

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 380–385 (1977)

Kurt Wegner[†] und Walter Schunack

Imidazolsynthesen, Mitt.¹⁾

Synthese α -substituierter 4(5)-Methoxymethyl-5(4)-methylimidazole

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.
(Eingegangen am 16. Juni 1976)

Methoxymercuration der α,β -ungesättigten Ketone **1** ergibt α -Acetoxymercuri- β -methoxyketone **2**, die direkt zu α -Brom- β -methoxyketonen **3** bromo-demercuriert werden. Cyclisierung von **3** mit Formamidinacetat in flüssigem Ammoniak führt zu α -substituierten 4(5)-Methoxymethyl-5(4)-methylimidazolen **4**, deren Struktur ¹³C-NMR-spektroskopisch gesichert ist.

Synthesis of α -Substituted 4(5)-Methoxymethyl-5(4)-methylimidazoles

Methoxymercuration of the α,β -unsaturated ketones **1** produces the α -acetoxymercury- β -methoxyketones **2**, which are bromo-demercurised without isolation to give the α -bromo- β -methoxyketones **3**. Cyclisation of **3** with formamide acetate in liquid ammonia leads to α -substituted 4(5)-methoxymethyl-5(4)-methylimidazoles **4**, the structures of which are proved by ¹³C-NMR spectroscopy.

Im Rahmen unserer Untersuchungen an Histaminomimetica und H₂-Antihistaminica benötigten wir als Ausgangsprodukte α -substituierte 4(5)-Hydroxymethyl-5(4)-methylimidazole.

Da kernsubstituierte 4(5)-Hydroxymethylimidazole nach dem von uns entwickelten Verfahren^{2,3)} aus Iminoestern und Dihydroxyaceton vorteilhaft darstellbar sind, hofften wir, α -substituierte Analoga aus den entsprechenden α,β -Dihydroxyketonen herstellen zu können, zumal diese aus α,β -ungesättigten Ketonen durch Hydroxylierung in Gegenwart von Osmiumtetroxid gut zugänglich sind.

Die dc Untersuchung der Reaktionsansätze zeigte gute Umsetzungsraten, die Isolierung der hygroskopischen Substanzen erwies sich jedoch als zu schwierig.

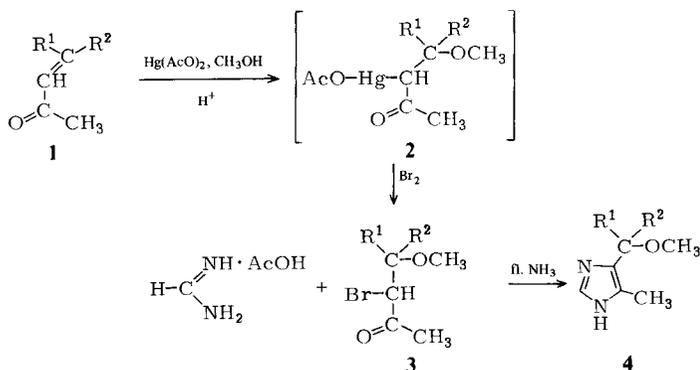
[†] Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation K. Wegner, Mainz.

1 10. Mitt.: V. Stoeck und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 15 (1977).

2 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 347 (1973).

3 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 470 (1974).

Dieses Problem konnte durch Darstellung der lipophileren methoxyanalogen **4**, die aus den Ansätzen durch Chloroformextraktion isolierbar sind, umgangen werden. Zur Synthese von **4** kamen sowohl α -Hydroxyketone^{2,3)} als auch α -Halogenketone⁴⁾ in Betracht. Von diesen erwiesen sich α -Brom- β -methoxyketone **3**, die aus **1** durch Methoxymercurierung^{5,6)} und anschließende Demercurierung darstellbar sind, als gut geeignet. Die als Zwischenprodukte auftretenden α -Acetoxymethyl- β -methoxyketone **2** müssen nicht isoliert werden, sondern lassen sich mit Brom direkt zu **3** demercurieren. Durch Umsetzung von **3** mit Formamidinacetat bzw. Formiminoäthylester · HCl in flüssigem Ammoniak während 5–15 h bei 30–50° und 12–18 at erhält man die gewünschten α -substituierten 4(5)-Methoxymethyl-5(4)-methyl-imidazole **4** in guten bis sehr guten Ausbeuten.



Im Bedarfsfall lassen sich die betreffenden Carbinole aus **4** durch Ätherspaltung mit HJ darstellen. Für die beabsichtigte Synthese von Thioäthern konnte vorteilhaft direkt von **4** ausgegangen werden. Setzt man anstelle von Formamidinacetat substituierte Amidine bzw. Iminoester ein, werden am C-2 des Imidazols subst. **4** erhalten. Bei Versuchen, **3** in Formamid nach *Bredereck*⁷⁾ umzusetzen, konnten nur geringe Mengen an **4** nachgewiesen werden.

Die Struktur der Imidazoläther **4** wurde ¹³C-NMR-spektroskopisch gesichert. Die in Tab. 2 angegebenen Shiftdaten wurden breitbandentkoppelten Spektren entnommen. Der Zuordnung lagen aus der Literatur bekannte Daten für substituierte Imidazole⁸⁾ sowie für Alkyl- und Alkoxystrukturen⁹⁾ zugrunde. Darüberhinaus wurde

4 K. Wegner und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 972 (1974).

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

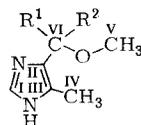
6 R. G. Smith, H. E. Ensley und H. E. Smith, J. Org. Chem. 37, 4430 (1972).

7 H. Bredereck, Angew. Chem. 71, 760 (1959).

8 H.-J. Sattler, V. Stoeck und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 795 (1975).

9 J. T. Clerc, E. Pretsch und S. Sternhell, ¹³C-Kernresonanzspektroskopie, S. 44, 62, 101, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1973.

Tab. 1: Dargestellte 4



4	R ¹	R ²
a	H	H
b	^{VII} CH ₃	H
c	^{VII} CH ₂ - ^{VIII} CH ₃	H
d	^{VII} CH ₂ - ^{VIII} CH ₂ - ^{IX} CH ₃	H
e	^{VII} CH-(^{VIII} , ^{IX} CH ₃) ₂	H
f	^{VII} 	H
g	^{VII} CH ₃	^{VII} CH ₃

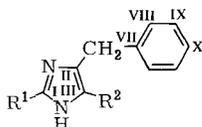
Tab. 2: ¹³C-chemische Verschiebungen von 4 (δ-Werte in ppm, relativ zu TMS = 0). Lösungsmittel CDCl₃ – 15%. Quartäre C-Atome in Klammern.

4	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
a	133,8	(129,6)	(128,3)	9,9	57,4	65,8				
b	134,2	(132,8)	(127,4)	10,5	55,7	71,7	21,3			
c	134,2	(131,1)	(128,7)	10,6	55,9	77,6	28,5	10,3		
d	134,3	(131,1)	(128,8)	10,8	55,9	75,9	37,8	19,2	14,0	
e	134,2	(130,1)	(129,6)	11,2	56,5	82,1	33,9	19,0	19,7	
f	133,7	(131,8)	(127,1)	10,2	56,3	78,1	(141,0)	126,5	128,0	127,1
g	132,5	(135,3)	(126,2)	11,9	50,2	(75,0)	27,1			

anhand von Off- bzw. Gated-entkoppelten Spektren der Substitutionsgrad der einzelnen C-Atome ermittelt. Die Methylgruppen IV und VIII von **4c** konnten wegen der geringen Shiftdifferenz von 0,3 ppm nicht eindeutig zugeordnet werden. Bei **4e** ergeben die beiden Methylgruppen VIII und IX der Isopropylgruppe zwei getrennte Signale mit einer Shiftdifferenz von 0,7 ppm. Die nähere Beschreibung dieses Effektes wird Gegenstand späterer Untersuchungen sein.

Für die sichere Zuordnung der vom Imidazol- und Phenylanteil von **4f** verursachten Signale wurden die bekannten Daten für Benzylalkohol⁹⁾ sowie die in Tab. 3 aufgeführten Ergebnisse von 4(5)-Benzyl-imidazol und von 2,5(4)-Diäthyl-4(5)-benzyl-imidazol berücksichtigt.

Tab. 3: ^{13}C -chemische Verschiebungen von 4(5)-Benzyl-imidazol und 2,5(4)-Diäthyl-4(5)-benzyl-imidazol (Apparatives: vgl. Tab. 2).



$\text{R}^1 = \text{R}^2$	I	II	III	VII	VIII	IX	X
H	135,1	(136,8)	117,9	(140,0)	128,8	128,8	126,6
C_2H_5	(148,2)	(132,6)	(128,5)	(141,0)	128,3	128,3	125,9

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, sowie Herrn P. Lippke für die Aufnahme sowie Herrn Dr. H.-J. Sattler für die Diskussionen bei der Auswertung der Spektren.

3	Substanzen	Ausb. % d. Th.	Sdp. °/Torr	Summenformel (Mol.-Masse) (ms)
a	3-Brom-4-methoxy-2-butanon	55	71–74/12	$\text{C}_5\text{H}_9\text{BrO}_2$ (181)
b	3-Brom-4-methoxy-2-pentanon	65	77/15	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (195)
c	3-Brom-4-methoxy-2-hexanon	40	45–50/0,4	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (209)
d	3-Brom-4-methoxy-2-heptanon	48	63–66/1,5	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (223)
e	3-Brom-4-methoxy-5-methyl-2-hexanon	38	52–58/0,4	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (223)
f	3-Brom-4-methoxy-4-phenyl-2-butanon ⁶⁾	51	101/0,6	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (257)
g	3-Brom-4-methoxy-4-methyl-2-pentanon ¹¹⁾	64	88–90/15	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (209)

11 V. Calo, L. Lopez, G. Pesce und P. E. Todesco, *Tetrahedron* 29, 1625 (1973).

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungssapp. nach Dr. *Tottoli*. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. *Massenspektren*: Varian MAT CH 7 A. ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH-90 Spektrometer (8k/4k). Die Zahl der Durchläufe betrug jeweils 5000 Scans bei einer 1,47 Hz/Adresse entsprechenden Dwell-Time von 83 μsec.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 3

Die als Ausgangssubstanzen verwendeten Iwaren käuflich oder wurden durch Aldoladdition und anschließende Wasserabspaltung mit Jod nach ¹⁰⁾ hergestellt.

Zu einer Suspension von 1 mol Quecksilber-II-acetat in 1,5 l Methanol wurden 20 Tropfen 60 proz. Perchlorsäure und 1mol **1** gegeben. Nach halbstdg. Rühren bei Raumtemp. tropfte man 1 mol Brom innerhalb 1 h zu und verdampfte anschließend überschüssiges Methanol. Der Rückstand wurde 3 mal mit je 500 ml Äther digeriert, die Ätherlsg. mit wäßriger Natriumbromidslg. geschüttelt, getrocknet, eingeengt und destilliert.

4	Substanzen	Ausb. % d.Th.	Schmp. °	Summenf. (Mol.-Masse)	Analyse Ber.:		
					C	H	N
a	4(5)-Methoxymethyl-5(4)-methyl-imidazol	86	74	C ₆ H ₁₀ N ₂ O (126,2)	57,12 56,80	7,99 7,69	22,21 22,49
b	4(5)-(1-Methoxyäthyl)-5(4)-methyl-imidazol	80	113	C ₇ H ₁₂ N ₂ O (140,2)	59,98 60,12	8,63 8,74	19,98 19,77
c	4(5)-(1-Methoxypropyl)-5(4)-methyl-imidazol	45	65	C ₈ H ₁₄ N ₂ O (154,2)	62,31 62,36	9,15 8,94	18,17 18,54
d	4(5)-(1-Methoxybutyl)-5(4)-methyl-imidazol	62	82	C ₉ H ₁₆ N ₂ O (168,2)	64,25 64,09	9,59 9,65	16,65 17,01
e	4(5)-(1-Methoxy-2-methylpropyl)-5(4)-methyl-imidazol	53	107	C ₉ H ₁₆ N ₂ O (168,2)	64,25 64,54	9,59 9,55	16,65 16,52
f	4(5)-(α-Methoxybenzyl)-5(4)-methyl-imidazol	75	110	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O (202,3)	71,26 70,97	6,98 7,12	13,85 14,00
g	4(5)-(1-Methoxy-1-methyl-äthyl)-5(4)-methyl-imidazol	66	151	C ₈ H ₁₄ N ₂ O (154,2)	62,31 62,66	9,15 9,28	18,17 18,14

¹⁰ A. T. Nielsen und W. J. Houlikan, *Org. React.* 16, 1 (1968).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4

0,2 mol 3 und 0,22 mol Formamidinacetat wurden in 250 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und während 5–15 h bei 30–50° und 12–18 at im Autoklaven umgesetzt. Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde der hellgelbe, ölige Rückstand mit Wasser versetzt, 4 durch mehrmalige Chloroformextraktion isoliert und die Chloroformphase getrocknet und eingedampft. Das verbleibende hellgelbe Öl kristallisierte beim Anreiben mit wenig Äther.

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, Saarstr. 21, 6500 Mainz

[Ph 726]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 385–389 (1977)

Uwe Kuckländer

Acylwanderungen IV¹⁾**Versuch der Synthese eines 4-Acetoxy-5-hydroxy-indol-3-carbonsäure-Derivates**

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin und der Philipps-Universität Marburg
(Eingegangen am 21. Juni 1976)

Die versuchte Synthese des 4-Acetoxy-5-hydroxy-indols 7 durch selektive Benzylierung von 9 zu 5, Acetylierung zu 6 und Hydrogenolyse führt zum 5-Acetoxy-4-hydroxy-indol 8.

Attempted Synthesis of a Derivative of 4-Acetoxy-5-hydroxyindole-3-carboxylic Acid

An attempt to synthesize 4-acetoxy-5-hydroxyindole 7 by selective benzylation of 9 to 5, acetylation to 6 and hydrogenolysis resulted in the formation of 5-acetoxy-4-hydroxyindole 8.

Zu spektroskopischen Vergleichszwecken, sowie zur Untersuchung der Acylwanderung bei Monoacyl-Derivaten von 4,5-Dihydroxy-indolen war die Synthese des 4-Acetoxy-5-hydroxy-indols 7 geplant. Der Versuch der Herstellung von 7 aus 1²⁾ über

1 Acylwanderungen III. U. Kuckländer, Publikation in Vorbereitung.

2 G. Domschke und H. Fürst, Chem. Ber. 92, 3244 (1959).