

Kurt Wegner\* und Walter Schunack

Imidazolsynthesen, 7. Mitt.<sup>1)</sup>

## Imidazole aus Iminoestern, $\alpha$ -Amino- oder $\alpha$ -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  $\alpha$ -Amino- 2 oder  $\alpha$ -Acylaminoketonen 3 in flüssigem Ammoniak unter Druck darstellen.

### Imidazoles from Iminoesters and $\alpha$ -Amino- or $\alpha$ -Acylaminoketones and Liquid Ammonia

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

---

Nachdem wir<sup>2)</sup> gefunden hatten, daß sich Imidazole aus Iminoestern und  $\alpha$ -Halogen-,  $\alpha$ -Hydroxy- sowie  $\alpha$ -Acyloxyketonen in flüssigem Ammoniak unter Druck darstellen lassen, sollte untersucht werden, ob auch  $\alpha$ -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 Pyrazinen<sup>3)</sup> 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  $\alpha$ -Aminoketone durch *Dakin-West*-Reaktion<sup>4)</sup> aus Aminosäuren über  $\alpha$ -Acylaminoketone mit anschließender salzsaurer Hydrolyse gewonnen wurden, war es naheliegend, auch die  $\alpha$ -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  $\alpha$ -Acylaminoketonen wurde der Acylrest ammonolytisch abgespalten, und der

---

\* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation K. Wegner, Mainz.

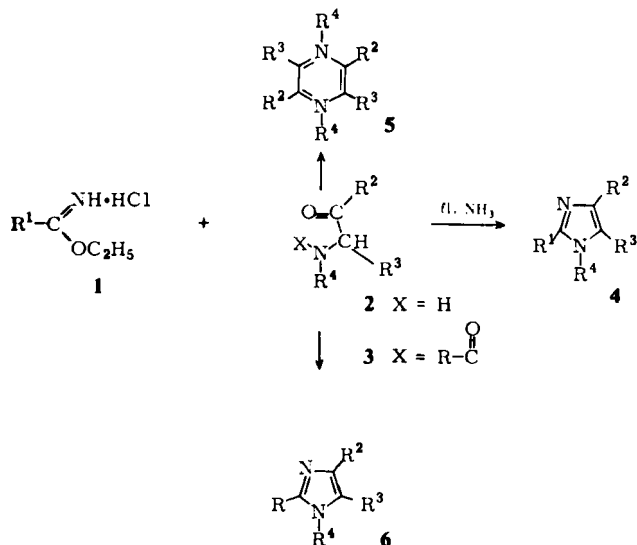
1 6. Mitt.: V. Stoeck und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 308, 72 (1975).

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 Weise<sup>5-7)</sup> 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-imidazol<sup>2)</sup> (4a)

0,02 mol Benziminoäthylester · HCl und 0,02 mol  $\omega$ -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 <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
4a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
4b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
4d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	H
4e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	H
4f	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H
4g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
4h	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
4i	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -S-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	H
4j	p-CH <sub>3</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -S-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	H
4k	p-CH <sub>3</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4l	m-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4m	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
4n	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -S-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	H
4o	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4p	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>

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

#### 4,5-Dimethyl-2-phenyl-imidazol<sup>2</sup>) (4b)

1. 0,03 mol Benziminoäthylester · HCl und 0,03 mol 3-Acetamido-2-butanon<sup>8</sup>) 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°<sup>2</sup>), 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-aceton<sup>9</sup>) wurden 15 h bei 80°/35 at umgesetzt. Aufarbeitung analog 4a. Schmp. von 4c · HCl 228° (Methanol/Äther), Ausb.: 25 % d. Th. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> · 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-heptanon<sup>10</sup>); 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.  $160^\circ$  (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  $\cdot HCl$ <sup>10</sup>). 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.  $182^\circ$  (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-pentanon<sup>11</sup>). 24 h,  $80^\circ/40$  at. Schmp.  $181^\circ$  (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  $\cdot HCl$ <sup>11</sup>). Ausb.: 10 % d. Th.

Als Hauptprodukt wurde 2,5-Diäthyl-3,6-dibenzyl-pyrazin durch Umkristallisation aus wenig Methanol gewonnen. Schmp.  $88^\circ$ , 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-imidazol<sup>2</sup>) (4g)*

Analog  $4b$  aus Benziminoäthylester  $\cdot HCl$  und Acetylacetamido-aceton<sup>8</sup>). 15 h,  $80^\circ/35$  at. Schmp.  $184^\circ$  (Methanol/Wasser) ( $184^{o2}$ ), Ausb.: 52 % d. Th.

#### *2-Methyl-1,4,5-triphenyl-imidazol<sup>12</sup>) (4h)*

Analog  $4b$  aus Benziminoäthylester  $\cdot HCl$  und N-Acetyl-desyl-anilin. 15 h,  $90^\circ/40$  at. Schmp.  $197^\circ$  (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-pentanon<sup>10</sup>). 15 h,  $80^\circ/38$  at. Schmp. von  $4i \cdot HCl$   $192^\circ$  (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-pentanon<sup>10</sup>). 24 h,  $85^\circ/38$  at. Schmp. von  $4j \cdot HCl$   $163^\circ$  (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-imidazol<sup>13)</sup> (4k)**

Analog **4a** aus 4-Methoxybenzimidazoäthylester · HCl und 3-Acetamido-2-butanon<sup>8)</sup>. 20 h, 75°/34 at. Schmp. von **4k** · HCl 247° (Methanol/Äther (249°<sup>13)</sup>), Ausb.: 9 % d. Th.

**4,5-Dimethyl-2-(3-pyridyl)-imidazol<sup>13)</sup> (4l)**

Analog **4a** aus Nicotiniminomethylester und 3-Acetamido-2-butanon<sup>8)</sup>. 20 h, 90°/42 at. Das Rohprodukt wurde in wenig siedendem Wasser gelöst, aus dem **4l** beim Erkalten kristallisierte. Schmp. 208° (Methanol/Wasser) (208°<sup>13)</sup>), Ausb.: 13 % d. Th.

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

Analog **4b** aus 4-Chlor-phenacetiminoäthylester · HCl und Acetylacetamidoacetone<sup>8)</sup>. 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. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub> (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-pentanone<sup>10)</sup>. 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. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S · 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-butanone<sup>8)</sup>. 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.

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (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 nach<sup>10)</sup> 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. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (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).