

N-Benzyl-3-hydroxy-2,2-diphenyl-O-(phenylcarbamoyl)propionhydroxamsäure (6cC)

2 mmol (0,7 g) 1cA werden analog 1aB mit Phenylisocyanat umgesetzt. Ausb. 0,8 g (86 % d. Th.). Schmp. 149° (Benzol/Petroläther). — IR(KBr): 1780, 1630 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (466,5) Ber.: C 74,66 H 5,62 N 6,00; Gef.: C 75,04 H 5,72 N 5,78.

N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)-N-methyl-N'-phenylharnstoff (7a)

2 mmol 4aB · HCl werden in einer kleinen Menge Wasser gelöst, 5 ml 1 N NaOH hinzugegeben und kräftig umgeschüttelt. Man extrahiert mit Äther, trocknet über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und löst das zurückbleibende Öl in 20 ml Dichlormethan. Nach Zugabe von 2 mmol Phenylisocyanat läßt man über Nacht bei Raumtemp. stehen und gewinnt nach Abdunsten des Lösungsmittels 0,43 g kristalline Substanz. Ausb. 80 % d. Th. Schmp. 116° (Benzol). — IR(KBr): 1790, 1675 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (266,3) Ber.: C 58,63 H 6,82 N 10,52; Gef.: C 58,69 H 7,08 N 10,52.

N-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)-N-isopropyl-N'-phenylharnstoff (7b)

Man läßt 2 mmol 4aC (0,35 g) in 20 ml Dichlormethan mit 2 mmol (0,24 g) Phenylisocyanat 12 h bei Raumtemp. stehen, dampft i. Vak. ein und kristallisiert den festen Rückstand aus Benzol/Petroläther um. Ausb. 0,55 g (95 % d. Th.). Schmp. 141°. — IR(KBr): 1790, 1670 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (294,4) Ber.: C 61,20 H 7,53 N 9,53; Gef.: C 61,09 H 7,48 N 9,14.

N-tert-Butyl-N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropionyloxy)-N'-phenylharnstoff (7c)

2 mmol 4aD (0,38 g) werden wie vorstehend mit Phenylisocyanat umgesetzt. Ausb. 0,58 g (95 % d. Th.). Schmp. 119–120° (Benzol/Cyclohexan). — IR(KBr): 1790, 1675 cm^{-1} (C=O). $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ (309,4) Ber.: C 62,11 H 8,15 N 9,05; Gef.: C 62,51 H 8,16 N 9,22.

Anschrift: Dr. D. Geffken, 33 Braunschweig, Beethovenstr. 55

[Ph 597]

Volker Stoeck* und Walter Schunack

Imidazolsynthesen, 8. Mitt.¹⁾

N-Substituierte Imidazole nach Weidenhagen

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.
(Eingegangen am 5. Juni 1975).

Die Weidenhagen-Synthese N-unsubstituierter Imidazole aus α -substituierten Carbonylverbindungen 1, Aldehyden 3, wäßrigem Ammoniak (4) und Kupfer(II)-salzen als Oxidationsmittel ist in Gegenwart primärer Amine 5 auch zur Darstellung N-substituierter Imidazole 6 geeignet.

* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation V. Stoeck, Mainz.

1 7. Mitt.: K. Wegner und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 309, 391 (1976).

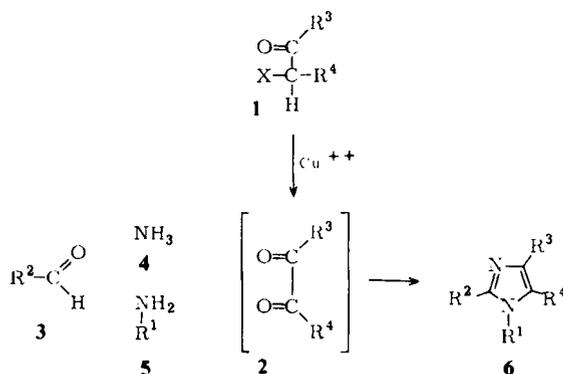
Weidenhagen Synthesis of N-Substituted Imidazoles

The *Weidenhagen* synthesis of N-unsubstituted imidazoles from α -substituted carbonyl compounds **1**, aldehydes **3**, and aqueous ammonia (**4**) with copper (II) salts as oxidizing agents is also usable for the synthesis of N-substituted imidazoles **6** through the addition of primary amines **5**.

In früheren Untersuchungen²⁾³⁾ konnten wir zeigen, daß N-substituierte Imidazole zwar aus α -Diketonen und Aldehyden, nicht jedoch aus α -Hydroxyketonen und Iminoestern bzw. Amidinen darstellbar sind, sofern die Umsetzungen in Gegenwart von primären Aminen und flüssigem Ammoniak durchgeführt werden.

Nach *Weidenhagen* et al.⁴⁻⁶⁾ lassen sich N-unsubstituierte Imidazole in wäßrigem Ammoniak aus Aldehyden und α -Hydroxy-, α -Acyloxy- oder α -Halogenketonen, die intermediär mittels Kupfer(II)-acetat auf die Stufe des Diketons **2** oxidiert werden, erhalten. Die Frage, ob die *Weidenhagen*-Synthese auch zur Darstellung N-substituierter Imidazole geeignet ist, wurde bisher nicht geprüft. In der Literatur⁷⁾ ist nur die Synthese von 1,4-Dimethyl-imidazol aus Acetoxyaceton, Formalin, Methylammoniumchlorid, Ammoniak und Kupfer(II)-acetat beschrieben.

Bei gründlicher Überprüfung der Reaktionsbedingungen fanden wir, daß sich **6** aus je 1 mol **1** und **3**, 2 mol Kupfer(II)-acetat, 2-3 mol **5** und einem Überschuß an **4** bei 15-30 min. Kochen unter Rückfluß mit 10-25 proz. Ausb. bildet.



X = OH, OAc, Halogen

2 V. Stoeck und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 922 (1974).

3 V. Stoeck und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 308, 72 (1975).

4 R. Weidenhagen und R. Herrmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1953 (1935).

5 R. Weidenhagen, R. Herrmann und H. Wegner, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 570 (1937).

6 R. Weidenhagen und H. Wegner, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 2124 (1938).

7 J. McLean und G.D. Muir, J. chem. Soc. (London) 1942, 383.

Trotz der mäßigen Ausbeuten erwies sich die Synthese als gut geeignet, da **6** aus dem Reaktionsansatz durch Chloroformextraktion direkt isolierbar ist. Gegenüber N-unsubstituierten Imidazolen, die bei der Reaktion als Kupfer(I)-komplexe anfallen, entfällt somit die präparativ aufwendige Entkupferung mit Schwefelwasserstoff. Auch die Abtrennung von den bei der Reaktion ebenfalls gebildeten N-unsubstituierten Imidazolen gestaltet sich somit problemlos. Die Ausbeuten ließen sich weder durch Konzentrationsänderungen der Reaktionspartner noch durch Variation der Reaktionsbedingungen erhöhen. Von den α -substituierten Carbonylverbindungen liefern α -Hydroxy-, α -Acyloxy- und α -Halogenketone gleiche Ausbeuten. Die primären Amine können als Basen oder Salze eingesetzt werden.

Die als Ausgangsprodukte vielfältiger Synthesen wichtigen N-substituierten Imidazolalkohole konnten bei Einsatz von Dihydroxyketonen nicht erhalten werden. Über Darstellungsmöglichkeiten dieser Substanzklasse wird an anderer Stelle berichtet.

Zur Sicherung der Befunde wurden die Verbindungen **6b** und **6c** auch durch Reaktion von Paraformaldehyd mit Phenylglyoxal bzw. Diacetyl, Methylamin und flüssigem Ammoniak dargestellt. Bei der Synthese von **6a** und **6b** bildete sich ausschließlich das 1,4-substituierte Imidazol, was auf Grund von Literaturdaten⁷⁻⁹⁾ belegt ist. Das 1,5-Isomer war nicht nachweisbar. Die Frage, ob bei der beschriebenen Synthese generell 1,4-Isomere entstehen, wird derzeit mittels ¹³C-NMR-spektroskopischer Untersuchungen geprüft.

Tabelle 1: Dargestellte Imidazole

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
6a	CH ₃	H	CH ₃	H
6b	CH ₃	H	C ₆ H ₅	H
6c	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
6d	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
6e	n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
6f	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
6g	C ₆ H ₅ -CH ₂	o-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
6h	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
6i	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

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

8 R.M. Dodson und F. Ross, J. Amer. chem. Soc. 72, 1478 (1950).

9 F.L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 121, 2616 (1922).

Beschreibung der Versuche

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

*1,4-Dimethyl-imidazol*⁷⁾ (6a)

Zu einer Lösung von 0,4 mol Cu(II)-acetat, 0,6 mol Methylammoniumchlorid und 0,33 mol Formaldehyd (40proz. wäßr. Lösung) in 180 g 25 proz. Ammoniak wurden 0,2 mol Acetol unter Rühren zugefügt und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Chloroform mehrmals extrahiert und der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand destilliert. Sdp. 195–197° (⁷⁾ 195–197°); Schmp. von 6a · HNO₃ 103° (Wasser) (⁹⁾ 103–104°); Ausb.: 20 % d. Th.

*1-Methyl-4-phenyl-imidazol*⁸⁾ (6b)

1. Analog 6a aus ω-Chloracetophenon, Formaldehyd, Methylammoniumchlorid, wäßrigem Ammoniak und Cu(II)-acetat. Das Destillat wurde in Äther gelöst und 6b durch Pentanzusatz kristallisiert. Schmp. 111° (Äther/Pentan) (⁸⁾ 110–111°); Ausb.: 15 % d. Th.

2. Analog 1. mit ω-Acetoxyacetophenon. Ausb.: 15 % d. Th.

3. 0,2 mol Phenylglyoxal, 0,2 mol Paraformaldehyd und 0,2 mol flüssiges Methylamin wurden in 100 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und 2h bei -40° gerührt. Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde der Rückstand i. Vak. destilliert und, wie oben beschrieben, kristallisiert. Ausb.: 15 % d. Th.

*1,4,5-Trimethyl-imidazol*¹⁰⁾ (6c)

1. Analog 6a aus Acetoin, Formaldehyd, Methylammoniumchlorid, wäßrigem Ammoniak und Cu(II)-acetat. Sdp.₁₅ 118° (¹⁰⁾ Sdp.₁₃ 118°); Schmp. von 6c · Pikrinsäure 219–220° (Wasser) (¹⁰⁾ 218–220,5°); Ausb.: 25 % d. Th.

2. Analog 6b (Methode 3) aus Diacetyl, Paraformaldehyd, flüssigem Methylamin und flüssigem Ammoniak. Ausb.: 20 % d. Th.

1,2-Diäthyl-4,5-dimethyl-imidazol (6d)

Analog 6a aus 0,2 mol Acetoin, 0,2 mol Propionaldehyd, 0,5 mol Äthylamin (50 proz. wäßr. Lösung), 180 g 25 proz. Ammoniak und 0,4 mol Cu(II)-acetat. Sdp.₁₅ 110–112°; Ausb.: 25 % d. Th.; Schmp. von 6d · Pikrinsäure 133–134° (Wasser) C₉H₁₆N₂ · C₆H₃N₃O₇ (381,4) Ber.: C 47,24 H 5,02 N 18,36; Gef.: C 47,29 H 5,04 N 18,51.

*1-n-Propyl-lophi.*²⁾(6e)

Zu einer Lösung von 0,04 mol Cu(II)-acetat und 0,04 mol Propylamin in 20 g 25 proz. wäßr. Ammoniaklg. wurden 0,02 mol Benzaldehyd unter kräftigem Rühren zugefügt und anschließend 0,02 mol Benzoin in 30 ml Methanol zugetropt. Nach 15 min. Erhitzen unter Rückfluß wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase eingeengt, der Rückstand in Äther aufgenommen und 6e mit verd. Salzsäure extrahiert. Nach Alkalisieren mit verd. Natronlauge wurde das ausgefällte Produkt erneut in Äther aufgenommen, aus dem 6e nach Zugabe von n-Pentan auskristallisierte. Schmp. 92° (Äther/Pentan) (²⁾ 92°), Ausb.: 10 % d. Th.

*1-Benzyl-lophin*²⁾ (6f)

Analog 6e aus Benzoin, Benzaldehyd, Benzylamin, wäßrigem Ammoniak und Cu(II)-acetat. Schmp. 166° (Äther/Pentan) (²⁾ 166°), Ausb.: 15 % d. Th.

1-Benzyl-4,5-diphenyl-2-o-tolyl-imidazol (6g)

Analog 6e aus Benzoin, o-Tolylaldehyd, Benzylamin, wäßrigem Ammoniak und Cu(II)-acetat. Schmp. 124–125° (Äther/Pentan), Ausb.: 15 % d. Th. C₂₉H₂₄N₂ (400,5) Ber.: C 86,97 H 6,04 N 6,99; Gef.: C 86,81 H 6,06 N 6,72.

*1-Benzyl-2-cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol*²⁾ (6h)

Analog 6e aus Benzoin, Cyclohexancarbaldehyd, Benzylamin, wäßrigem Ammoniak und Cu(II)-acetat. Schmp. 172° (Äther/Pentan) (²⁾ 172°), Ausb.: 20 % d. Th.

1,2-Dicyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol (6i)

Analog 6e aus Benzoin, Cyclohexancarbaldehyd, Cyclohexylamin, wäßrigem Ammoniak und Cu(II)-acetat. Schmp. 134–135° (Äther/Pentan), Ausb.: 10 % d. Th. C₂₇H₃₂N₂ (384,6) Ber.: C 84,33 H 8,39 N 7,28; Gef.: C 84,25 H 8,53 N 7,28.

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, 65 Mainz, Saarstraße 21.

[Ph 599]

Kurzmitteilungen

Fritz Eiden und Claus Herdeis

Octahydro-bispyridinium-4-pyron-chloride¹⁾

2-Methylchromone können mit Formaldehyd und Hydrochloriden sekundärer Amine in höher siedenden Lösungsmitteln zu Methylen-tetrahydrobenzopyrano-pyridinium-chloriden reagieren²⁾.

Wir fanden nun, daß sich 2,6-Dimethylpyron (1) unter entsprechenden Bedingungen mit Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid zum Dimethylen-tetramethyl-octahydro-bispyridinium-pyron-dichlorid 2 umsetzen läßt. Mit Palladium/Kohle konnte 2 zum Hexamethyl-Derivat 3 hydriert werden.

1 65. Mitt. Über Untersuchungen an Pyronen und Pyridonen, 64. Mitt.: F. Eiden und E. Schmiz, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

2 F. Eiden und U. Rehse, Chem. Ber. 107, 1057 (1974).