

V. Stoeck^{†)} und W. Schunack

N-Substituierte Imidazole aus Aldehyden, 1,2-Diketonen, primären Aminen und flüssigem Ammoniak

4. Mitt. über Imidazolsynthesen mit flüssigem Ammoniak¹⁾

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Eingegangen am 18. März 1974)

N-substituierte Imidazole **5** können aus Aldehyden **1**, 1,2-Diketonen **2** und primären Aminen **3** in flüssigem Ammoniak **4** dargestellt werden.

N-substituted Imidazoles from Aldehydes, 1,2-Diketones, Primary Amines and Liquid Ammonia

N-substituted imidazoles **5** can be synthesized from aldehydes **1**, 1,2-diketones **2** and primary amines **3** in liquid ammonia **4**.

Für die Synthese N-substituierter Imidazole hat neben der direkten Alkylierung N- unsubstituierter Imidazole^{2,3)} die Cyclisierung von Aldehyden, 1,2-Diketonen und primären Aminen in ammoniakhaltigen Lösungsmitteln Bedeutung erlangt. In ammoniakalischem Äthanol stellten *Lions* und *Ritchie*⁴⁾ 1,2,4,5-tetrasubstituierte Imidazole dar, während *Drefahl* und *Herma*⁵⁾ sowie *Schubert* und *Stodolka*⁶⁾ die Verwendbarkeit von Ammoniumacetat/Eisessig⁷⁾ zur Darstellung N-substituierter Imidazole erkannten.

Zur Synthese N-unstituierter Imidazole ist flüssiges Ammoniak - das dabei gleichzeitig als Reaktionspartner und Lösungsmittel fungiert - besonders geeignet^{1,8,9)}. Das gilt sowohl für die Synthese aus Iminoestern und α -Hydroxyketonen als auch für die Cyclisierung von Aldehyden mit 1,2-Diketonen nach *Radziszewski*¹⁰⁾. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob auch N-substituierte Imidazole in

[†] Teilergebnisse der Dissertation V. Stoeck

- 1 3. Mitt.: K. Wegner und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 492 (1974).
- 2 G. Wyss, Ber. deutsch. chem. Ges. 10, 1365 (1877).
- 3 O. Wallach, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 534 (1883).
- 4 F. Lions und E. Ritchie, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 74, 365 (1941).
- 5 G. Drefahl und H. Herma, Chem. Ber. 93, 486 (1960).
- 6 H. Schubert und H. Stodolka, J. prakt. Chem. 22, 130 (1963).
- 7 D. Davidson, M. Weiss und M. Jelling, J. org. Chemistry 2, 319 (1937).
- 8 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 306, 347 (1973).
- 9 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 470 (1974).
- 10 B. Radziszewski, Ber. deutsch. chem. Ges. 15, 1493 (1882).

flüssigem Ammoniak darstellbar sind, wenn in Gegenwart von primären Aminen gearbeitet wird.

Erwartungsgemäß entstanden aus molaren Ansätzen von 1, 2 und 3 in 4 sowohl 5 als auch 6. Die Ausbeuten von 5 bei Reaktion im Autoklaven unter Druck bei 50–70° blieben unbefriedigend, da die Bildung von 6 begünstigt ist. Bei niedrigeren Temperaturen und damit auch niedrigerem Druck verschiebt sich das Verhältnis zugunsten von 5. 2-stündiges Rühren des Reaktionsgemisches ohne erhöhten Druck bei 40° ergab 5 in guten Ausbeuten, während die Bildung von 6 unter diesen Bedingungen weitgehend zurückgedrängt ist. Lediglich bei Verwendung von Anilin entstand 6 mit 20 % Ausbeute, was auf die geringere Basizität des Anilins zurückzuführen ist.

Eine weitere Steigerung der Ausbeute an 5 durch Einsatz eines Überschusses an 3 war nicht möglich.

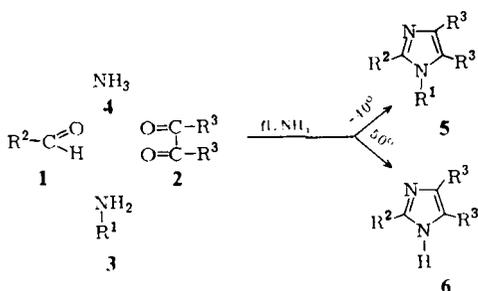


Tabelle 1: Dargestellte Imidazole

	R ¹	R ²	R ³
5a	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
5b	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
5c	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₁₁ -	C ₆ H ₅ -
5d	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
5e	C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
5f	C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -	C ₆ H ₁₁ -	C ₆ H ₅ -
5g	C ₆ H ₁₁ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
5h	n-C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
5i	iso-C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
5j	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₁₁ -	C ₆ H ₅ -
6a		C ₆ H ₁₁ -	C ₆ H ₅ -

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

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli*. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Org.-chem. Institutes der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

1-Benzyl-2,4,5-triphenyl-imidazol (5a)

0,01 mol Benzaldehyd, 0,01 mol Benzil und 0,01 mol Benzylamin wurden in 100 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und 2 h bei -40° gerührt. Nach vollständigem Verdampfen des Ammoniaks wurde der Rückstand in Benzol gelöst. Nach Zugabe von Petroläther kristallisierte **5a** beim Stehen in der Kälte. Schmp. 166° (^{11}f $166-167^{\circ}$) (Äthanol), Ausb.: 70 % d. Th.

1-Benzyl-2-p-tolyl-4,5-diphenyl-imidazol (5b)

Analog **5a** aus p-Tolylaldehyd, Benzil und Benzylamin; Schmp. 162° (Äthanol/Wasser), Ausb.: 35 %. $C_{29}H_{24}N_2$ (400,5) Ber.: C 86,97; H 6,04; N 6,99. Gef.: C 87,01; H 6,04; N 7,06.

1-Benzyl-2-cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol (5c)

Analog **5a** aus Cyclohexylcarbaldehyd, Benzil und Benzylamin; Schmp. 172° (Benzol/Petroläther), Ausb.: 70 % d. Th. $C_{28}H_{28}N_2$ (392,5). Ber.: C 85,67; H 7,19; N 7,14. Gef.: C 85,47; H 6,99; N 7,02.

1-Benzyl-2-äthyl-4,5-diphenyl-imidazol (5d)

Analog **5a** aus Propionaldehyd, Benzil und Benzylamin. Das Rohprodukt wurde so getrennt. Schmp. $114-115^{\circ}$ (Äther/Pentan), Ausb.: 40 % d. Th. $C_{24}H_{22}N_2$ (338,5). Ber.: C 85,17; H 6,55; N 8,28. Gef.: C 85,27; H 6,43; N 8,30.

1-Cyclohexylmethyl-2,4,5-triphenyl-imidazol (5e)

Analog **5a** aus Benzaldehyd, Benzil und Cyclohexylmethylamin; Schmp. 156° (11 $156-158^{\circ}$) (Benzol/Petroläther), Ausb.: 45 % d. Th.

1-Cyclohexylmethyl-2-cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol (5f)

Analog **5a** aus Cyclohexylcarbaldehyd, Benzil und Cyclohexylmethylamin; Schmp. 182° (Benzol/Petroläther), Ausb.: 60 % d. Th. $C_{28}H_{34}N_2$ (398,6) Ber.: C 84,37; H 8,60; N 7,03. Gef.: C 84,33; H 8,54; N 6,92.

1-Cyclohexyl-2,4,5-triphenyl-imidazol (5g)

Analog **5a** aus Benzaldehyd, Benzil und Cyclohexylamin. Schmp. 171° (Äthanol/Wasser), Ausb.: 10 % d. Th. $C_{27}H_{26}N_2$ (378,5). Ber.: C 85,68; H 6,92; N 7,40. Gef.: C 85,93; H 6,92; N 7,28.

1-n-Propyl-2,4,5-triphenyl-imidazol (5h)

Analog **5a** aus Benzaldehyd, Benzil und n-Propylamin; Schmp. 92° (Petroläther), Ausb.: 40 % d. Th.

$C_{24}H_{22}N_2$ (338,5). Ber.: C 85,17; H 6,55; N 8,28. Gef.: C 85,26; H 6,71; N 8,40.

¹¹ H. Schubert, W. v. Berg und H. Andrä, Wiss. Z. Martin-Luther-Univ. Halle-Wittenberg, math.-naturwiss. R 11, 603 (1962).

1-Isobutyl-2,4,5-triphenyl-imidazol (5i)

Analog **5a** aus Benzaldehyd, Benzil und Isobutylamin; Schmp. 133° (Benzol/Ligroin), Ausb.: 35 % d. Th. C₂₅H₂₄N₂ (352,5). Ber.: C 85,19; H 6,86; N 7,95. Gef.: C 85,02; H 7,10; N 7,91.

1-Phenyl-2-cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol (5j)

Analog **5a** aus Cyclohexylcarbaldehyd, Benzil und Anilin. Das Rohprodukt wurde in Äther gelöst, wobei **6a** zurückblieb. Nach Abdampfen des Äthers und Auflösen des Rückstandes in siedendem Äthanol kristallisierte **5j** beim Erkalten. Schmp. 207–208° (Äthanol), Ausb.: 25 % d. Th. C₂₇H₂₆N₂ (378,5). Ber.: C 85,68; H 6,92; N 7,40. Gef.: C 85,78; H 6,78; N 7,25.

2-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol (6a)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **5j**. Schmp. 244° (¹²) 244° (Äthanol/Äther), Ausb.: 20 % d. Th.

12 H. Schubert, J. prakt. Chem. 3. 146 (1956).

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, 65 Mainz, Saarstr. 21 [Ph 416]

E. Stahl und W. Schmitt

Thermofraktographie von Chinarine und der entsprechenden Alkaloide

Institut für Pharmakognosie und Analytische Phytochemie der Universität des Saarlandes,
66 Saarbrücken 11
(Eingegangen am 23. November 1973)

Chinin, Chinidin sowie Cinchonin und Cinchonidin sublimieren unter den Bedingungen der Thermofraktographie (TFG) unzersetzt ab 180°. Die entsprechenden Salze, wie z.B. die Sulfate und Tannate spalten sich hierbei im Temperaturbereich über 220° zu ebenfalls blau fluoreszierenden Chinolinderivaten. Diese Spaltprodukte erhält man auch beim Erhitzen der Droge (GRAHE'sche Teerprobe). Im einzelnen entstehen aus Cinchonin- und Cinchonidinsalzen Chinolin und Lepidin als Hauptprodukte neben wenig 4-Äthylchinolin und 4-Propylchinolin. Aus Chinin- und Chinidinsalzen bilden sich hauptsächlich 6-Methoxychinolin und 6-Methoxylepidin neben geringen Mengen der entsprechenden 6-Hydroxyderivate. Im Vergleich zur TFG erhält man bei der Fragmentierung im Massenspektrometer mit 70 eV keines dieser charakteristischen Chinolinderivate.

Thermofractography of Red Cinchona Bark and its Alkaloids

Quinine and quinidine as well as cinchonine and cinchonidine sublimate under the conditions of Thermofractography (TFG) without decomposition above 180°. The corresponding salts, e.g. sulfates and tannates split at a temperature range of above 220° into likewise blue fluorescent derivatives. These fission products are also obtained on heating the drug (GRAHE's tar test). Quino-