroxy-harnstoff (3Ae)^{b)}

6 G. Zinner, Arch. Pharmaz. 296, 420 (1963).

7 O. Exner, Collect. Czechoslov. chem. Commun. 28, 1656 (1963).



es bedeuten: A: (R) = 1-Adamantyl; B: (R) = tert. Butyl;

a: R = Propyl; b: R = Butyl; c: R = Cyclohexyl;

d: R = Phenyl; e: R = 4-Chlorphenyl; f: R = 3-Chlorphenyl;

g: R = 2-Chlorphenyl; h: R = 4-Methoxyphenyl;

i: R = 4-Nitrophenyl

- 1.6. 1-tert. Butyl-1-hydroxy-3-propyl-harnstoff (**3Ba**)
- 1.7. 3-Butyl-1-tert. butyl-1-hydroxy-harnstoff (**3Bb**)
- 1.8. 1-tert. Butyl-3-cyclohexyl-1-hydroxy-harnstoff (**3Bc**)
- 1.9. 1-tert. Butyl-1-hydroxy-3-phenyl-harnstoff (**3Bd**)
- 1.10. 1-tert. Butyl-3-(3-chlorphenyl)-1-hydroxy-harnstoff (**3Bf**)

2. O-Carbamoyl-hydroxylamine, Carbamoyloxyamine 4

- a) durch kurzes Erwärmen der Substanzen 3 in Lösungsmitteln (z.B. Benzol, Äthanol);
- b) wie unter 1. beschrieben, jedoch statt bei Raumtemp. bei 70°.

- 2.1. N-(1-Adamantyl)-O-propylcarbamoyl-hydroxylamin (**4Aa**)
- 2.2. N-(1-Adamantyl)-O-butylcarbamoyl-hydroxylamin (**4Ab**)
- 2.3. N-(1-Adamantyl)-O-cyclohexylcarbamoyl-hydroxylamin (**4Ac**)
- 2.4. N-(1-Adamantyl)-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (**4Ad**)
- 2.5. N-(1-Adamantyl)-O-(4-chlorphenylcarbamoyl)-hydroxylamin (**4Ae**)
- 2.6. N-tert. Butyl-O-propylcarbamoyl-hydroxylamin (**4Ba**)

Tabelle 1

Substanz Nr.	Formel	Ausb. %	Schmp. °	IR (KBr) [cm ⁻¹]	Summenformel	(Mol.- Gew.)	Ber.: Gef.:		
							C	H	N
1.1.	3Aa	67	109°	1639	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	(252,3)	66,65 66,48	9,59 9,83	11,07 11,01
1.2.	3Ab	68	90–91°	1634	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	(266,4)	67,64 67,25	9,84 9,94	10,51 10,57
1.3.	3Ac	82	125°	1639	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₂	(292,4)	69,82 69,89	9,65 9,74	9,58 9,83
1.4.	3Ad	87	98 ^{a)}	1639	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	(286,4)	71,30 71,33	7,74 7,90	9,78 9,30
1.5.	3Ae	81	Sintern bei 122° geschm. bei 143 ^{o)}	1658	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	(320,8)	63,64 63,70	6,60 6,40	8,73 8,70
1.6.	3Ba	91	103°	1631	C ₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	(174,2)	55,15 55,15	10,41 10,17	16,08 16,04
1.7.	3Bb	84	100°	1631	C ₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	(188,3)	57,42 57,68	10,71 10,53	14,88 14,75
1.8.	3Bc	58	108 ^{o*)} ^{c)}	1639	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₂	(214,3)	61,66 61,86	10,35 10,35	13,07 12,87
1.9.	3Bd	72	88 ^{o*)} ^{d)}	1634	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	(266,4)	67,64 67,25	9,84 9,94	10,51 10,57
1.10	3Bf	92	95°	1655	C ₁₁ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	(242,7)	54,44 54,42	6,23 6,20	11,54 12,28

- a) Der in Lit.⁸⁾(dort 7a) angegebene Schmp. 120–123° muß korrigiert werden: es handelte sich um den Schmelzbereich eines beim Umkristallisieren angefallenen Gemischs aus **3Ad** und seinem Umacylierungsprodukt **4Ad**.
- b) In Lit.⁸⁾(dort 7b) wurde 124° als Schmp. angegeben; die Angabe von λ (C=O) 5,95 μ ist zu korrigieren: sie bezieht sich auf das beim Umkristallisieren erhaltene und damals nicht erkannte **4Ae**.
- *) Privatmitteilung H.G. Aurich: c) 111–112°, d) 83–85°

- 2.7. N-tert. Butyl-O-butylcarbamoyl-hydroxylamin (**4Bb**)
 2.8. N-tert. Butyl-O-cyclohexylcarbamoyl-hydroxylamin (**4Bc**)
 2.9. N-tert. Butyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (**4Bd**)
 2.10. N-tert. Butyl-O-(3-chlorphenylcarbamoyl)-hydroxylamin (**4Bf**)

Tabelle 2 (Ausb. nach Methode b))

2.1.	4Aa	77	138°	1692	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	(252,3)	66,65 66,99	9,59 9,19	11,07 11,02
2.2.	4Ab	82	130°	1692	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	(266,4)	67,64 67,46	9,84 9,58	10,51 10,51
2.3.	4Ac	88	138–139°	1715	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₂	(292,4)	69,82 70,20	9,65 9,62	9,58 9,63
2.4.	4Ad	76	129–130°	1718	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	(286,4)	71,30 71,51	7,74 7,56	9,78 9,79
2.5.	4Ae	87	143°	1689	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	(320,8)	63,64 64,06	6,60 6,70	8,73 8,40
2.6.	4Ba	85	81°	1701	C ₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	(174,2)	55,15 55,18	10,41 10,23	16,08 16,08
2.7.	4Bb	73	73–74°	1701	C ₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	(188,3)	57,42 57,00	10,71 10,39	14,88 14,76
2.8.	4Bc	79	78°*) ^{a)}	1715	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₂	(214,3)	61,66 62,00	10,35 10,19	13,07 12,97
2.9.	4Bd	97	71°*) ^{b)}	1727	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂	(208,3)	63,44 63,01	7,74 7,58	13,45 13,07
2.10.	4Bf	71	56°	1733	C ₁₁ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	(242,7)	54,44 54,35	6,23 6,15	11,54 12,28

*) Privatmitteilung H.G. Aurich: a) 74°, b) 64–66°

3. Umsetzung von 3 mit Chlorameisensäuremethylester

- 3.1. 10mMol **3** brachte man mit 20 ml Benzol und der gerade notwendigen Menge Triäthylamin (= TÄA), etwa 1 ml, zur Lösung, ließ 15 mMol Chlorameisensäuremethylester in 5 ml Benzol zutropfen, rührte noch 2 Std. bei 40°, entfernte das ausgeschiedene TÄA-HCl, brachte das Filtrat i. Vak. zur Trockne und kristallisierte aus Äthanol. Man isolierte
- 3.1.1. aus **3Bd**: 2-tert. Butyl-4-phenyl-1.2.4-oxadiazolidin-3.5-dion (**7Bd**)
- 3.1.2. aus **3Bf**: 2-tert. Butyl-4-(3-chlorphenyl)-1.2.4-oxadiazolidin-3.5-dion (**7Bf**)
- 3.2. 5 mMol **3** löste man in 20 ml Benzol und 6 mMol TÄA und arbeitete weiter wie in 3.1. beschrieben; man brachte durch Anreiben mit Petroläther zur Kristallisation und kristallisierte aus Benzol und Petroläther um. Man isolierte
- 3.2.1. aus **3Aa**: 1-(1-Adamantyl)-1-methoxycarbonyloxy-3-propyl-harnstoff (**11Aa**)
- 3.2.2. aus **3Ab**: 1-(1-Adamantyl)-3-butyl-1-methoxycarbonyloxy-harnstoff (**11Ab**)
- 3.2.3. aus **3Ba**: 1-tert. Butyl-1-methoxycarbonyloxy-3-propyl-harnstoff (**11Ba**)
- 3.2.4. aus **3Bb**: 3-Butyl-1-tert. butyl-1-methoxycarbonyloxy-harnstoff (**11Bb**)
- 3.2.5. aus **3Bc**: 1-tert. Butyl-3-cyclohexyl-1-methoxycarbonyloxy-harnstoff (**11Bc**)

Tabelle 3

3.1.1. 7Bd	87	129–130°	1821 1730	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃	(234,3)	61,53 62,46	6,02 5,86	11,96 11,89
3.1.2. 7Bf	81	50°	1821 1715	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	(268,7)	53,64 53,42	4,88 4,94	10,43 9,92
3.2.1. 11Aa	61	115–116°	1799 1661	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₄	(310,4)	61,93 62,21	8,44 8,22	9,02 9,50
3.2.2. 11Ab	59	87–88°	1799 1661	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₄	(324,4)	62,94 63,22	8,70 8,80	8,64 8,97
3.2.3. 11Ba	60	108°	1799 1664	C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	(232,2)	51,71 51,65	8,68 8,50	12,06 12,14
3.2.4. 11Bb	65	106°	1799 1664	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	(246,3)	53,64 53,42	9,00 9,06	11,37 11,21
3.2.5. 11Bc	74	114°	1799 1664	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	(272,3)	57,33 56,89	8,88 8,94	10,29 10,48

4. Umsetzung von 1A mit Säurechloriden

Zu 5 mMol 1A in 20 ml Benzol gibt man 5 mMol TÄA, tropft 5 mMol des Säurechlorids in 5 ml Benzol hinzu, rührt noch 1 Std. bei 60°, trennt das ausgeschiedene TÄA-HCl ab, bringt das Filtrat i. Vak. zur Trockne, reibt den Rückstand mit Petroläther an und kristallisiert aus Benzol und Petroläther. Man erhält

- 4.1. mit Benzoylchlorid: N-(1-Adamantyl)-benzhydroxamsäure (10Ad')
- 4.2. mit p-Anisoylchlorid: N-(1-Adamantyl)-p-anishydroxamsäure (10Ah')
- 4.3. mit 2-Chlorbenzoylchlorid: N-(1-Adamantyl)-2-chlorbenzhydroxamsäure (10Ag')

Tabelle 4

4.1. 10Ad'	61	132°	1600	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂	(271,4)	75,24 75,27	7,80 7,95	5,16 5,34
4.2. 10Ah'	66	147–148°	1618	C ₁₈ H ₂₃ NO ₃	(301,4)	71,74 71,78	7,69 8,06	4,64 4,71
4.3. 10Ag'	27	171–172° (Zers.)	1608	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₂	(305,8)	66,77 66,52	6,59 6,20	4,58 4,80

5. Umsetzung von 13 (5.1.) bzw. 10 (5.2.) mit Isocyan säureestern erfolgte in mol. Mengen unter Rückfluß in Benzol.

- 5.1. Den i. Vak. erhaltenen Rückstand bringt man mit Petroläther zur Kristallisation und kristallisiert aus Äthanol um.
- 5.2. Den i. Vak. erhaltenen Rückstand kristallisiert man aus Benzol und Petroläther.

Man erhielt

- 5.1.1 aus 13A und 2d: 1-(1-Adamantyl)-1-benzoyloxy-3-phenyl-harnstoff (14Ad)
- 5.1.2 aus 13B⁶ und 2d: 1-Benzoyloxy-1-tert.butyl-3-phenyl-harnstoff (14Bd)

- 5.2.1 aus **10Ad'** (4.1.) und **2d**: N-(1-Adamantyl)-N-phenylcarbamoyloxy-benzamid (**15Ad**)
 5.2.2. aus **10Ah'** (4.2.) und **2d**: N-(1-Adamantyl)-N-phenylcarbamoyloxy-p-anisamid (**16Adh'**)
 5.2.3 aus **10Bd'**⁽⁷⁾ und **2d**: N-tert. Butyl-N-phenylcarbamoyloxy-benzamid (**15Bd**)

Tabelle 5

5.1.1.	14Ad	47	111 – 112°	1751 1692	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃	(390,5)	73,83 74,51	6,71 6,93	7,18 7,02
5.1.2.	14Bd	73	98°	1760 1709	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	(312,4)	69,21 69,48	6,45 6,24	8,97 9,02
5.2.1	15Ad	77	179 – 180° (Zers.)	1780 1634	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃	(390,5)	73,82 73,80	6,73 6,74	7,17 6,96
5.2.2.	16Adh'	72	174° (Zers.)	1780 1618	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄	(420,5)	71,41 71,09	6,72 6,55	6,66 6,55
5.2.3.	15Bd	78	158 – 159°	1780 1637	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	(312,4)	69,21 69,02	6,45 6,38	8,97 9,14

6. 1-(1-Adamantyl)-3-phenyl-1-propylcarbamoyloxy-harnstoff

(**8Aad'**) aus je 1 mMol **4Aa** (2.1.) und **2d** in 20 ml Benzol unter Rückfluß, Einengen i. Vak., Anreiben mit Petroläther und Umkristallisieren aus Äthanol in 81 % Ausbeute. Schmp. 91–93°; IR (KBr) 1695 und 1650 cm⁻¹ (C=O)

C₂₁H₂₉N₃O₃ (371,5) Ber.: C 67,90 H 7,87 N 11,31
 Gef.: C 68,17 H 8,17 N 11,30

7. 1-tert. Butyl-3-phenyl-1-phenylcarbamoyloxy-harnstoff

(**8Bdd'**): Aus 10 mMol **1B-HCl** in 20 ml Benzol und 15 mMol Pyridin gewann man **1B**, das man nach Abtrennen des Pyridin-HCl in Lösung beließ und mit 10 mMol **2d** versetzte. Nach Einengen i. Vak. riob man den Rückstand mit Petroläther an und kristallisierte aus Benzol und erhielt in 86 % Ausbeute (ber. auf **2d**) nicht **3Bd**, sondern **8Bdd'**. Schmp. 136°; IR (KBr) 1724 und 1661 cm⁻¹ (C=O).

C₁₈H₂₁N₃O₃ (327,4) Ber.: C 66,04 H 6,47 N 12,84
 Gef.: C 65,64 H 6,59 N 12,65

8. N-(1-Adamantyl)-N-butylcarbamoyloxy-4-nitrobenzamid (12):

Zu 1 mMol **4Bb** (2.7.) in 15 ml Benzol gibt man 1 mMol TÄA, tropft 1 mMol p-Nitrobenzoylchlorid in 5 ml Benzol hinzu und rührt noch 1 Std. bei 60°, trennt das ausgeschiedene TÄA-HCl ab, bringt das Filtrat zur Trockne, reibt den Rückstand mit Petroläther an und kristallisiert aus Äthanol. Schmp. 148°; IR (KBr) 1783 und 1645 cm⁻¹ (C=O); Ausbeute 57 %.

C₂₄H₃₁N₃O₅ (441,5) Ber.: C 65,29 H 7,08 N 9,51
 Gef.: C 65,07 H 6,95 N 9,20

9. *N*-*tert*-Butyl-benzoyloxyamin (13B) gewann man aus dem nach unserem Standardverfahren⁹⁾ hergestellten 13B-HCl in wäßriger Lösung mit Natriumcarbonat und Ausschütteln mit Äther.
 Sdp._{0,2} 71°; n_D^{20} 1,5071; IR (Film) 1724 cm^{-1} (C=O)

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193,3) Ber.: C 68,37 H 7,82 N 7,25
 Gef.: C 68,08 H 7,51 N 7,05

9 G. Zinner, Arch. Pharmaz. 296, 57 (1963).

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, D-33 Braunschweig, Beethovenstr. 55

[Ph 288]

W. Schunack

Ester des 4-Hydroxymethyl-imidazols und der 4-Imidazolessigsäure

2. Mitt. über Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
 (Eingegangen am 23. Februar 1973).

Als potentiell histaminartig wirksame Substanzen wurden Ester des 4-Hydroxymethyl-imidazols und der 4-Imidazolessigsäure dargestellt und am isolierten Ileum des Meerschweinchens und anderen Testobjekten untersucht.

Esters of 4-Hydroxymethylimidazole and 4-Imidazoleacetic Acid

As substances with possible histamine-like activity esters of 4-hydroxymethylimidazole and 4-imidazoleacetic acid were prepared and tested on isolated guinea-pig ileum and other objects.

Im Rahmen der Untersuchungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga stellte sich die Frage, ob die protonisierte Aminogruppe der Histaminseitenkette für eine histaminartige Wirkung essentiell ist. Aus diesem Grund wurden Substanzen dargestellt und untersucht, die anstelle der Aminstruktur andere funktionelle Gruppen im Molekül enthalten.

Ausgangsverbindung für die Synthese der 4-Acyloxymethyl-imidazole stellt das 4-Hydroxymethyl-imidazol (4) dar, das u. a.^{2,3)} nach Weidenhagen und Herr-

1 1. Mitt.: W. Schunack, Arch. Pharmaz. 306, 934 (1973).

2 F. Pyman, J. chem. Soc. (London) 99, 673 (1911).

3 K. Koesser und M. Hanke, J. Amer. chem. Soc. 40, 1721 (1918).