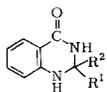


Tabelle 1: Die dargestellten Tetrahydrochinazolinone



R ¹	R ²	Ausbeute %	Schmp.°	Summenformel	Ber.	Analyse	
					Gef.	C	H
H		62.6	208–211	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O	71,88 71,79	6,41 6,48	15,72 15,84
CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	61.4	146–148 u. 236–238	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O	76,16 76,16	6,39 6,32	11,0 11,79
H		54.7	195–197 u. 260–264	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	68,25 68,07	5,43 5,43	16,76 16,72

Experimenteller Teil

20 mmol Anthranilsäureamid, 30 mmol Aldehyd bzw. Keton und 3 g Lewasorb AC 10/H werden mit 80 ml Äthanol 8 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol oder Acetonitril umkristallisiert.

(Eingegangen am 2. September 1977)

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. K. E. Schulte, Institut für Pharmazeutische Chemie, Hittorfstr. 58–62, 44 Münster/W.

[KPh 115]

Hans-Gerd Lennartz⁺ und Walter Schunack

Imidazolsynthesen, 13. Mitt.¹⁾

Synthese 5(4)-alkylsubstituierter 4(5)-Brommethyl-imidazole

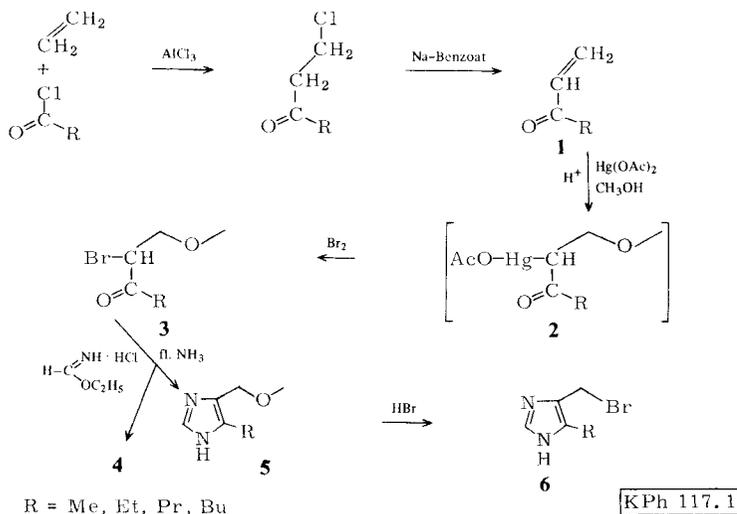
5(4)-aliphatisch substituierte 4(5)-Brommethyl-imidazole **6** sowie ihre Synthesestufen, die entsprechenden 4(5)-Methoxymethyl-imidazole **5** stellen geeignete Ausgangsprodukte für die Synthese Histamin H₂-Rezeptor wirksamer Substanzen dar.

+ Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation *H.-G. Lennartz*, Mainz.

1 12. Mitt.: V. Stoeck und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 677 (1977).

Als Ausgangsverbindungen kommen α,β ungesättigte Ketone **1** in Betracht, die durch Oxidation substituierter Allylalkohole mit Chromsäure²⁾ oder durch Friedel-Crafts-Acylierung von Äthylen³⁾ sowie HCl-Abspaltung aus den resultierenden β -Chlorketonen mit Natriumbenzoat in hochsiedenden Lösungsmitteln⁴⁾ darstellbar sind. Die Alkyl-vinyl-ketone **1** lassen sich in Gegenwart katalytischer Mengen Perchlorsäure durch Umsetzung mit äquimolaren Mengen Quecksilber(II)-acetat in Methanol nach⁵⁾ methoxymercurieren, wobei der Acetoxymercuri-Rest selektiv in α -Stellung eintritt. Eine Isolierung der α -Acetoxymercuri- β -methoxy-ketone **2** erwies sich als nicht notwendig, da sie sich durch Zutropfen der berechneten Menge Brom nach Smith et al.⁶⁾ in guten Ausbeuten direkt in die α -Brom- β -methoxy-ketone **3** überführen lassen. Diese können nach der von uns kürzlich beschriebenen Synthese⁷⁾ zur Darstellung 5-methylierter, verzweigt-kettiger 4-Methoxymethyl-imidazole in flüssigem Ammoniak zu **5** cyclisiert werden, wobei als C-2 liefernde Komponente am günstigsten Formiminoäthylester-hydrochlorid⁸⁾ verwendet wird, das gegenüber käuflichem Formamidinacetat Vorteile bei der Aufarbeitung bietet.

Während die Ätherspaltung von **5** mit Jodwasserstoffsäure Imidazolcarbinole ergibt, sind die z. B. für die Synthese von Nitrilen benötigten **6** durch Ätherspaltung mit hochkonz. wäßrigem Bromwasserstoff oder HBr in Eisessig direkt zugänglich.



2 A. E. Vanstone und J. S. Whitehurst, J. Chem. Soc. C 1966, 1972.

3 J. Kenner und F. S. Statham, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 69, 17 (1936).

4 S. Archer, W. B. Dickinson und M. J. Unser, J. Org. Chem. 22, 92 (1957).

5 A. J. Bloodworth und R. J. Bunce, J. Chem. Soc. C 1971, 1453.

6 R. G. Smith, H. E. Ensley und H. E. Smith, J. Org. Chem. 37, 4430 (1972).

7 K. Wegner und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 380 (1977).

8 R. Ohme und E. Schmitz, Angew. Chem. 79, 531 (1967).

Als Nebenprodukte der Cyclisierung von **3** treten Substanzen **4** gleicher Kohlenstoffzahl auf, die aufgrund ihrer IR-spektroskopisch gesicherten primären Säureamidstruktur als Folgeprodukte einer Favorskii-Umlagerung von **3** in flüssigem Ammoniak aufgefaßt werden. Ähnliche Ammonolysen beobachteten *Stoeck* und *Schunack*⁹⁾ in anderem Zusammenhang schon bei Benzoin. Über die Ergebnisse der ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen zur Strukturaufklärung dieser Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Experimenteller Teil

Apparatives vergl. ⁷⁾

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **3**

0,7 mol **1**^{3,4)} wurden unter Rühren zu einer Suspension von 0,7 mol Quecksilber(II)-acetat in 1 l Methanol und 1 ml 60 proz. Perchlorsäure getropft und nach 30 min unter Kühlung tropfenweise mit 0,7 mol Brom versetzt. Nach Entfärbung wurde i. Vak. eingeengt, der Rückstand 3 mal mit je 500 ml Äther extrahiert, die vereinigten Filtrate mit wäßr. Kaliumbromidlsg. geschüttelt, getrocknet, eingeengt und der Rückstand über eine Silbermantelkolonne fraktioniert.

3	Substanzen	Ausb. %	Sdp. °/Torr	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse	
					Ber.:	Gef.:
					C	H
b	2-Brom-1-methoxy-3-pentanon	70	35/0,4	C ₆ H ₁₁ BrO ₂ (195,1)	36,95 37,23	5,68 5,66
c	2-Brom-1-methoxy-3-hexanon	67	55/1,3	C ₇ H ₁₃ BrO ₂ (209,1)	40,21 40,39	6,27 6,46
d	2-Brom-1-methoxy-3-heptanon	69	57/0,3	C ₈ H ₁₅ BrO ₂ (223,1)	43,07 43,45	6,78 7,00

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **5** und **6**

0,4 mol **3** und 0,44 mol Formiminoäthylester-hydrochlorid wurden in 250 ml flüssigem Ammoniak 18 h bei 40° und 12 at umgesetzt. Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung mit n-Heptan gewaschen, mit Chloroform extrahiert und die vereinigten getrockneten Extrakte i. Vak. eingeengt.

Aus dem Rückstand kristallisierten die zunächst unbekanntesten **4** nach dem Stehen in der Kälte. Nach deren Abtrennung wurde der sirupöse Rückstand in Aceton aufgenommen sowie die Lö-

9 V. Stoeck und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 72 (1975).

sung mit trockenem HCl gesättigt. 5·HCl kristallisierten entweder sofort oder nach dem Einengen auf Zugabe von Äther.

0,05 mol 5·HCl wurden entweder 18 h in 40 proz. HBr in Eisessig oder 2 h in 50 proz. wäsr. Bromwasserstoff unter Rückfluß erhitzt. 6·HBr kristallisierten nach dem Einengen und Stehen in der Kälte und wurden nach dem Absaugen sofort mit Aceton trockengewaschen.

Substanzen	Ausb. %	Schmp. ^o (5·HCl) (6·HBr)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
				Ber.: Gef.: C	H	N
5b 5(4)-Äthyl-4(5)-methoxymethyl-imidazol	24	166,5	C ₇ H ₁₂ N ₂ O·HCl (176,6)	47,60 47,48	7,42 7,41	15,86 15,76
5c 5(4)-n-Propyl-4(5)-methoxymethyl-imidazol	17	128–129	C ₈ H ₁₄ N ₂ O·HCl (190,7)	50,39 50,09	7,93 8,08	14,69 14,81
5d 5(4)-n-Butyl-4(5)-methoxymethyl-imidazol	17	131	C ₉ H ₁₆ N ₂ O·HCl (204,7)	52,81 52,79	8,37 8,25	13,69 13,75
6a 4(5)-Brommethyl-5(4)-methyl-imidazol	81	220	C ₅ H ₇ BrN ₂ ·HBr (255,9)	23,46 23,36	3,15 3,26	10,95 11,04
6b 4(5)-Brommethyl-5(4)-äthyl-imidazol	88	240–241	C ₆ H ₉ BrN ₂ ·HBr (270,0)	26,69 26,54	3,73 3,44	10,38 10,63
6c 4(5)-Brommethyl-5(4)-n-propyl-imidazol	75	172	C ₇ H ₁₁ BrN ₂ ·HBr (284,0)	29,61 30,06	4,26 4,32	9,86 10,07
6d 4(5)-Brommethyl-5(4)-n-butyl-imidazol	71	158	C ₈ H ₁₃ BrN ₂ ·HBr (298,0)	32,24 32,00	4,74 4,61	9,40 9,63

(Eingegangen am 9. September 1977)

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, Fachbereich Pharmazie der Universität, Saarstr. 21, 6500 Mainz 1.

[KPh 117]

Berichtigung

zur Arbeit von Herbert A.H. Oelschläger, David J. Temple und Julia Iglesias-Meier:

Über den Mechanismus der oxidativen Abspaltung des Morpholins aus dem Lokalanästhetikum Fomocain, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 579 (1977).

Durch ein Versehen der Autoren sind folgende Korrekturen erforderlich geworden:

Fußnotenziffer 13) auf S. 585, 3. Abs., 5. Zeile, erhält die Nr. 12). Fußnotenziffer 17) auf S. 585, 4. Abs., 1. Zeile, erhält die Nr. 16). Fußnotenziffer 18) auf S. 585, 4. Abs., 2. Zeile, erhält die Nr. 17). Fußnotenziffern 14, 15, 16) auf S. 586, Kopf Tab. 4, sind zu ändern in 13, 14, 15).