(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) 143749 **B**

(21) Ansøgning nr. 3319/76

(51) Int.Cl.³ C 07 D 233/64

(22) Indleveringsdag 22. jul. 1976

(24) Løbedag 22. jul. 1976

(41) Alm. tilgængelig 21. feb. 1977

(44) Fremlagt 5. okt. 1981

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 20. aug. 1975, 606270, US 27. maj 1976, 690476, US

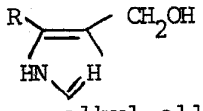
(71) Ansøger SMITHKLINE CORPORATION, Philadelphia, US.

(72) Opfinder Elvin Lowell Anderson, US: Wilford Lee Mendelson, US: George Robert Wellman, US.

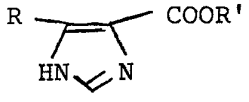
(74) Fuldmægtig Firmaet Chas. Hude.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 4-(hydroxymethyl)imidazolforbindelser såvel som syreadditionssalte deraf.

Opfindelsen angår en forbedret fremgangsmåde til fremstilling af 4-(hydroxymethyl)imidazolforbindelser med formlen



hvori R er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl, eller syreadditionssalte deraf, ved hvilken en 4-imidazolcarboxylsyrealkylester med formlen



hvori R er som ovenfor defineret, og R' er lavere alkyl, reduceres, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at reduktionen foretages

DK 143749 B

med et alkalimetal eller calcium i flydende ammoniak samt i nærværelse af en yderligere protonafgivende forbindelse, der tilføres under omsætningen eller under oparbejdningen, hvorefter 4-(hydroxymethyl)-imidazolen om ønsket isoleres som et syreadditionssalt.

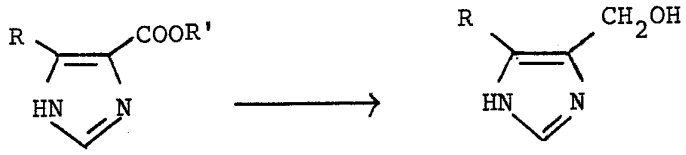
4-(hydroxymethyl)imidazolforbindelser kan fremstilles ved reduktion af 4-imidazolcarboxylsyreestere under anvendelse af lithiumaluminiumhydrid. Denne fremgangsmåde er kostbar, især til fremstilling af 4-(hydroxymethyl)imidazoler i stor skala.

Tamamushi, J. Pharm. Soc. Japan 53: 664-8 (1933), C.A. 28:20049 (1934), har omtalt, at forsøg på reduktion af 2-methylimidazol-4,5-dicarboxylsyre og estere deraf ved hjælp af forskellige metoder ikke var vellykkede. Med 5-monochloridet resulterer reduktion med Sn og HCl i dannelsen af 2-methyl-5-hydroxymethylimidazol-4-carboxylsyre.

Det er kendt, at heterocykliske ringsystemer kan reduceres ved hjælp af metaller i flydende ammoniak via en reaktion af Birch-typen. For eksempel omtaler Remers et al., J. Amer. Chem. Soc. 89:5513-4 (1967), at indol og quinolinringe reduceres ved anvendelse af lithium og methanol i flydende ammoniak. Endvidere omtaler O'Brien et al., J. Chem. Soc. 4609-4612, (1960), at indol- og carbazolringe, men ikke pyrrolringe, kan reduceres ved hjælp af metaller i flydende ammoniak i nærværelse af alkohol. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen reduceres carboxylsyreestergruppen i en 4-imidazolcarboxylsyreester selektivt til hydroxymethyl uden reduktion af imidazolringen ved anvendelse af et alkalimetal eller calcium i flydende ammoniak samt en yderligere protonafgivende forbindelse.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er fordelagtig, især i forbindelse med de foretrukne alkalimetaller, dvs. natrium, kalium og lithium, fordi de til reduktionen af imidazolcarboxylsyreestrene benyttede materialer ikke er dyre, og fordi der opnås høje udbytter af hydroxymethylimidazolerne i en høj renhedsgrad, dvs. mindst 90% renhed.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan illustreres som følger:



Formel I Formel II

hvori R er hydrogen eller alkyl med 1 til 4 carbonatomer, fortrinsvis methyl, og R' er lavere alkyl med 1 til 4 carbonatomer, fortrinsvis methyl eller ethyl.

Ifølge den ovennævnte fremgangsmåde reduceres en lavere alkylester af en 4-imidazolcarboxylsyre under anvendelse af et alkalimetal eller calcium i flydende ammoniak med en yderligere protonafgivende forbindelse til opnåelse af en 4-(hydroxymethyl)imidazol. Fortrinsvis anvendes et alkalimetal, idet natrium eller lithium er mest foretrukket. Fire ækvivalenter af alkalimetallet eller to ækvivalenter calcium kræves for hvert ækvivalent af esteren. Fortrinsvis er lidt mere end 4 ækvivalenter af alkalimetallet eller lidt mere end 2 ækvivalenter calcium til stede.

Den pågældende ester af den benyttede 4-imidazolcarboxylsyre er ikke kritisk for fremgangsmåden ifølge opfindelsen. De lavere alkylestere er fordelagtige, fordi alkoholerne, hvoraf de er afledt, ikke er dyre, og udbytterne ved anvendelsen af de lavere alkylestere er gode.

En protonafgivende forbindelse, som den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen krævede, er en forbindelse, som afgiver en hydrogenion. I alt tre ækvivalenter protoner pr. ækvivalent ester skal tilvejebringes til isolering af den frie hydroxymethylimidazolforbindelse. De kan tilføres under reaktionen, under oparbejdningen eller under en kombination af begge. De yderligere protonafgivende forbindelser, der anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er fortrinsvis i handelen gående materialer.

En alkohol, såsom fortrinsvis en lavere alkanol indeholdende 1-6, men helst 2-4, carbonatomer, eller en cykloalkanol, som fortrinsvis indeholder 5-6 carbonatomer, er mest hensigtsmæssig at benytte til opnåelse af to af de nødvendige 3 ækvivalenter protoner. Den kan være til stede i reaktionsblandingen i enhver mængde indtil ca. 2 ækvivalenter alkohol pr. ækvivalent ester. Større mængder kan anvendes, men forårsager hurtigere tab af alkali- eller jordalkalimetallet som følge af dannelse af hydrogengas. Alternativt kan to ækvivalenter eller mere af alkoholen tilsættes under oparbejdning. I stedet for disse alkoholer kan forbindelser med en pKa-værdi i intervallet 16-35, fortrinsvis 16-18, hvilke forbindelser ikke reduceres under fremgangsmåden, anvendes til tilføring af de første to protoner. For eksempel tilfører det opløsende ammoniak til at begynde med protoner, når en yderligere protonkilde, såsom en alkohol, ikke tilsættes før oparbejdningsfasen.

Ved oparbejdningen og efter alkoholtilsætningen tilsættes 4 ækvivalenter protoner pr. ækvivalent ester fra en protonafgivende forbindelse, der er mere sur end hydroxymethylimidazol, såsom vand, ammoniumsulfat, eddikesyre eller fortrinsvis ammoniumchlorid. 3 af disse ækvivalenter tjener til neutralisering af de 2 forinden dannede ækvivalenter alkoxid (eller anden base) plus det ene ækvivalent alkoxid, der dannes af imidazolesteren under reduktionen. Det fjerde ækvivalent tilfører det sidste ækvivalent protoner til hydroxymethylimidazolanionen, der er til stede på dette tidspunkt. Hvis man ønsker at isolere imidazolalkoholen som syreadditionssaltet, må et femte ækvivalent protoner tilføres fra en passende stærk syre, såsom hydrogenchlorid.

Metaller, der anvendes ved fremgangsmåden, er f.eks. alkalimetaller, såsom natrium, kalium eller lithium, eller et jordalkalimetal, såsom calcium. Imidlertid foretrækkes natrium eller lithium ud fra et økonomisk standpunkt til drift i stor skala og med henblik på let udførelse af fremgangsmåden.

Reaktionen udføres ved eller under kogepunktet for ammoniakopløsningen eller -blandingen, hensigtsmæssigt ved en temperatur i intervallet fra ca. 25°C til ca. -70°C, fortrinsvis fra ca. -35°C til ca. -50°C. Alternativt kan reaktionen udføres ved en højere temperatur under et tryk, ved hvilket ammoniakken er flydende.

Det foretrækkes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen at opløse metallet i flydende ammoniak og til denne opløsning at tilsætte imidazolcarboxylsyreesteren og en alkohol. Fortrinsvis tilsættes esteren og alkoholen samtidig, enten separat eller blandet forinden, eller også, hvilket er mest hensigtsmæssigt, tilsættes alkoholen efterfulgt øjeblikkeligt af esteren. Den sidstnævnte metode er særlig hensigtsmæssig ved drift i stor skala. Når alkoholen tilsættes først efterfulgt af esteren, foretrækkes det at anvende en mindre sur alkohol, såsom t-butanol, n-butanol eller isopropanol i stedet for ethanol eller methanol.

Den alkaliske reaktionsblanding oparbejdes fortrinsvis ved køling under reaktionen, f.eks. ved tilsætning af en alkohol, hvorpå den mere sure protonkilde tilsættes, såsom ammoniumchlorid, og ammoniakken derpå afdampes. Filtrering og inddampning resulterer i en rest, som indeholder 4-(hydroxymethyl)imidazolforbindelsen med formlen II.

Alternativt kan man køle under reaktionen ved tilsætning af vand. Derpå ekstraheres 4-(hydroxymethyl)imidazolen med formlen II med en alkohol med 3-6 carbonatomer, såsom n-butanol, n-pentanol eller fortrinsvis t-butanol. Afdampning af alkoholen fra ekstrakterne resulterer i en rest, som indeholder 4-(hydroxymethyl)imidazolen.

4-(hydroxymethyl)imidazolforbindelsen isoleres fortrinsvis som et syreadditionssalt, fortrinsvis hydrochloridsaltet, ved behandling med en syre under oparbejdning, f.eks. ved behandling med hydrogenchlorid, og krystallisation fra et passende opløsningsmiddel, såsom isopropanol, eller fortrinsvis fra en opløsningsmiddelblanding, såsom isopropanol/acetone/ethylether.

4-(hydroxymethyl)imidazolerne er nyttige som mellemprodukter for fremstilling af farmakologisk aktive forbindelser, især histamin-H_2-antagonister, f.eks. N-methyl-N'-[2-((5-R-4-imidazolyl)methylthio)-ethyl]thiourinstof samt N-cyano-N'-methyl-N"-[2-((5-R-4-imidazolyl) methylthio)ethyl]guanidinforbindelser. Histamin-H_2-antagonister virker som histamin-H_2-receptorer, der, som beskrevet af Black et al. (Nature 1972, 236, 385), kan defineres som de histaminreceptorer, der ikke blokeres af "antihistaminer", såsom mepyramin, men blokeres af burima-

mid. Blokeringen af histamin-H_2-receptorer er nyttig til inhibering af de biologiske virkninger af histamin, som ikke inhiberes af "antihistaminer". Histamin-H_2-antagonister er nyttige, for eksempel som inhibitorer af mavesyresekretion.

De efterfølgende eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

I de efterfølgende eksempler refererer de anførte udbytter til de rå, isolerede produkter. I samtlige tilfælde, medmindre andet er anført, er produkterne mindst 90% rene. Den væsentligste tilstedeværende urenhed hidrørende fra denne procedure er ammoniumchlorid, som sædvanligvis er til stede i en mængde fra ca. 1 til ca. 7 vægt%. 5-R-imidazol-4-carboxylsyre er til stede i en mængde på ca. 1% eller mindre, forudsat at de foretrukne procedurer følges, men kan andrage 25-50%, hvis tilsætningsordenen for ester til alkalimetal/calcium-ammoniak vendes om (eksempel 4). I intet tilfælde fandtes produkter hidrørende fra reduktion af imidazolringen. Når man ønsker at opnå et produkt med den højeste renhed, især når store mængder 5-R-imidazol-4-carboxylsyre er til stede, foretrækkes oparbejdningsproceduren anført i eksemplerne 2 og 4. R betegner som nævnt hydrogen eller C_{1-4}-alkyl.

Eksempel 1

En 2 liter kolbe blev udstyret med en ovenover anbragt omrører samt et nitrogenindløb samt påfyldt 600 ml vandfri ammoniak. Et tørisacetonekølebad blev anvendt til at lette opsamlingen af ammoniak samt til køling under reaktionen. Efter at ammoniakken var opsamlet, blev natrium (33 g, 1,435 mol) tilsat i portioner og opløst, hvilket resulterede i en dybblå farve. t-butanol (25 ml, 0,266 mol) blev sat til denne opløsning. 5-methyl-4-imidazolcarboxylsyreethylester (50 g, 0,32 mol) blev tilsat portionsvis. Efter tilsætning af esteren blev den blå opløsning omrørt i 5 minutter, og methanol (100 ml) blev dråbevis tilsat, hvilket fik den blå farve til at forsvinde, efter at nogle få milliliter var blevet tilsat. Ammoniumchlorid (78 g, 1,458 mol) blev tilsat i portioner. Ammoniakken blev afdampet, og isopropanol (700 ml) blev sat til resten, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 30 mi-

nutter under kraftig omrøring. Blandingen blev kølet til 40°C og syrnet (pH ca. 1) med hydrogenchloridgas. Vand (10 ml) blev tilsat, og blandingen blev omrørt ved 50°C i 30 minutter. Blandingen blev filtreret, og filterkagen blev vasket med 200 ml varm (40-50°C) isopropanol. Opløsningen blev inddampet til 100 ml og fortyndet med acetone (400 ml) samt ether (100 ml). Produktet blev opsamlet og tørret til opnåelse af 46,0 g (96%) 4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazolhydrochlorid med smeltepunkt 240°C (dekomponering).

Eksempel 2

Ved fremgangsmåden ifølge eksempel 1 kan 4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazolen alternativt isoleres som basen ved hjælp af følgende fremgangsmåde:

Efter at ammoniakken er fjernet ved hjælp af fordampning under proceduren ifølge eksempel 1 sættes isopropanol (700 ml) til resten, og der opvarmes under tilbagesvaling i 30 minutter under kraftig omrøring, hvorefter den resulterende blanding filtreres, og isopropanolen fjernes ved inddampning i vakuun til opnåelse af 4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazol som resten.

Eksempel 3

En 12-liter kolbe blev udstyret med en ovenover anbragt omrører og et nitrogenindløb og påfyldt 6 liter ammoniak. Et tøris-acetone-kølebad blev anvendt til at lette opsamlingen af ammoniak og til at frembringe køling under reaktionen. Efter at ammoniakken var opsamlet, blev natrium (335 g, 15,23 mol) tilsat i portioner og opløst i ammoniakken, hvilket resulterede i en dybblå opløsning. Tilsætningen af natrium krævede ca. 15 minutter. 5-methyl-4-imidazolcarboxylsyreethylester (500 g, 3,25 mol) blev sat til 400 ml tør ethanol til opnåelse af et vådt pulver. Dette våde pulver blev portionsvis under forsigtighed sat til natrium-ammoniakopløsningen i løbet af et tidsrum på ca. 30 minutter. Efter at tilsætningen var afsluttet, blev 1 liter methanol forsigtigt tilsat. Ammoniumchlorid (810 g, 15,28 mol) blev meget forsigtigt tilsat, indtil den blå farve var forsvundet, hvorefter den resterende mængde ammoniumchlorid kunne tilsættes hurtigere. Efter tilsætningen af ammonium-

chloridet blev ammoniakken afdampet under anvendelse af et koldtvandsvarmebad. Efterhånden som blandingens volumen blev formindsket, blev opvarmningsbadet gjort varmere. Da næsten al ammoniakken var forsvundet, blev blandingen opvarmet med damp under et vakuum til fjernelse af de sidste spor af ammoniak. Fjernelsen af ammoniak kræver 7-15 timer. Isopropanol (6 liter) blev sat til resten, og der blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time under kraftig omrøring. Vand (100 ml) blev derpå tilsat, og omrøringen blev fortsat i 10 minutter. Blandingen blev derpå kølet til ca. 40°C og syrnet med hydrogenchloridgas samt filtreret. Filterkagen blev vasket med varm isopropanol, og det kombinerede filtrat blev inddampet til ca. 1 liter og fortyndet med 4 liter acetone samt 2 liter ethylether. Produktet blev opsamlet og tørret ved 60°C under vakuum til opnåelse af 4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazol, hydrochlorid i et udbytte på 97%.

Eksempel 4

En suspension af 5-methyl-4-imidazolcarboxylsyreethylester (3,0 g, 0,02 mol) og absolut ethanol (10 ml) blev omrørt ved tøristemperatur i en tør 200 ml kolbe, der var udstyret med en tøristilbagesvaler, da 60-80 ml ammoniak blev tilsat. (Alternativt kan 10 ml t-butanol anvendes i stedet for ethanol).

Små stykker natrium (fra xylen) blev tilsat i løbet af 15-20 minutter. Opløsningen blev klar under tilsætningen, hvorefter en blå farve holdt sig i et minut, og opløsningen blev uklar. Dette krævede 2,2-2,7 g natrium. Reaktionen kræver 20-30 minutter.

Ammoniakken fik lov til at fordampe, og vand (50 ml) samt fast natriumchlorid blev tilsat. Den vandige opløsning blev ekstraheret med flere 40 ml portioner t-butanol. Natriumchlorid blev tilsat under forløbet af ekstraktionen.

Alkohollaget blev afdampet. 4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazolen, som var til stede i resten, blev omdannet til hydrochloridsaltet ved behandling med ether og isopropanol samt ved at føre hydrogenchloridgas ind i den bratkølede opløsning. 4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazol,hydrochloridet (1,6 g, 55%) blev isoleret ved hjælp af filtrering.

Eksempel 5

En 1 liter kolbe, som var udstyret med en ovenover anbragt omrører og et nitrogenindløb, blev påfyldt 300 ml vandfri ammoniak. Kalium (26,0 g, 0,66 mol) blev tilsat. t-butanol (12,5 ml, 0,133 mol) blev tilsat, hvorefter 5-methyl-4-imidazolcarboxylsyreethylester (25,0 g, 0,16 mol) blev tilsat portionsvis i løbet af 20 minutter. Reaktionsblandingen blev omrørt i 5 minutter og derefter kølet med 50 ml methanol. Ammoniumchlorid (40,0 g, 0,74 mol) samt ispropanol (400 ml) blev tilsat, og ammoniakken blev fjernet ved hjælp af destillation. Hydrogenchloridgas blev tilsat til ca. pH 1, og de faste stoffer blev frafiltreret. Filtratet blev inddampet til 60 ml, og acetone (300 ml) blev tilsat. Produktet blev opsamlet ved hjælp af filtrering og tørret til opnåelse af 24 g (98%) 4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazol,hydrochlorid.

Eksempel 6

En 2 liter kolbe, der var forsynet med en ovenover anbragt omrører og et nitrogenindløb, blev påfyldt 700 ml vandfri ammoniak. Calcium (29,0 g, 0,723 mol) blev forsigtigt tilsat i portioner. t-butanol (25 ml, 0,266 mol) blev tilsat i en portion, og 5-methyl-4-imidazolcarboxylsyreethylester (50 g, 0,32 mol) blev portionsvis tilsat i løbet af 30 minutter. Den blå opløsning blev omrørt i 40 minutter, og methanol (120 ml) blev dråbevis tilsat. Ammoniumchlorid (80,0 g, 1,48 mol) samt isopropanol (800 ml) blev tilsat, og ammoniakken blev fjernet. Hydrogenchloridgas blev tilsat (pH ca. 1), og de faste stoffer blev filtreret fra. Filtratet blev inddampet til 100 ml, og acetone (500 ml) blev tilsat. Produktet blev opsamlet og tørret til opnåelse af 4-hydroxymethyl-5-methylimidazol,hydrochlorid (23,0 g 65% rent materiale, udbytte 30%).

Eksempel 7

En 2 liter kolbe blev udstyret med et nitrogenindløb og en ovenover placeret omrører. Ved hjælp af køling med et tøris-acetonebad blev ca. 500 ml flydende ammoniak opsamlet i kolben. Lithiummetal (6,3 g, 0,895 mol, ca. 25% overskud) blev opløst i flydende ammoniak til

dannelse af en blå opløsning. Under kontinuerlig køling og omrøring blev 5-methyl-4-imidazolcarboxylsyreethylester (27,58 g, 0,179 mol) tilsat i meget små portioner. Efter at esteren var blevet tilsat, vedblev reaktionsopløsningen at være blå, og den blev omrørt i 5 minutter. Den blå opløsning blev kølet ved dråbevis tilsætning af 60 ml methanol. Derpå tilsattes oxalsyrepulver (41 g, 0,45 mol) forsigtigt. Ammoniak blev afdampet på et varmt vandbad til opnåelse af en tyktflydende væske, som blev optaget i 500 ml isopropanol. Blandingen blev i en halv time opvarmet til 60-75°C og kølet før filtrering. Filtratet blev syrnet til pH 1 med hydrogenchloridgas og atter filtreret. Dette andet filtrat blev inddampet til en tyktflydende væske og fortyndet med acetone. Produktet blev opsamlet og tørret til opnåelse af 20,7 g (78%) 4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazol, hydrochlorid.

Eksempel 8

En 5 liter kolbe blev udstyret med en ovenover anbragt omrører og skyllet med nitrogen. Beholderen blev påfyldt 2,7 liter vandfri, flydende ammoniak uden ydre køling. Efter at ammoniakken var opsamlet, blev natrium (112 g, 4,87 mol) tilsat i små portioner. Efter at natriummet var blevet opløst, blev langsom omrøring igangssat, og 5-methyl-4-imidazolcarboxylsyreethylester (150 g, 0,974 mol, foreliggende som 0,5 g tabletter) tilsat i portioner på 2 g med 25-30 sekunders mellemrum. Temperaturen forblev omkring -28°C under denne tilsætning. Efter tilsætningen af esteren vedblev opløsningen at være blå. Methanol, 300 ml, blev forsigtigt tilsat dråbevis til fjernelse af den blå farve (hvis den blå farve ikke forsvinder efter methanoltilsætningen, bør omrøring fortsættes, indtil farven forsvinder). Efter methanoltilsætningen blev ammoniumchlorid (265 g, 4,97 mol, ca. 2% overskud i forhold til mol natrium) tilsat portionsvis med forsigtighed. Efter tilsætningen af ammoniumchlorid blev ammoniak afdampet til opnåelse af en tyktflydende væske. Temperaturen af beholderens vægge bør ikke overstige 50°C. Isopropanol (2,1 liter) blev tilsat, og blandingen blev kraftigt omrørt under opvarmning af blandingen til 75°C. Blandingen blev derpå syrnet med hydrogenchloridgas (til pH ca. 1), og 30 ml vand blev tilsat. Blandingen blev omrørt i 15 minutter og kølet til 40-50°C samt filtreret. Resten blev vasket med varm isopro-

panol (2 x 300 ml). Filtratet og vaskevæskerne blev inddampet til næsten tørhed (tyktflydende væske), og fortyndet med acetone (1,5 liter). Produktet blev opsamlet og tørret til opnåelse af 125,8 g, 87%)4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazol,hydrochlorid.

Eksempel 9

En 5 liter kolbe blev udstyret med en ovenover placeret omrører og skyllet med nitrogen. Beholderen blev påfyldt 2,3 liter vandfri, flydende ammoniak uden ydre køling. Efter at ammoniakken var opsamlet, blev natrium (97 g, 4,22 mol, 25% molært overskud) tilsat i portioner. Efter at natriummet var opløst, blev omrøring igangsat, og 5-methyl-4-imidazolcarboxylsyreethylester (130 g, 0,844 mol, og foreliggende som o,5 g tabletter) blev tilsat i 2 g portioner med ca. 30 sekunders mellemrum. Efter tilsætningen af esteren blev den blå opløsning omrørt i 5 minutter. n-propanol (260 ml) blev forsigtigt tilsat dråbevis til fjernelse af den blå farve (hvis den blå farve ikke forsvinder under n-propanoltilsætningen, bør omrøringen fortsættes, indtil farven forsvinder). Ammoniumchloridet (232 g, 4,34 mol, et 2% overskud i forhold til mol natrium) blev portionsvis tilsat i løbet af 20-30 minutter med forsigtighed. Den resulterende ammoniakblanding blev inddampet til en tyktflydende væske. Beholderens vægge bør ikke komme op over 50°C. n-propanol (2,0 liter) blev derpå tilsat, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i ca. 10 minutter til uddrivning af det meste af den tilbageværende ammoniak. Blandingen blev syrnet til pH ca. 1 med koncentreret saltsyre og omrørt i 15 minutter, medens den blev kølet til ca. 40°C. Blandingen blev filtreret, og kagen blev vasket med 2 x 300 ml varm (ca. 40°C) n-propanol. Filtratet blev under reduceret tryk inddampet til 300 ml, og blandingen blev henstillet ved ca. 20°C i 12 timer. Produktet blev opsamlet og tørret til opnåelse af 90,0 g (72%) 4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazol, hydrochlorid.

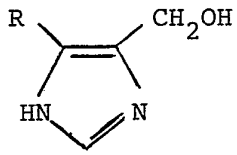
Eksempel 10

600 ml flydende ammoniak blev opsamlet i en 1 liter 3-halset kolbe, der var forsynet med nitrogenindløb og en ovenover placeret omrører. Under nitrogen blev 18 g natriummetal opløst i den flydende ammoniak,

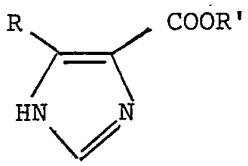
og 30,2 g 5-methyl-4-imidazolcarboxylsyreethylester blev tilsat i små portioner i løbet af 25 minutter. Reaktionsblandingen vedblev at være lyseblå. Ammoniumchlorid, 43,4 g, blev forsigtigt tilsat i små portioner, indtil den blå farve forsvandt. Tilsætningshastigheden blev forøget således, at ammoniakken blev opvarmet under tilbagesvaling. Ved afslutningen af tilsætningen blev 400 ml isopropanol tilsat, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 1/2 time. Suspensionen blev kølet og syrnet med hydrogenchloridgas samt filtreret. Filtratet blev inddampet til en tyktflydende væske og fortyndet med acetone. Produktet blev tørret i en vakuumovn til opnåelse af 23,2 g 4-(hydroxymethyl)-5-methylimidazol,hydrochlorid.

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåde til fremstilling af 4-(hydroxymethyl)imidazolforbindelser med formlen



hvori R er hydrogen eller C_{1-4}-alkyl, eller syreadditionssalte deraf, ved hvilken en 4-imidazolcarboxylsyrealkylester med formlen



hvori R er som ovenfor defineret, og R' er lavere alkyl, reduceres, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen foretages med et alkalimetal eller calcium i flydende ammoniak samt i nærværelse af en yderligere protonafgivende forbindelse, der tilføres under omsætningen eller under oparbejdningen, hvorefter 4-(hydroxymethyl)imidazolen om ønsket isoleres som et syreadditionssalt.

Fremdragne publikationer:

Langkjær København