

P. Dziuron\* und W. Schunack

## Eine neue Synthese von Imidazolderivaten

### 1. Mitt.: Zur Darstellung 2-substituierter Imidazol-4-alkohole

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz  
(Eingegangen am 14. Juni 1972)

2-Substituierte Imidazol-4-alkohole (3) lassen sich aus Alkyl- oder Aryliminoestern (1) und  $\alpha$ -Hydroxyketonen (2) in flüssigem Ammoniak unter Druck mit guten Ausbeuten darstellen.

#### A New Synthesis of Imidazole Derivatives

The 2-substituted imidazole-4-alcohols (3) are obtained from alkyl- or aryl-iminoesters (1) and  $\alpha$ -hydroxy-ketones (2) in liquid ammonia under pressure in good yields.

Die Synthesen zur Darstellung 2,4-disubstituierter Imidazole lassen sich in zwei Gruppen einteilen, wobei die Imidazolstickstoffe entweder direkt in den Reaktionspartnern vorhanden sind oder mittels Ammoniak in den Imidazolring eingeführt werden müssen. Einen Sonderfall stellt die Synthese 2-substituierter Histaminderivate nach<sup>1)</sup> dar, weil hierbei der Imidazolring mit Benzoylchlorid/Natronlauge geöffnet und der Substituent in 2-Stellung durch Recyclisierung mit dem entsprechenden Säureanhydrid eingeführt wird.

Als Ringschlußreaktionen in Abwesenheit von Ammoniak kommen Synthesen mit  $\alpha$ -Aminonitrilen und Aldehyden<sup>2)</sup>,  $\alpha$ -Halogenketonen und Benzamidin<sup>3)</sup> oder  $\alpha$ -Aminoketonen<sup>4,5)</sup> bzw.  $\alpha$ -Aminoaldehyden<sup>6)</sup> und Iminoestern in Betracht. Dabei werden zum Teil<sup>4)</sup> Gemische aus Imidazolen und Oxazolen, die in Ammoniak unter Druck<sup>4,7)</sup> in die betreffenden Imidazole überführt werden können, erhalten.

Bei der ersten Darstellung 2,4-disubstituierter Imidazole in Gegenwart von wässrigem Ammoniak wurden 1,2-Diketone mit Aldehyden umgesetzt<sup>8)</sup>. Besondere Bedeutung erlangte die Syn-

\* Teilergebnisse der Dissertation P. Dziuron.

1 P. van der Merve, Z. phys. Chem. 177, 301 (1928).

2 Minovici, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2097 (1896).

3 Kunckell, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 637 (1901).

4 J. W. Cornforth und T. H. Huang, J. chem. Soc. (London) 1948, 1962.

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

6 A. Lawson, J. chem. Soc. (London) 1957, 4225.

7 H. Brederick, Angew. Chem. 71, 753 (1959).

8 B. Radziszewski, Ber. dtsh. chem. Ges. 15, 1493 (1882).

these von Weidenhagen und Herrmann<sup>9</sup>. Sie oxidierten  $\alpha$ -Hydroxyketone mittels Kupfer(II)-acetat und cyclisierten mit Ammoniak und Aldehyden in wässriger Lösung. Dabei erweist es sich als nachteilig, daß die Imidazolderivate als Kupfer(I)-salze anfallen, aus denen sie mit Schwefelwasserstoff erst in Freiheit gesetzt werden müssen. Huebner<sup>10</sup> stellte in Analogie dazu mit 1,4-Dihydroxybutan-2-on als Ketolkomponente weitere 2-substituierte **3** dar. Die allgemeine Anwendbarkeit dieser Synthese ist durch die Zugänglichkeit der Aldehyde und unerwünschte Nebenreaktionen eingeschränkt.

Als wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung 2-substituierter Histaminderivate wurden 2-substituierte **3** benötigt. Zur Darstellung dieser Substanzklasse wurden zunächst Syntheseversuche mit **2** einerseits und Amidinen, Amidinen und Iminoestern andererseits durchgeführt. Dabei ergab sich, daß Iminoester, speziell in flüssigem Ammoniak, als Reaktionspartner besonders geeignet sind. Das flüssige Ammoniak fungiert dabei – in Analogie zum Formamid der Brederick-Synthese<sup>7</sup>) – gleichzeitig als Reaktionspartner und Lösungsmittel. Durch Arbeiten unter Druck und Erwärmen kann die Reaktionszeit verkürzt und die Bildung von Oxazolen vermieden werden. Molare Ansätze von **1** und **2** ergeben in flüssigem Ammoniak im Überschuß, bei Temperaturen von 50 bis 70° und Reaktionszeiten von 5 – 20 Std. ohne wesentliche Nebenreaktionen gute Ausbeuten. Als **2** wurden 1,3-Dihydroxyaceton und 1,4-Dihydroxybutan-2-on verwendet, was zu 2-substituierten 4-Hydroxymethyl- bzw. 4-(2-Hydroxyäthyl)-imidazolen führte.

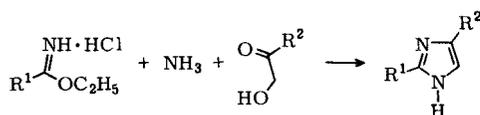


Tabelle 1: Dargestellte 2,4-disubstituierte Imidazolderivate

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
3a	H-	-CH <sub>2</sub> OH
3b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> OH
3c	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH
3d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> OH
3e	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	-CH <sub>2</sub> OH
3f	$\alpha$ -Naphthyl-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> OH
3g	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-CH <sub>2</sub> OH
3h	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	-CH <sub>2</sub> OH
3i	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH

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

10 C. F. Huebner, J. Amer. chem. Soc. 73, 4667 (1951).

## Beschreibung der Versuche

Die verwendeten Iminoester-hydrochloride wurden nach<sup>11)</sup> aus den Nitrilen und Äthanol (außer bei **3a**) durch Einleiten von HCl in die ätherische Lösung erhalten.

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

### 4-Hydroxymethyl-imidazol<sup>12)</sup> (**3a**)

0,055 Mol Formimino-isopropylester-hydrochlorid<sup>13)</sup> und 0,055 Mol 1,3-Dihydroxyaceton wurden gemischt, schnell in 50 ml flüssiges Ammoniak eingetragen und im Autoklaven 5 Std. bei 70°/20 at erhitzt. Nach Verdampfen des Ammoniaks blieb ein hellgelbes Öl mit Kristallen zurück. Die Imidazolbase wurde durch mehrmalige Extraktion mit Aceton isoliert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels, Aufnahme des Rückstandes in Methanol und Filtration über Aktivkohle kristallisierte die Base bei erneutem Eindampfen aus. Sie wurde durch absol. äthanol. Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Schmp. 107° (<sup>12)</sup> 107 – 109°) (aus Isopropanol/Äther) Ausb.: 35 % d. Th.

### 2-Phenyl-4-hydroxymethyl-imidazol<sup>6)</sup> (**3b**)

0,05 Mol Benziminoäthylester-hydrochlorid (Schmp. 128°) und 0,05 Mol 1,3-Dihydroxyaceton wurden analog **3a** umgesetzt. Nach Abdampfen des Ammoniaks wurde der hellgelbe feste Rückstand mit 30 ml Wasser versetzt und 30 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, in Methanol aufgenommen und mit Kohle gereinigt. Filtration und Entfernung des Lösungsmittels. Schmp. 170° (<sup>10)</sup> 170°) (aus Äthanol/Äther), Ausb.: 73 % d. Th.

$C_{10}H_{10}N_2O$ (174,2)	Ber.: C 68,95	H 5,79	N 16,08
	Gef.: C 68,95	H 5,81	N 15,68

### 2-(4-Tolyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (**3c**)

Analog **3b** aus 4-Methylbenziminoäthylester-hydrochlorid (Schmp. 133°) und 1,3-Dihydroxyaceton; 15 Std., 60°/18 at; Schmp. von **3c** 191° (aus Methanol/Wasser), Ausb.: 68 % d. Th.

$C_{11}H_{12}N_2O$ (188,2)	Ber.: C 70,19	H 6,42	N 14,88
	Gef.: C 70,45	H 6,14	N 15,02

### 2-Benzyl-4-hydroxymethyl-imidazol (**3d**)

Analog **3b** aus Phenacetiminoäthylester-hydrochlorid (Schmp. 83°) und 1,3-Dihydroxyaceton; 20 Std., 50°/15 at; Schmp. von **3d** 135 – 137° (aus Äthanol/Wasser), Ausb.: 85 % d. Th.

$C_{11}H_{12}N_2O$ (188,2)	Ber.: C 70,19	H 6,42	N 14,88
	Gef.: C 70,42	H 6,58	N 14,90

11 A. Pinner, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 1493 (1882).

12 R. Totter und W. J. Darby, Org. Syntheses 24, 64 (1944).

13 J. Cornforth und R. Cornforth, J. chem. Soc. (London) 1947, 101.

*2-(4-Chlorbenzyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (3e)*

Analog **3b** aus (4-Chlorphenyl)-acetiminoäthylester-hydrochlorid (Schmp. 173°) und 1,3-Dihydroxyacetone; 15 Std., 70°/20 at; Schmp. von **3e** 170° (aus Methanol/Wasser), Ausb.: 42 % d. Th.

$C_{11}H_{11}ClN_2O$ (222,6)	Ber.: C 59,33	H 4,98	N 12,58
	Gef.: C 59,26	H 4,83	N 12,47

*2-(1-Naphthylmethyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (3f)*

Analog **3b** aus 1-Naphthacetiminoäthylester-hydrochlorid (Öl) und 1,3-Dihydroxyacetone; 15 Std., 60°/18 at; Schmp. von **3f** 169° (aus Wasser), Ausb.: 48 % d. Th.

$C_{14}H_{12}N_2O$ (224,3)	Ber.: C 74,98	H 5,39	N 12,49
	Gef.: C 75,26	H 5,44	N 12,44

*2-(1,1-Diphenylmethyl)-4-hydroxymethyl-imidazol (3g)*

Analog **3b** aus 1,1-Diphenacetiminoäthylester-hydrochlorid (Schmp. 171°) und 1,3-Dihydroxyacetone; 20 Std., 60°/18 at; Schmp. von **3g** 191° (aus Methanol/Wasser), Ausb.: 59 % d. Th.

$C_{17}H_{16}N_2O$ (267,3)	Ber.: C 77,50	H 6,03	N 10,47
	Gef.: C 77,39	H 6,18	N 10,64

*2-Cyclohexyl-4-hydroxymethyl-imidazol (3h)*

Analog **3b** aus Hexahydrobenzimidinoäthylester-hydrochlorid (Schmp. 185°) und 1,3-Dihydroxyacetone; 15 Std., 70°/20 at; Schmp. von **3h** 179° (aus Äthanol/Wasser), Ausb.: 63 % d. Th.

$C_{10}H_{16}N_2O$ (180,3)	Ber.: C 66,58	H 8,95	N 15,54
	Gef.: C 66,39	H 8,89	N 15,26

*2-Phenyl-4-(2-hydroxyäthyl)-imidazol<sup>10)</sup> (3i)*

Analog **3b** aus Benzimidinoäthylester-hydrochlorid und 1,4-Dihydroxybutan-2-on<sup>14)</sup> (Schmp. 29°); 48 Std., 40°/13 at; Schmp. von **3i**-HCl 175° (<sup>10)</sup> 175°) (aus Methanol/Aceton), Ausb.: 61 % d. Th.

$C_{11}H_{12}N_2O \cdot HCl$ (224,7)	Ber.: C 58,80	H 5,83	N 12,46
	Gef.: C 58,62	H 5,81	N 12,28

14 DRP 750057 vom 26. 11. 1940 I. G. Farbenindustrie.

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

[Ph 193]