

wobei eine spontan auftretende orangegelbe bis orangefarbene Verfärbung der Lösung beobachtet werden konnte.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen ergaben in 3-Stellung substituierte und unsubstituierte 4(3H)-Chinazolinone keine bzw. nur äußerst schwache Gelbfärbungen.

Kondensationsversuch von Arborin mit Anthranilsäuremethylester

2 g Arborin wurden in 5 g Anthranilsäuremethylester unter Erwärmen gelöst und im Druckrohr 3 Std. auf 280–290° erhitzt. Der Ansatz wurde gekühlt und in ca. 100 ml Aceton suspendiert, wobei spontan 350 mg 2-Benzyl-4(3H)-chinazolinon (46) auskristallisierten. Nach dem Einengen des Filtrates auf ca. 30 ml und anschließender Eiskühlung fielen weitere 390 mg 46 an. Farblose, feine Nadeln aus Äthanol. Schmp.: 250–252° (Lit.⁷⁾; 249°). IR (KBr): 1670–1680 cm⁻¹ (CO-Val.), deckungsgleich mit Spektrum von authent. 46, das nach⁷⁾ zum Vergleich synthetisiert wurde.

Mol.-Masse (ms): Ber.: 236,3 Gef.: 236.

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Straße 2 + 4.

[Ph 616]

Peter Dziuron und Walter Schunack

H₂-Antihistaminica, 1. Mitt.

2-Substituierte 4-[[2-(N'-Methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-imidazole

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.
(Eingegangen am 3. Juli 1975)

Es wird die Synthese der 2-substituierten 4-[[2-(N'-Methylthioureido)-äthylmercapto]-methyl]-imidazole 5a-f als potentielle H₂-Antihistaminica beschrieben. Ausgehend von den Imidazol-4-carbinolen 3a-f lassen sich die 2-substituierten 4-[(2-Amino-äthylmercapto)-methyl]-imidazole 4a-f durch säurekatalysierte Reaktion mit Cysteamin darstellen und mit Methylisothiocyanat in die entsprechenden Thioharnstoffderivate 5 überführen.

2-Substituted 4-[[2-(N'-Methyl-thioureido)-ethylmercapto]-methyl]-imidazoles

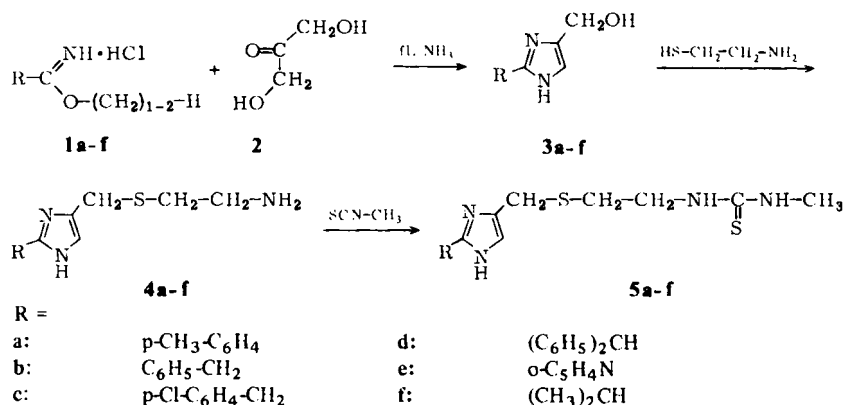
The synthesis of 2-substituted 4-[[2-(N'-methyl-thioureido)-ethylmercapto]-methyl]-imidazoles 5a-f, as potential H₂-antihistaminics, is described. The acid catalyzed reaction of the imidazole-4-carbinols 3a-f with cysteamine gives the 2-substituted 4-[(2-amino-ethylmercapto)-methyl]-imidazoles 4a-f which react with methyl isothiocyanate to give the corresponding thiourea derivatives 5.

N-Methyl-N'-[2-[(5-methyl-4-imidazolyl)-methylthio]-äthyl]-thioharnstoff¹⁾ (Metiamid) besitzt nach Black et al.²⁾ ausgeprägte H₂-antihistaminische Aktivität. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob auch 2-substituierte, 5-unsubstituierte Imidazolanalogue als H₂-Antihistaminica in Betracht kommen.

Als Ausgangsverbindungen für die Synthese nach ¹⁾ sind 2-substituierte Imidazol-4-carbinole **3a-f** erforderlich, die sich aus den Iminoestern **1a-f** und Dihydroxyacetone (**2**) in flüssigem Ammoniak unter Druck in guten Ausbeuten darstellen lassen^{3,4)}. Umsetzung von **3a-f** mit Cysteamin ergibt die 2-substituierten 4-[(2-Amino-äthylmercapto)-methyl]-imidazole **4a-f** mit sehr guten Ausbeuten. Die säurekatalysierte Reaktion wurde unter verschiedenen Bedingungen (HBr/Eisessig oder konz. HCl) durchgeführt, wobei sich 10stdg. Erwärmen in 48proz. wäßr. HBr besonders bewährte.

Die Darstellung der 2-substituierten 4-[[2-(N'-Methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-imidazole **5a-f** aus **4a-f** durch Umsetzung mit Methylisothiocyanat wurde ohne deutliche Vorteile in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Hierbei kann **4** als Base in Isopropanol oder Dioxan bzw. als Hydrochlorid oder Hydrobromid in Wasser bei pH 8,5–11 umgesetzt werden. Die thermolabilen **5** wurden durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol/Äther bzw. Petroläther rein dargestellt.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der dargestellten **5** wird an anderer Stelle berichtet.



Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln sowie der Fa. Ludwig Heumann u. Co., Nürnberg, für die großzügige Unterstützung durch Gewährung einer Sachspende.

- 1 Smith Kline and French Laboratories Ltd. (Erf. G.J. Durant, J.C. Emmet und Ch.R. Ganellin), D.O.S. 2 211 454 (9.3.1972); ref.: C.A. 77, 164 704 y (1972).
- 2 J.W. Black, W.A.M. Duncan, J.C. Emmett, C.R. Ganellin, T. Hesselbo, M.E. Parsons und J.H. Wyllie, Agents and Actions (Basel) 3, 133 (1973).
- 3 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 347 (1973).
- 4 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 470 (1974).

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli*. Elementaranalysen: Mikroanalytische Laboratorien der Johannes Gutenberg-Univ., Mainz.

4-[(2-Amino-äthylmercapto)-methyl]-2-(4-tolyl)-imidazol (4a)

4,7 g 3a³) und 2,8 g Cysteamin-HCl wurden in 12 ml Eisessig 7 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 5 ml konz. HCl und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der viskose Rückstand aus Äthanol/Aceton kristallisiert. Ausb.: 29 % d. Th.; Schmp. von 4a·2 Pikrins. 185° (Wasser); C₁₃H₁₇N₃S·2 C₆H₃N₃O₇ (705,6) Ber.: C 42,55 H 3,28 N 17,86; Gef.: C 42,85 H 3,30 N 18,07.

4-[[2-(N'-Methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-2-(4-tolyl)-imidazol (5a)

Eine Lösung von 1 g 4a·2 HCl in 7 ml Wasser wurde mit K₂CO₃ auf pH 8,5 eingestellt und nach Zugabe von 0,25 g Methylisothiocyanat 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. und Extraktion mit Äthanol/Aceton kristallisierte 5a auf Zugabe von Petroläther. Ausb.: 62 % d. Th.; Schmp. 178° (Äthanol/Petroläther); C₁₅H₂₀N₄S₂ (320,5) Ber.: C 56,22 H 6,29 N 17,48; Gef.: C 56,26 H 6,25 N 17,51.

4-[(2-Amino-äthylmercapto)-methyl]-2-benzyl-imidazol (4b)

2,0 g 3b³) wurden mit 1,2 g Cysteamin-HCl in 11 ml 48proz. HBr 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand aus Äthanol/Äther kristallisiert. Ausb.: 68 % d. Th.; Schmp. von 4b·2 HBr 102° (Äthanol); C₁₃H₁₇N₃S·2 HBr (409,2) Ber.: C 38,15 H 4,68 N 10,26; Gef.: C 38,47 H 5,03 N 9,81.

2-Benzyl-4-[[2-(N'-methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-imidazol (5b)

3,3 g 4b·2 HBr wurden mit 0,7 g Methylisothiocyanat in 30 ml Wasser analog 5a umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 20 % d. Th.; Schmp. 129–130° (Aceton/Petroläther); C₁₅H₂₀N₄S₂ (320,5) Ber.: C 56,22 H 6,29 N 17,48; Gef.: C 55,99 H 6,01 N 17,18.

4-[(2-Amino-äthylmercapto)-methyl]-2-(4-chlor-benzyl)-imidazol (4c)

2,8 g 3c³) wurden mit 1,1 g Cysteamin-HCl in 12 ml 48 proz. HBr analog 4b umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 89 % d. Th.; Schmp. von 4c·2 HBr 242° (Äthanol/Äther); C₁₃H₁₆ClN₃S·2 HBr (443,6) Ber.: C 35,20 H 4,10 N 9,47; Gef.: C 35,35 H 4,12 N 9,41.

2-(4-Chlor-benzyl)-4-[[2-(N'-methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-imidazol (5c)

4,4 g 4c·2 HBr wurden mit 0,7 g Methylisothiocyanat in 35 ml Wasser analog 5a umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 18 % d. Th.; Schmp. 127° (Aceton/Äther); C₁₅H₁₉ClN₄S₂ (354,9) Ber.: C 50,76 H 5,40 N 15,78; Gef.: C 50,72 H 5,38 N 15,69.

4-[[2-(N'-Methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-2-(1,1-diphenyl-methyl)-imidazol (5d)

Zur Darstellung von 4d wurden 2,7 g 3d³) analog 4c umgesetzt. Bei der Aufarbeitung von 4d bildete sich ein gelbes Öl, das direkt mit 0,6 g Methylisothiocyanat in 25 ml Wasser analog 5a umgesetzt wurde. Ausb.: 34 % d. Th.; Schmp. 168° (Methanol/Wasser); C₂₁H₂₄N₄S₂ (396,6) Ber.: C 63,60 H 6,10 N 14,12; Gef.: C 63,53 H 5,97 N 14,26.

4-[(2-Amino-äthylmercapto)-methyl]-2-(2-pyridyl)-imidazol (4e)

2,6 g **3e**⁴⁾ wurden mit 1,7 g Cysteamin-HCl in 15 ml 48proz. HBr analog **4b** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 61 % d. Th.; Schmp. von **4e**·2 HBr 260° (Methanol/Äther); C₁₁H₁₄N₄S·2 HBr (396,1) Ber.: C 33,35 H 4,07 N 14,14; Gef.: C 33,82 H 4,09 N 14,12.

4-[[2-(N'-Methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-2-(2-pyridyl)-imidazol (5e)

3,1 g **4e**·2 HBr wurden analog **5d** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 62 % d. Th.; Schmp.: 139° (Aceton/Äther); C₁₃H₁₇N₅S₂ (307,4) Ber.: C 50,78 H 5,57 N 22,78; Gef.: C 50,36 H 5,55 N 22,49.

4-[(2-Amino-äthylmercapto)-methyl]-2-isopropyl-imidazol (4f)

2,8 g **3f**⁴⁾ wurden mit 2,3 g Cysteamin-HCl in 25 ml 48proz. HBr analog **4b** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 83 % d. Th.; Schmp. von **4f**·2 HBr 174° (Äthanol/Aceton); C₉H₁₇N₃S·2 HBr (361,1) Ber.: C 29,93 H 5,30 N 11,63; Gef.: C 30,29 H 5,51 N 11,65.

2-Isopropyl-4-[[2-(N'-methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-imidazol (5f)

3,0 g **4f**·2 HBr wurden analog **5c** umgesetzt und aufgearbeitet. Der viskose Rückstand wurde in wenig Äthanol aufgenommen und mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach mehreren Tagen kristallisierte **5f**. Ausb.: 18 % d. Th.; Schmp. 132° (Äthanol/Wasser); C₁₁H₂₀N₄S₂ (272,4) Ber.: C 48,50 H 7,40 N 20,56; Gef.: C 48,44 H 7,45 N 20,68.

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, 65 Mainz, Saarstr. 21

[Ph 617]

Michaela Pitea, Aurelia Marie, Valer Ariesan und Constantin Margineanu

Untersuchungen über einige p-substituierte Phenylsulfonamid-Derivate

Aus der Pharmazeutischen Fakultät Cluj (Rumänien), Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie und Lehrstuhl für Bakteriologie.
(Eingegangen am 7. Juli 1975).

Es wurden einige Sulfonamidderivate dargestellt und die Wirkung der strukturellen Abänderungen am N-4 bezüglich der antimikrobiellen Eigenschaften untersucht. Einige der gewonnenen Derivate zeichnen sich durch eine intensivere Wirkung auf gramnegative Keime, im Vergleich zu grampositiven aus.

Investigations on some p-Substituted Phenylsulfonamido-Derivatives

Some sulfonamide derivatives were prepared and the influence of structural modifications at N-4 upon their biological properties was examined. Some of the derivatives exhibited a significant activity on gram negative bacteria.