

Stimuli gesetzt – stromdefinierte Rechteckimpulse mit einer Reizbreite von 10 msec und einer Frequenz von 3 Hz. Die Schmerzschwelle wurde vor Beginn der Applikation und sofort nach Beendigung der äußeren Einwirkung, dann 30 und 60 Min. später und schließlich jede Std. geprüft. Die Tiere erhielten jeweils die gleiche Menge von 8 ml Wirkstofflösung/kg Körpergewicht äußerlich appliziert.

*Statistische Auswertung:* Nach Berechnung der Schmerzfaktoren<sup>12)</sup> wurden die Werte gleicher Konzentrationen und Einwirkzeiten miteinander varianzanalytisch verglichen und auftretende Unterschiede in der Wirkung mit Hilfe der t-Verteilung nach *Linder*<sup>17)</sup> beurteilt.

- 16 A. Linder, Planen und Auswerten von Versuchen. 2. Aufl., Birkhäuser-Verlag, Basel – Stuttgart 1959.

Anschrift: Prof. Dr. med. Fr. Meyer, 3300 Braunschweig, Bültenweg 17

[Ph 674]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 15–19 (1977)

Volker Stoeck\* und Walter Schunack

### Imidazolsynthesen, 10. Mitt.<sup>1)</sup>

## Zur selektiven Synthese N-substituierter Imidazol-4-äthanol

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz  
(Eingegangen am 17. Februar 1976)

---

Die Synthese N-substituierter Methoxyäthylimidazole **5**, **6** aus Aldehyden **1**, 1-Hydroxy-4-methoxy-2-butanon (**2**), primären Aminen **3** und Ammoniak (**4**) nach *Weidenhagen* liefert Gemische, in denen im GC die 1,4-Isomere **5** in der Regel deutlich überwiegen. Aus diesen lassen sich durch Ätherspaltung mit HJ die N-substituierten Imidazol-4-äthanol **8** erhalten.

### Selective Synthesis of N-Substituted Imidazole-4-ethanols

The synthesis of N-substituted methoxyethylimidazoles **5**, **6** from aldehydes **1**, 1-hydroxy-4-methoxy-2-butanone (**2**), primary amines **3**, and ammonia (**4**), using the *Weidenhagen* cyclisation, yields mixtures in which, according to gc analysis, the 1,4-isomers **5** prevail. Ether cleavage with HI gives the N-substituted imidazole-4-ethanols **8**.

---

Kürzlich berichteten wir<sup>1)</sup>, daß N-aliphatisch-substituierte 4-(2-Hydroxyäthyl)-imidazole **8** durch HJ-Spaltung der entsprechenden Imidazoläther **5**, die sich durch

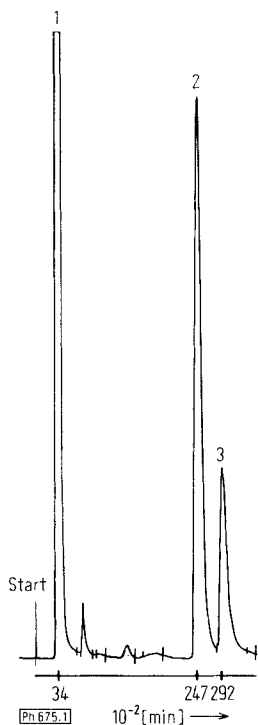
---

\* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation V. Stoeck, Mainz.

1 9. Mitt.: V. Stoeck und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 892 (1975).

Cyclisierung von Formaldehyd, 1-Hydroxy-4-methoxy-2-butanon (**2**), primären Aminen **3** und Ammoniak (**4**) in Gegenwart von Cu(II)-acetat vorteilhaft darstellen lassen, präparativ zugänglich sind.  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, daß die Alkohole **8** nicht durch **9** verunreinigt waren, während die durch fraktionierte Destillation isolierten Äther **5** geringe Mengen **6** enthielten.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß verschiedener Substituenten am N-1 und C-2 des Imidazolkerns auf das Isomenenverhältnis **5/6** bzw. **8/9** untersucht. Zur Bestimmung wurde das erste Destillat des Chloroformextrakts der Imidazol-äther **5**, **6** herangezogen. Von den in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden erwies sich ein im exp. Teil näher beschriebenes gaschromatographisches Verfahren besonders geeignet. Es wurden 1proz. Lösungen in Chloroform untersucht und die Peakflächen durch Integration bestimmt. Wie in Abb. 1 dargestellt, fanden wir unter den eingehaltenen Bedingungen für **6** höhere Retentionszeiten als für **5**.



**Abb. 1:** Gaschromatogramm des Destillats des Chloroform-extraktes bei der Synthese von **5d**, **6d**. 1 = Chloroform; 2 = **5d**; 3 = **6d**.

Im Falle der am C-2 des Imidazolrings unsubstituierten Äther **5** (bzw. **6**) a–f lag der so ermittelte Gehalt an **6** in der Regel zwischen 10 und 20 %, bezogen auf

das Isomerengemisch. Die N-Methyl-Isomere wiesen mit 4 % einen besonders niedrigen Anteil an **6a** auf.

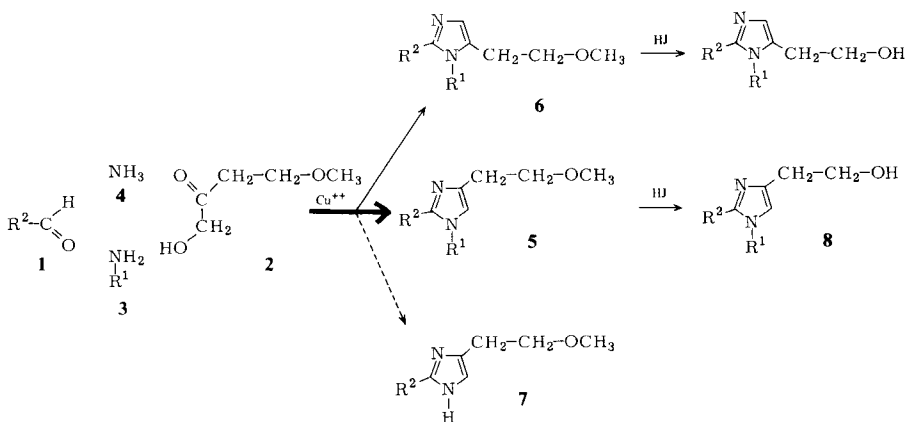
Bei der Synthese von **5** (**6**) konnten die Ausbeuten durch einen 5fachen Überschuß an Formaldehyd auf 40 % d. Th. gesteigert werden. Mit zunehmender Lipophilie der Substituenten an N-1 erhöht sich der Anteil an mitisolierten Nebenprodukten, was durch Extraktion mit Äther abgeschwächt werden kann.

Im Falle der C-2 substituierten Äther **5** (**6**) **g, h** erwies sich ein Überschuß an **1** wegen der Bildung von Nebenprodukten als nicht zweckmäßig. Der Einsatz von Propionaldehyd und Äthylamin ergab ein Isomerengemisch, bei dem der Anteil an **6g** mit 45 % außergewöhnlich hoch lag. Infolge der etwa gleichen Verteilung der Isomere gelang es in diesem Fall, **6g** durch Pikratfällung in reiner Form zu isolieren, da **5g** in den untersuchten Lösungsmitteln kein Pikrat bildete. Die Isomerenverteilung ermöglichte es auch, beide Alkohole **8g** und **9g** rein darzustellen.

Überraschenderweise wurden beim Einsatz von Isobutyraldehyd und Isopropylamin nur etwa 8 % **6h** erhalten, was eventuell auf sterische Hinderung zurückzuführen ist. In diesem Fall konnte im Destillat auch der N-unsubstituierte Imidazoläther **7** nachgewiesen werden, da der Kupferkomplex von **7** infolge des lipophilen Substituenten an C-2 mit Chloroform ausschüttelbar ist.

Aus sämtlichen isolierten **5** und **6** waren die zum größten Teil sehr hygroskopischen **8** und **9** durch Ätherspaltung mit HJ in 45–50 % Ausb. erhältlich. In den Fällen, in denen **5** mit wenig **6** verunreinigt war, konnte **8** nach Aufarbeitung trotzdem stets in reiner Form erhalten werden.

Die Strukturbeweise wurden in allen Fällen durch  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopische Untersuchungen<sup>2)</sup> geführt.



Tab. 1: Dargestellte 5 und 6

| 5, 6            | R <sup>1</sup>                                               | R <sup>2</sup>                     | Ausb. an 5+6<br>in % d. Th. | % -Anteil im GC |      |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------|------|
|                 |                                                              |                                    |                             | 5               | 6    |
| a <sup>1)</sup> | CH <sub>3</sub>                                              | H                                  | 40                          | 96              | 4    |
| b <sup>1)</sup> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                | H                                  | 38                          | 84,4            | 15,6 |
| c <sup>1)</sup> | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                              | H                                  | 35                          | 86,2            | 13,8 |
| d               | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>                             | H                                  | 38                          | 78,5            | 21,5 |
| e               | o-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                             | H                                  | 15                          | 79,2            | 20,8 |
| f               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> | H                                  | 30                          | 82,3            | 17,7 |
| g               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | 29                          | 55              | 45   |
| h               | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                           | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH | 20                          | 92,2            | 7,8  |

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln sowie Herrn P. Lippke für die Aufnahme der Massenspektren.

## Experimenteller Teil

*Schmp.* (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. *Massenspektren*: Varian MAT CH7A. *Gaschromatograph*: hp 5700 A Gas Chromatograph, Fa. Hewlett-Packard; Detektor: hp 18710A Flame Detector; Säulen: Metallsäule, 6ft x 1/8"; 10 % UCCW 982 auf Chromosorb W AW DMCS, 80–100 mesh; He: 30 ml/min., H<sub>2</sub>: 30 ml/min., Luft: 240 ml/min.; Temp.: Einspritzblock und Flammenionisationsdetektor: 250°; Säulen: 220° isotherm; Integrator: hp 3370A; Schreiber: hp 7123B Strip Chart Recorder; Papiervorschub: 1 inch/min.

### 1-n-Hexyl-4-(2-methoxyäthyl)-imidazol (5d)

Zu einer Lösung von 0,4 mol Cu(II)-acetat, 0,5 mol n-Hexylamin und 1 mol Formaldehyd (40proz. wäsr. Lösung) in 180 g 25proz. wäsr. 4 wurden 0,2 mol 2 unter Rühren zugegeben und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther mehrmals extrahiert und der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand destilliert. Sdp.<sub>0,2</sub> 130°; Mol.-Masse 210 (ms).

### 1-n-Hexyl-4-(2-hydroxyäthyl)-imidazol (8d)

10 g 5d wurden in 50 ml 57proz. HJ 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Alkalisieren wurde 8d durch Destillation isoliert. Sdp.<sub>0,3</sub> 200°; Schmp. 35–37° (Äther); C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (196,3) Ber.: C 67,31 H 10,27 N 14,27; Gef.: C 67,14 H 9,99 N 14,06.

### 1-Cyclohexyl-4-(2-methoxyäthyl)-imidazol (5e)

Analog 5d aus Cyclohexylamin, Formaldehyd, 2 und 4. Sdp.<sub>0,3</sub> 150–155°; Mol.-Masse 208 (ms).

*1-Cyclohexyl-4-(2-hydroxyäthyl)-imidazol (8e)*

Analog **8d** aus **5e**. Sdp.<sub>0,2</sub> 180–190°; Schmp. 55–56° (Aceton/Äther); C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (194,3) Ber.: C 68,01 H 9,34 N 14,42; Gef.: C 68,04 H 8,93 N 14,47.

*4-(2-Methoxyäthyl)-1-(2-phenyläthyl)-imidazol (5f)*

Analog **5d** aus 2-Phenyläthylamin, Formaldehyd, **2** und **4**. Sdp.<sub>0,2</sub> 150–155°; Mol.-Masse 230 (ms).

*4-(2-Hydroxyäthyl)-1-(2-phenyläthyl)-imidazol (8f)*

Analog **8d** aus **5f**. Sdp.<sub>0,2</sub> 190°; Schmp. 134–136° (Äther); C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (216,3) Ber.: C 72,19 H 7,46 N 12,95; Gef.: C 72,17 H 7,12 N 12,77.

*1,2-Diäthyl-4-(2-methoxyäthyl)-imidazol (5g) und 1,2-Diäthyl-5-(2-methoxyäthyl)-imidazol (6g)*

Analog **5d** aus 0,5 mol Äthylamin (50 % wäsr. Lösung), 0,2 mol Propionaldehyd, 0,2 mol **2** und 180 g 25proz. wäsr. **4**. Extraktion mit Chloroform, Konzentration i. Vak., Destillation und Pikratfällung des Destillats in Wasser ergaben selektiv **6g** · Pikrinsäure. Schmp. **6g** · Pikrinsäure 109–110° (Wasser); C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O · C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (411,4); Ber.: C 46,72 H 5,15 N 17,02; Gef.: C 46,93 H 5,23 N 16,90. Darstellung von **6g** durch Zersetzen des Pikrats mit HCl, Extrahieren der Pikrinsäure mit Äther, Alkalisieren, Extrahieren mit Chloroform und Destillieren. Sdp.<sub>0,2</sub> 85°.

Aus der Mutterlauge der Pikratfällung wurde nach analoger Abtrennung der Pikrinsäure, Alkalisierung, Chloroformextraktion und Destillation **5g** isoliert. Sdp.<sub>0,2</sub> 80°; Mol.-Masse 182 (ms).

*1,2-Diäthyl-4-(2-hydroxyäthyl)-imidazol (8g)*

Analog **8d** aus **5g**. Sdp.<sub>15</sub> 185–190°; Schmp. 82–83°; C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (168,2); Ber.: C 64,25 H 9,59 N 16,65; Gef.: C 64,41 H 9,43 N 16,60.

*1,2-Diäthyl-5-(2-hydroxyäthyl)-imidazol (9g)*

Analog **8d** aus **6g**. Sdp.<sub>15</sub> 190°; Schmp. 74–75° (Äthanol/Äther); C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (168,2) Ber.: C 64,25 H 9,59 N 16,65; Gef.: C 64,45 H 9,93 N 16,62.

*1,2-Diisopropyl-4-(2-methoxyäthyl)-imidazol (5h) und 2-Isopropyl-4(5)-(2-methoxyäthyl)-imidazol (7h)*

Analog **5g** aus Isopropylamin, Isobutyraldehyd, **2** und **4**. Aus der Lösung des Destillats der Chloroformextraktion in Äther kristallisierte **7h** in der Kälte. Ausb.: 8 % d. Th. Schmp. **7h**: 74° (Aceton/Äther); C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (168,2) Ber.: C 64,25 H 9,59 N 16,65; Gef.: C 64,26 H 9,88 N 16,88.

Nach Konzentration der Ätherlösung i. Vak. und mehrfacher Destillation wurde **5h** fast rein erhalten. Sdp.<sub>15</sub> 155–160°; Mol.-Masse 210 (ms).

*4-(2-Hydroxyäthyl)-1,2-diisopropyl-imidazol (8h)*

Analog **8d** aus **5h**. Schmp. 104–105° (Äthanol/Äther); C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (196,3); Ber.: C 67,31 H 10,27 N 14,27; Gef.: C 67,58 H 10,13 N 14,10.