

Volker Stoeck⁺ und Walter Schunack

Imidazolsynthesen, 12. Mitt.¹⁾

Zur Darstellung N-substituierter Imidazol-4 (und 5)-carbinole⁺⁺

Nachdem N-substituierte Imidazol-4 (und 5)-äthanol durch eine modifizierte *Weidenhagen*-Synthese präparativ gut zugänglich wurden²⁾, sollte geprüft werden, ob auch Imidazol-4 (und 5)-carbinole in ähnlicher Weise synthetisiert werden können. Als Darstellungsmethoden geeigneter Ausgangsstoffe boten sich die Synthese von α -Halogenketonen über die Diazoketone sowie die Oxydation von Glycerinderivaten an, wobei die Darstellung von α -Halogenketonen infolge der Instabilität der entsprechenden α -Hydroxyketone sinnvoller erschien.

Nachdem es uns ähnlich wie *Conover* und *Tarbell*³⁾ nicht gelang, 1-Methoxy- und 1-Äthoxy-3-chlor-2-propanol zu den entsprechenden α -Chlorketonen zu oxidieren, stellten wir das analoge 1-Chlor-3-phenoxy-aceton⁴⁾ aus Phenoxyacetylchlorid über 1-Diazo-3-phenoxy-aceton dar. Nach Umsetzung dieses α -Halogenketons mit Formaldehyd und Methylamin nach²⁾ konnte im Destillat des mit CHCl_3 extrahierten Reaktionsansatzes kein Imidazolderivat nachgewiesen werden.

Weitere Versuche, zu den gewünschten N-substituierten Imidazoläthern zu gelangen, wurden mit 3-Brom-4-methoxy-2-butanon (1) als Ausgangsverbindung durchgeführt, das nach einer kürzlich beschriebenen Synthese¹⁾ präparativ wesentlich einfacher dargestellt werden kann als das zuvor eingesetzte α -Chlorketon. Umsetzung von 1 mit Formaldehyd (2), Methylamin (3) und wäßr. Ammoniak (4) in Gegenwart von Cu(II)-acetat führte nach Aufarbeitung zu dem erwarteten Gemisch von 4-Methoxymethyl-1,5-dimethyl-imidazol (5) und 5-Methoxymethyl-1,4-dimethyl-imidazol (6); die Ausbeute war mit 5 % d. Th. jedoch sehr gering. Durch Zugabe molarer Mengen KOH zum Reaktionsansatz gelang es, die Ausbeute auf 20 % d. Th. zu steigern. Bei Einsatz einiger α -Hydroxyketone soll es nach *Weidenhagen* et. al.⁵⁾ vorteilhaft sein, diese durch Laugenzusatz aus der Äthylenoxid-Form in die allein reaktionsfähige Oxyketon-Form überzuführen. Im Falle der α -Halogenketone beschleunigt zugesetzte starke Base zudem die Hydrolyse des Halogenids. Beim Versuch, das ent-

+ Teilergebnisse der Dissertation *V. Stoeck*, Mainz 1976.

++ Herrn Prof. Dr. *Hans Rochelmeyer* zum 70. Geburtstag gewidmet.

1 11. Mitt.: K. Wegner und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 310, 380 (1977).

2 V. Stoeck und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 310, 15 (1977).

3 L. H. Conover und D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 5221 (1950).

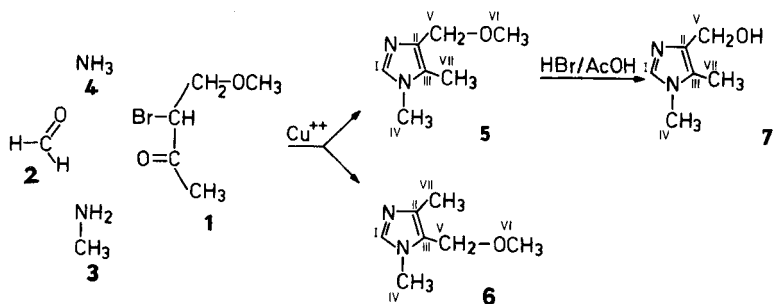
4 K. J. Stevenson und L. B. Smillie, *J. Mol. Biol.* 12, 937 (1965).

5 R. Weidenhagen und H. Wegner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 71, 2124 (1938).

standene Isomerengemisch über eine Pikratfällung zu trennen, fiel aus wäßr. Lösung stets ein Pikratgemisch beider Verbindungen aus; eine Anreicherung eines der beiden Isomere war nicht möglich. Aus methanolischer Lösung konnte **5** jedoch als Pikrat nach fraktionierter Fällung isoliert werden. Während die ersten Fraktionen dieses Pikrat in reiner Form enthielten, bestanden die nachfolgenden Fraktionen aus einem Gemisch beider Isomere. **6** · Pikrinsäure konnte durch weitere Fraktionierung zwar angereichert werden, seine Reindarstellung gelang nicht. Die gaschromatographische Untersuchung des nach der ersten Destillation erhaltenen Imidazoläthergemischs unter den in ²⁾ angegebenen Bedingungen ergab ein Verhältnis von 57,3 % **5** zu 42,7 % **6**. Auffallend war, daß im Gegensatz zu den N-substituierten (2-Methoxyäthyl)-imidazolen in diesem Fall das 4-Methoxymethylderivat eine höhere Retentionszeit aufwies als sein 5-Isomer (Gesamtretentionszeit [min] : $93 \cdot 10^{-2}$ (**5**), $80 \cdot 10^{-2}$ (**6**)).

Die nahezu gleichmäßige Verteilung beider Isomere ist darauf zurückzuführen, daß das durch Hydrolyse und Oxidation aus **1** intermediär entstehende 1,2-Diketon in der Positivierung seiner Carbonyl-C-atome kaum differiert.

Aus **5** konnte durch Ätherspaltung das entsprechende Imidazolcarbinol (**7**) erhalten werden. Die Isolierung dieser Substanz erfolgte über ihr Pikrat. Die Strukturen der beschriebenen C-4 und C-5 ungleich substituierten Imidazolderivate wurden auf Grund der an Bezugssubstanzen gewonnenen Erkenntnisse analog der Zuordnung des C-4 und C-5 bei 1,4,5-Trimethyl-imidazol⁶⁾ bewiesen.



Tab. 1: ^{13}C -chemische Verschiebungen (δ -Werte in ppm, relativ zu TMS = 0). Lösungsmittel: CDCl_3 – 15 %. Quartäre C-Atome in Klammern. Meßbedingungen vergl. ⁷⁾.

	I	II	III	IV	V	VI	VII
5	135,9	(134,5)	(125,9)	31,1	67,3	57,4	7,9
7	138,2	(136,3)	(124,8)	31,5	57,0		8,3
6	136,6	(134,0)	(123,0)	30,9	61,9	57,0	12,0

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

7 H.-J. Sattler und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 439 (1976).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln sowie Herrn Dr. H.-J. Sattler für die Interpretation der NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Apparatives vergl. ²⁾

4-Methoxymethyl-1,5-dimethyl-imidazol (5)

Zu einer Lösung von 0,4 mol Cu(II)-acetat, 0,5 mol 3 (40 proz. wäßr. Lösung) und 1 mol 2 (40 proz. wäßr. Lösung) in 180 g 25 proz. wäßr. 4 wurden 0,2 mol 1 und 0,2 mol KOH unter Rühren zugegeben und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen Extraktion mit CHCl_3 , Abziehen des Lösungsmittels und Destillation des verbleibenden Rückstands. Das Destillat wurde in Wasser gelöst und das gebildete Isomerengemisch mit wäßr. Pikrinsäurelösung ausgefällt. Durch fraktionierte Fällung des Pikratgemischs aus Methanol wurde das Pikrat von 5 in reiner Form erhalten. Schmp. 5 · Pikrinsäure 133–135° (Methanol); $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (369,3); Ber.: C 42,28 H 4,09 N 18,96; Gef.: C 42,13 H 4,19 N 18,82. Darstellung von 5 durch Zersetzen des Pikrats mit verd. HCl, Extrahieren der Pikrinsäure mit Äther, Alkalisieren, Extrahieren mit CHCl_3 und Destillieren. Sdp._{0,2} 70°; Ausb.: 11,5 % d. Th.

4-Hydroxymethyl-1,5-dimethyl-imidazol⁸⁾ (7)

0,01 mol 5 wurden in einem Gemisch von 10 ml 48 proz. wäßr. HBr und 10 ml Eisessig 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde anschließend eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und 7 als Pikrat gefällt. Schmp. 7 · Pikrinsäure 178–179° (Wasser) (Lit.⁸⁾ 178–179°. Nach Zersetzen des Pikrats mit verd. HCl und Extraktion der Pikrinsäure mit Äther wurde die Lösung mit Natriumcarbonat alkalisiert, zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Aceton mehrmals digeriert. Beim Einengen der vereinigten Acetonauszüge kristallisierte 7. Schmp. 162–164° (Lit.⁸⁾ 164–165°) Ausb.: 45 % d. Th. (bez. auf 5).

(Eingegangen am 1. April 1977).

8 P. M. Ruoff und R. C. Scott, J. Am. Chem. Soc. 72, 4950 (1950).