

Beschreibung der Versuche

Zur Berechnung der minimalsten Konformationsenergie der Verbindungen 1–3 werden folgende schon früher benutzten⁹⁾ MO-Parameter eingesetzt:

Slater Exponenten: C = 1.625, O = 2.275, N = 1.950

2s-Ionisationspotentiale: C = -21.40, O = -35.30, N = -26.00

2p-Ionisationspotentiale: C = -11.40, O = -17.76, N = -13.40

Die Bindungslängen und Bindungswinkel wurden aus¹⁰⁾ entnommen. Die Rechnungen wurden auf einem AEG-Telefunken TR 440 des Rechenzentrums der Universität des Saarlandes durchgeführt.

(Eingegangen am 27. August 1974).

9 H.-D. Höltje und L.B. Kier, *J. Med. Chem.* 17, 814 (1974).

10 D'Ans Lax, Taschenbuch für Chemiker und Physiker, 3. Band, Springer Verlag, Berlin 1970.

Anschrift: Ass. Prof. Dr. H.-D. Höltje, 66 Saarbrücken, Im Stadtwald, Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität.

[K-Ph 23]

K. Wegner⁺ und W. Schunack

Imidazole aus Iminoestern, α -substituierten Carbonylverbindungen und flüssigem Ammoniak

5. Mitt. über Imidazolsynthesen mit flüssigem Ammoniak¹⁾

Nachdem wir^{2,3)} gefunden hatten, daß sich Imidazol-4-alkohole vorteilhaft aus Iminoestern 1 und Dihydroxyaceton sowie 1,4-Dihydroxybutanon in flüssigem Ammoniak unter Druck darstellen lassen, sollte untersucht werden, ob auch andere α -substituierte Carbonylverbindungen 2 unter diesen Bedingungen Imidazole 3 bilden. Dabei ergaben molare Ansätze von 1 und α -Halogenketonen bzw. α -Hydroxyketonen (mono-, di- und cyclisch substituierte) in flüssigem Ammoniak bei 50–60°/25 at und Reaktionszeiten von 5–15 h gute bis befriedigende Ausbeuten. α -Halogenketone und α -Hydroxyketone zeigen unter diesen Bedingungen gleiches Reaktionsverhalten. Acetylierte α -Hydroxyketone, die nach Davidson et. al.⁴⁾ sowie Theilig⁵⁾

⁺ Teilergebnisse der Dissertation K. Wegner.

1 4. Mitt.: V. Stoeck und W. Schunack, *Arch. Pharmaz.* 307, 922 (1974).

2 P. Dziuron und W. Schunack, *Arch. Pharmaz.* 306, 347 (1973).

3 P. Dziuron und W. Schunack, *Arch. Pharmaz.* 307, 470 (1974).

4 D. Davidson, M. Weiss und M. Jelling, *J. org. Chemistry* 2, 328 (1938).

5 G. Theilig, *Chem. Ber.* 86, 96 (1953).

mit Ammoniumacetat in Eisessig zu Oxazolen cyclisieren, reagieren bei Temp. ab 80–100° ebenfalls zu Imidazolen, wobei der Acylrest ammonolytisch abgespalten wird und der eingesetzte Iminoester den Substituenten am C-2 des Imidazolringes bestimmt.

α -Substituierte Aldehyde reagierten wie α -substituierte Ketone. Verwendet man jedoch deren Acetale, so muß bis zur kritischen Temperatur des Ammoniaks (132,4°) erhitzt werden.

α -Substituierte Propionsäureäthylester ergaben mit Benziminoäthylester bei 80–90°/40–50 at und 15 h 2-Phenyl-5-methyl-imidazol-(4)⁶⁾.

Neben 1 sind auch Amidine, die als Zwischenprodukte dieser Synthese in Betracht kommen, sowie deren Salze, die in flüssigem Ammoniak ammonolysiert werden und hauptsächlich in unprotonierter Form⁷⁾ vorliegen, einsetzbar. Im Gegensatz zu anderen Synthesen^{8–12)} ist es jedoch grundsätzlich nicht erforderlich, aus den Iminoestern zunächst die Amidinsalze und aus diesen die freien Basen darzustellen.

Unter den Amidinen nimmt das Guanidin eine Sonderstellung ein, denn bisher scheiterten alle Versuche^{11,13)}, Guanidin zu 2-Aminoimidazolen umzusetzen. Auch wir erhielten aus Guanidin, Benzoin und flüssigem Ammoniak kein 2-Amino-4,5-

Tabelle 1: Dargestellte Imidazole

	R ¹	R ²	R ³	X
3a	H	H	H	OH
3b	H	CH ₃	CH ₃	OH
3c	H	C ₆ H ₅	H	Br
3d	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	OH
3e	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	OH
3f	C ₆ H ₅	H	H	OH; Br (Acetal)
3g	C ₆ H ₅	CH ₃	H	OH; Cl; Br; CH ₃ COO
3h	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	OH; Cl; Br; CH ₃ COO
3i	p-C ₆ H ₄ -CH ₃	CH ₃	H	Br
3j	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄		OH

6 W. Ried, W. Stephan und W. v. d. Emden, Chem. Ber. 95, 728 (1962).

7 H. Smith, Organic Reactions in Liquid Ammonia, in G. Jander, H. Spandau und C.C. Addison: Chemie in nichtwässrigen ionisierenden Lösungsmitteln, Vieweg, Braunschweig 1963, Bd. I, 2.

8 V. Kulisch, Mh. Chem. 17, 300 (1896).

9 F. Kunckell, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 637 (1901).

10 H. Brederick, Angew. Chem. 71, 760 (1959).

11 A. Kreutzberger, J. org. Chemistry 27, 886 (1962).

12 G. Kempter, J. Spindler, H.-J. Fiebig und G. Sarodnick, J. prakt. Chem. 313, 977 (1971).

13 A. Kreutzberger, Arch. Pharmaz. 306, 139 (1973).

diphenylimidazol, sondern nach intramolekularer Umlagerung des Benzoins das 5,5-Diphenyliminohydantoin¹⁴⁾.

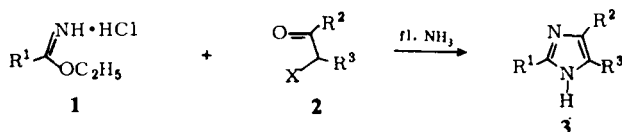


Tabelle 2: Durchgeführte Synthesen

Verb.	Ausgangsverbindungen	Schmp.; krist. aus	Ausbeute % d. Th.
3a	A + Glykolaldehydhydrat	90° ¹⁵⁾ Benzol	20
3b	A + Acetoin	HCl: 305° ¹⁵⁾ MeOH/Äther	43
3c	A + ω-Bromacetophenon	Pikr.: 212° ¹⁶⁾ Wasser	16
3d ₁	B + Benzoin	276° ⁸⁾ Äthanol	25
3d ₂	C + Benzoin		25
3e	B + Acetoin	242° ¹⁷⁾ Toluol	42
3f ₁	B + Glykolaldehydhydrat	149° ¹⁵⁾ Wasser	20
3f ₂	B + Bromacetaldehyddiäthylacetal		35
3g ₁	B + Acetol	184° ¹⁸⁾ MeOH/Wasser	46
3g ₂	B + Chloraceton		50
3g ₃	B + Bromaceton		45
3g ₄	B + Acetolacetat		75
3h ₁	B + Benzoylcarbinol	Oxalat: 227° ¹⁹⁾ MeOH/Äther	10
3h ₂	B + ω-Chloracetophenon		10
3h ₃	B + ω-Bromacetophenon		10
3h ₄	B + Benzoylcarbinolacetat		50
3i	D + Bromaceton	215° MeOH/Wasser	90
3j	B + Adipoin	298° ²⁰⁾ MeOH/Wasser	62
3k ₁	B + Alaninäthylester · HCl	169° ⁶⁾ Benzol	10
3k ₂	B + α-Chlorpropionsäureäthylester		17
3k ₃	B + α-Brompropionsäureäthylester		15

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln und Herrn V. Stöck für die Darstellung der Verbindung 3i.

14 C. Hoffmann, Bull. Soc. chim. France 1950, 659.

15 R. Fargher und F.L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 115, 217 (1919).

16 R. Grant und F.L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 119, 1893 (1921).

17 K. Bernhauer und R. Hoffmann, J. prakt. Chem. 149, 321 (1937).

18 J.W. Cornforth und H.T. Huang, J. chem. Soc. (London) 1948, 1960.

19 R. Burtles und F.L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 123, 361 (1923).

20 R. Weidenhagen und H. Wegner, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2124 (1938).

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli*. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Äquimolare Mengen der Ausgangsverbindungen wurden in 100 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und im 1 l Magnetrührautoklaven 5 h bei 50–60°/25 at erhitzt (Ausnahmen: 3f₂ 15 h, 150°/110 at; 3g₄ und 3h₄ 5 h, 80–100°; 3k_{1–3} 15 h, 80–90°/40–50 at). Nach Verdampfen des Ammoniaks wurden die Substanzen durch Destillation oder Kristallisation erhalten. Als 1 wurden eingesetzt: Formamidinacetat = A; Benziminoäthylester · HCl = B; Benzamidin · HCl = C; 4-Methylbenziminoäthylester · HCl = D.

(Eingegangen am 5. September 1974)

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, Fachbereich Pharmazie, 65 Mainz, Saarstr. 21 [K-Ph 24]

Buchbesprechungen

Gifte und Schädlingsbekämpfungsmittel von H. Hörath, IV, 107 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. Stuttgart, 1973, Preis DM 14,80.

Das Buch ist in 5 Kapitel gegliedert. Kapitel I bringt eine Einführung und allgemeine Grundsätze der Giftkunde. Nach Begriffsbestimmung erfolgen unter Zugrundelegung der Ländergiftverordnungen Erläuterungen über Einteilung, Kennzeichnung (auch mit Warnstoffen) Aufbewahrung, Abgabe und Handel mit Giften sowie Maßnahmen bei Vergiftungsfällen, wobei die Adressen von klinischen Informations- und Behandlungszentren im Ernstfall von Nutzen sein können.

Kapitel II, „Allgemeine Giftkunde“, enthält die Untergruppen Schädlingsbekämpfungsmittel (A, 7 Präparatgruppen), hochgiftige Stoffe (B) und sonstige Gifte (C, 8 Stoffgruppen). B ist sehr kurz abgehandelt, da keine praktische Bedeutung für Apotheken und Drogerien angenommen wird.

Im Kapitel III, „Spezielle Giftkunde“, werden fast alle Gifte und viele giftige Pflanzenschutzmittel aus den Anlagen der Ländergiftverordnungen in alphabetischer Reihenfolge abgehandelt. Für nahezu 200 Stoffe findet man Angaben über deren Zugehörigkeit zu den 3 Giftabteilungen der Ländergiftverordnungen, über Vorkommen oder Darstellung, Handelssorten, Eigenschaften, Verwendung, Giftigkeit, erste Symptome einer Vergiftung, Vergiftungserscheinungen, erste Hilfe und Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung. Nach Ansicht des Rezensenten könnte hier auf Darstellungen und Reaktionsgleichungen verzichtet werden, zumal diese oft nicht vollständig formuliert sind. In das Kapitel haben sich noch einige andere Mängel eingeschlichen, z.B. die Bezeichnung „arsenige Säure“ für HAsO₂ (S. 36), „Tribromaldehydhydrat“ statt Tribromacetaldehydhydrat (S. 42). Die aus der Giftverordnung übernommene Nomenklatur führt teilweise zu Schreibweisen, die dem Pharmazeuten ungewohnt sind, sie sollte aber dennoch nicht dazu verleiten, im Text alte, unkorrekte Bezeichnungen (z.B. „Kaliumquecksilberjodid“ S. 82) zu verwenden. Silbernitrat mußte exakterweise als Reagens auf Chloridionen, nicht auf Chlorionen genannt werden. Die Schreibweise für hydrierte Ringsysteme ist nicht einheitlich.