

Kurt Wegner* und Walter Schunack

Imidazolsynthesen, 7. Mitt.¹⁾

Imidazole aus Iminoestern, α -Amino- oder α -Acylaminoketonen und flüssigem Ammoniak

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

Substituierte Imidazole 4 lassen sich aus Iminoestern 1 und α -Amino- 2 oder α -Acylaminoketonen 3 in flüssigem Ammoniak unter Druck darstellen.

Imidazoles from Iminoesters and α -Amino- or α -Acylaminoketones and Liquid Ammonia

Substituted imidazoles 4 are obtained from iminoesters 1 and α -amino- 2 or α -acylaminoketones 3 in liquid ammonia under pressure.

Nachdem wir²⁾ gefunden hatten, daß sich Imidazole aus Iminoestern und α -Halogen-, α -Hydroxy- sowie α -Acyloxyketonen in flüssigem Ammoniak unter Druck darstellen lassen, sollte untersucht werden, ob auch α -Aminoketone unter diesen Bedingungen Imidazole bilden. Dabei ergaben molare Ansätze von 1 und 2 in flüssigem Ammoniak während 5–24 h bei 20–60° und 10–25 at nur geringe Ausbeuten, die sich auch durch einen bis zu dreifachen Überschuß an 1 nicht wesentlich steigern ließen. Für die geringen Ausbeuten ist die Kondensation zweier Moleküle Aminoketon zu Dihydropyrazinen und deren Oxidation durch Luftsauerstoff zu Pyrazinen³⁾ 5 verantwortlich. So bildeten sich z. B. aus Benziminoäthylester · HCl und 2-Amino-1-phenyl-3-pentanon · HCl 67 % 2,5-Diäthyl-3,6-dibenzyl-pyrazin und nur 10 % des gewünschten 4(5)-Äthyl-5(4)-benzyl-2-phenyl-imidazols (4f).

Da die verwendeten α -Aminoketone durch *Dakin-West*-Reaktion⁴⁾ aus Aminosäuren über α -Acylaminoketone mit anschließender salzsaurer Hydrolyse gewonnen wurden, war es naheliegend, auch die α -Acylaminoketone einzusetzen. Dabei lieferten Ansätze von 1 und 3 in flüssigem Ammoniak während 10–24 h bei 80–100° und 35–50 at überraschende Ergebnisse. Bei allen aliphatischen bzw. arylaliphatischen α -Acylaminoketonen wurde der Acylrest ammonolytisch abgespalten, und der

* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation K. Wegner, Mainz.

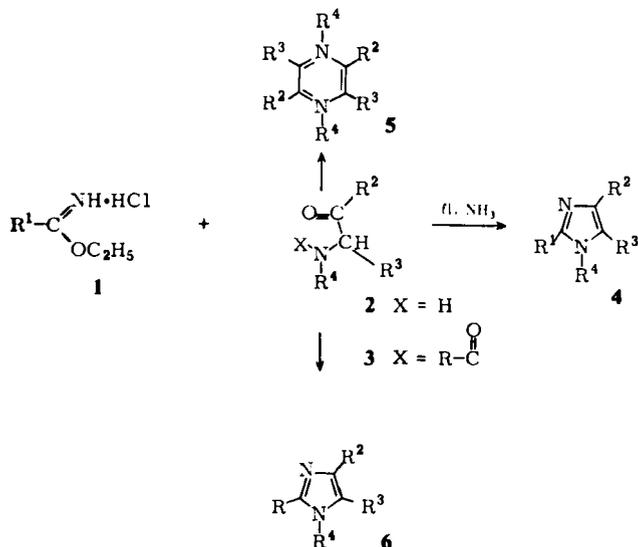
1 6. Mitt.: V. Stoeck und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 308, 72 (1975).

2 K. Wegner und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 972 (1974).

3 L. P. Ellinger und A. A. Goldberg, J. chem. Soc. (London) 1949, 263.

4 H. D. Dakin und R. West, J. biol. Chemistry 78, 91 (1928).

eingesetzte Iminoester bestimmte die Substitution am C-2 des Imidazolrings. Aromatische 3 dagegen behielten ihren Acylrest und cyclisierten in bekannter Weise⁵⁻⁷⁾ intramolekular unter Aufnahme von Ammoniak und Abgabe von Wasser zum entsprechenden Imidazol 6. So konnte z. B. aus Benziminoäthylester · HCl und N-Acetyldesylanilin kein Tetraphenylimidazol sondern nur 2-Methyl-1,4,5-triphenyl-imidazol (4h) isoliert werden.



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

Beschreibung der Versuche

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

2,4-Diphenyl-imidazol²⁾ (4a)

0,02 mol Benziminoäthylester · HCl und 0,02 mol ω-Aminoacetophenon · HCl wurden in 100 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und im Rührautoklaven 5 h bei 50°/20 at erhitzt. Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde das Rohprodukt mit je 100 ml Wasser und Äther versetzt und geschüttelt. Die Wasserphase wurde abgetrennt und noch 3 mal mit je 50 ml Äther extra-

- 5 F. E. Everest, H. Mc Combie, J. chem. Soc. (London) 99, 1746 (1911).
 6 D. Davidson, M. Weiss und M. Jelling, J. org. Chemistry 2, 319 (1937).
 7 R. Gompper, Chem. Ber. 89, 1762 (1956).

Tabelle 1: Dargestellte Imidazole

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
4a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H
4b	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H
4c	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CH ₃
4d	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂	H
4e	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂	H
4f	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂	H
4g	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H
4h	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
4i	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃ -S-C ₂ H ₄	H
4j	p-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃ -S-C ₂ H ₄	H
4k	p-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	H
4l	m-C ₅ H ₄ N	CH ₃	CH ₃	H
4m	p-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	H
4n	CH ₃	CH ₃	CH ₃ -S-C ₂ H ₄	H
4o	C ₆ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	H
4p	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₁

hiert. Aus den vereinigten und mit Na₂SO₄ getrockneten Ätherextrakten fällte man mit trockenem HCl-Gas 4a · HCl, das nach Umkristallisation aus Methanol/Äther bei 270° (275°²) schmolz. Ausb.: 7 % d. Th.

4,5-Dimethyl-2-phenyl-imidazol²) (4b)

1. 0,03 mol Benziminoäthylester · HCl und 0,03 mol 3-Acetamido-2-butanon⁸) wurden 15 h bei 75°/30 at umgesetzt. Das Rohprodukt löste man in Methanol, aus dem 4b auf Zugabe von Wasser kristallisierte. Schmp. 242° (Toluol) (242°²), Ausb.: 12 % d. Th.

2. Analog 4a aus Benziminoäthylester · HCl und 3-Amino-2-butanon · HCl. Aufarbeitung wie unter 1. beschrieben. Ausb.: 12 % d. Th.

1,4-Dimethyl-2-phenyl-imidazol (4c)

1. 0,03 mol Benziminoäthylester · HCl und 0,01 mol N-Methyl-acetamido-aceton⁹) wurden 15 h bei 80°/35 at umgesetzt. Aufarbeitung analog 4a. Schmp. von 4c · HCl 228° (Methanol/Äther), Ausb.: 25 % d. Th. C₁₁H₁₂N₂ · HCl (208,7) Ber.: C 63,31 H 6,28 N 13,42; Gef.: C 63,15 H 6,27 N 13,44.

2. Analog 4a aus Benziminoäthylester · HCl und N-Methyl-aminoaceton · HCl. Ausb.: 10 % d. Th.

4(5)-Äthyl-5(4)-isobutyl-2-phenyl-imidazol (4d)

1. Analog 4b aus Benziminoäthylester · HCl und 2-Methyl-4-propionamido-5-heptanon¹⁰); 15 h, 80°/40 at. Die Lösung des Rohproduktes in verd. HCl wurde 3 mal mit 50 ml Äther ex-

8 R. H. Wiley und O. H. Borum, J. Amer. chem. Soc. 70, 2005 (1948).

9 R. H. Wiley und O. H. Borum, J. Amer. chem. Soc. 72, 1626 (1950).

10 F. E. Lehmann et al., Helv. chim. Acta 33, 1217 (1950).

trahiert. Beim Einengen der Wasserphase kristallisierte $4d \cdot HCl$. $4d$ ist durch Zugabe von Ammoniak zu einer Lösung von $4d \cdot HCl$ in Äthanol/Wasser erhältlich. Schmp. 160° (Methanol/Wasser), Ausb.: 10 % d. Th. $C_{15}H_{20}N_2$ (228,3) Ber.: C 78,90 H 8,83 N 12,27; Gef.: C 79,05 H 9,11 N 12,30.

2. Analog $4a$ aus Benziminoäthylester $\cdot HCl$ und 4-Amino-2-methyl-5-heptanon $\cdot HCl$ ¹⁰). Aufarbeitung wie unter 1. beschrieben. Ausb.: 6 % d. Th.

4(5)-Isobutyl-2-phenyl-5(4)-propyl-imidazol (4e)

1. Analog $4d$ aus Benziminoäthylester $\cdot HCl$ und 4-Butyramido-2-methyl-5-octanon. Schmp. 182° (Methanol/Wasser), Ausb.: 11 % d. Th. $C_{16}H_{22}N_2$ (242,4) Ber.: C 79,29 H 9,15 N 11,56; Gef.: C 79,35 H 9,38 N 11,63.

2. Analog $4a$ aus Benziminoäthylester $\cdot HCl$ und 4-Amino-2-methyl-5-octanon $\cdot HCl$ 15 h, $20^\circ/10$ at. Ausb.: 14 % d. Th.

4(5)-Äthyl-5(4)-benzyl-2-phenyl-imidazol (4f)

1. Analog $4b$ aus Benziminoäthylester $\cdot HCl$ und 1-Phenyl-2-propionamido-3-pentanon¹¹). 24 h, $80^\circ/40$ at. Schmp. 181° (Methanol/Wasser), Ausb.: 22 % d. Th. $C_{18}H_{18}N_2$ (262,4) Ber.: C 82,41 H 6,92 N 10,68; Gef.: C 82,51 H 7,15 N 10,62.

2. Analog $4e$ aus Benziminoäthylester $\cdot HCl$ und 2-Amino-1-phenyl-3-pentanon $\cdot HCl$ ¹¹). Ausb.: 10 % d. Th.

Als Hauptprodukt wurde 2,5-Diäthyl-3,6-dibenzyl-pyrazin durch Umkristallisation aus wenig Methanol gewonnen. Schmp. 88° , Ausb.: 67 % d. Th. $C_{22}H_{24}N_2$ (316,5) Ber.: C 83,50 H 7,64 N 8,85; Gef.: C 83,68 H 7,45 N 8,90.

4-Methyl-2-phenyl-imidazol²) (4g)

Analog $4b$ aus Benziminoäthylester $\cdot HCl$ und Acetylacetamido-aceton⁸). 15 h, $80^\circ/35$ at. Schmp. 184° (Methanol/Wasser) (184^{o2}), Ausb.: 52 % d. Th.

2-Methyl-1,4,5-triphenyl-imidazol¹²) (4h)

Analog $4b$ aus Benziminoäthylester $\cdot HCl$ und N-Acetyl-desyl-anilin. 15 h, $90^\circ/40$ at. Schmp. 197° (Methanol) (197^{o12}), Ausb.: 11 % d. Th.

4(5)-Methyl-5(4)-(2-methylthioäthyl)-2-phenyl-imidazol (4i)

Analog $4a$ aus Benziminoäthylester $\cdot HCl$ und 3-Acetamido-1-methylthio-4-pentanon¹⁰). 15 h, $80^\circ/38$ at. Schmp. von $4i \cdot HCl$ 192° (Methanol/Äther), Ausb.: 27 % d. Th. $C_{13}H_{16}N_2S \cdot HCl$ (268,8) Ber.: C 58,09 H 6,37 N 10,42; Gef.: C 58,02 H 6,58 N 10,71.

2-(4-Methoxyphenyl)-4(5)-methyl-5(4)-(2-methylthioäthyl)-imidazol (4j)

Analog $4a$ aus 4-Methoxybenziminoäthylester $\cdot HCl$ und 3-Acetamido-1-methylthio-4-pentanon¹⁰). 24 h, $85^\circ/38$ at. Schmp. von $4j \cdot HCl$ 163° (Methanol/Äther), Ausb.: 29 % d. Th. $C_{14}H_{18}N_2OS \cdot HCl$ (298,8) Ber.: C 56,27 H 6,41 N 9,37; Gef.: C 56,08 H 6,22 N 9,13.

11 G. H. Cleland und C. Niemann, J. Amer. chem. Soc. 71, 841 (1949).

12 R. Gompper, Chem. Ber. 90, 374 (1957).

2-(4-Methoxyphenyl)-4,5-dimethyl-imidazol¹³⁾ (4k)

Analog **4a** aus 4-Methoxybenzimidazoäthylester · HCl und 3-Acetamido-2-butanon⁸⁾. 20 h, 75°/34 at. Schmp. von **4k** · HCl 247° (Methanol/Äther (249°¹³⁾), Ausb.: 9 % d. Th.

4,5-Dimethyl-2-(3-pyridyl)-imidazol¹³⁾ (4l)

Analog **4a** aus Nicotiniminomethylester und 3-Acetamido-2-butanon⁸⁾. 20 h, 90°/42 at. Das Rohprodukt wurde in wenig siedendem Wasser gelöst, aus dem **4l** beim Erkalten kristallisierte. Schmp. 208° (Methanol/Wasser) (208°¹³⁾), Ausb.: 13 % d. Th.

2-(4-Chlorbenzyl)-4-methyl-imidazol (4m)

Analog **4b** aus 4-Chlor-phenacetiminoäthylester · HCl und Acetylacetamidoacetone⁸⁾. 20 h, 90°/44 at. Das Rohprodukt wurde in verd. HCl unter Zusatz von Aktivkohle zum Sieden erhitzt und das Filtrat mit Natronlauge alkalisiert, wobei **4m** kristallisierte. Schmp. 148° (Äthanol/Wasser), Ausb.: 6 % d. Th. C₁₁H₁₁ClN₂ (206,7) Ber.: C 63,93 H 5,36 N 13,55; Gef.: C 63,84 H 5,32 N 13,61.

2,4(5)-Dimethyl-5(4)-(2-methylthioäthyl)-imidazol (4n)

Analog **4a** aus Acetamidiniumchlorid und 3-Acetamido-1-methylthio-4-pentanone¹⁰⁾. 24 h, 100°/50 at. Das Rohprodukt wurde in verd. NaOH erhitzt bis kein Ammoniak mehr entwich, mit Chloroform extrahiert, das Chloroform eingedampft und der Rückstand in Äthanol HCl aufgenommen. Nach Zusatz von Äther kristallisierte **4n** · HCl, Schmp. 162°, Ausb.: 36,5 % d. Th. C₈H₁₄N₂S · HCl (206,7) Ber.: C 46,48 H 7,31 N 13,55; Gef.: C 46,77 H 7,34 N 13,72.

2-Cyclohexyl-4,5-dimethyl-imidazol 4o

Analog **4a** aus Hexahydrobenzimidazoäthylester · HCl und 3-Acetamido-2-butanone⁸⁾. 15 h, 100°/50 at. Die wäsr. Lösung des Rohproduktes wurde zuerst mit Äther, anschließend mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand der Chloroformextraktion wurde in Methanol gelöst, aus dem **4o** nach Zugabe von Wasser kristallisierte. Schmp. 233°, Ausb.: 10 % d. Th.

C₁₁H₁₈N₂ (178,3) Ber.: C 74,11 H 10,18 N 15,71; Gef.: C 74,43 H 10,38 N 15,68.

1-Cyclohexyl-2,4,5-trimethyl-imidazol (4p)

Analog **4a** aus Acetamidiniumchlorid und N-Cyclohexyl-3-acetamido-2-butanone, das aus N-Cyclohexylalanin und Acetanhydrid nach¹⁰⁾ dargestellt und als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde. 24 h, 100°/50 at. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser versetzt und 3 mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Verdampfen des Chloroforms wurde der Rückstand in Methanol aufgenommen und **4p** mit wäsr. Pikrinsäurelsg. als Pikrat gefällt. Schmp. von **4p** · Pikrinsäure 175°, Ausb.: 17 % d. Th. C₁₂H₂₀N₂ · C₆H₃N₃O₇ (421,4) Ber.: C 51,30 H 5,50 N 16,62; Gef.: C 51,21 H 5,42 N 16,51.

13 K. Wegner und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 492 (1974).