

HEINZ A. STAAB, MARTIN LÜKING und FELIX H. DÜRR

Darstellung von Imidazoliden. Synthese von Amidem, Hydraziden und Hydroxamsäuren nach der Imidazolidmethode

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 7. November 1961)

Die Darstellung von Carbonsäure-imidazoliden, besonders durch Umsetzung von Carbonsäuren mit *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol (I), wird beschrieben. — Amide, Hydrazide und Hydroxamsäuren werden in einem praktisch einstufigen Verfahren aus den freien Carbonsäuren in sehr guten Ausbeuten erhalten, indem man die Carbonsäuren bei Raumtemperatur mit I zu den Imidazoliden umsetzt, die ohne Isolierung bei Raumtemperatur mit Aminen, Hydrazinen bzw. Hydroxylamin-hydrochlorid weiterreagieren.

Die erste Peptidsynthese nach der „Imidazolidmethode“ führten schon 1928 M. BERGMANN und L. ZERVAS¹⁾ aus, die den am Imidazol-Stickstoff durch einen Benzoyl-glycyl-Rest substituierten *N*-Benzoyl-L-histidin-methylester bei Raumtemperatur mit Glykokoll zum *N*-Benzoyl-glycyl-glycin umsetzten. Die genannten Autoren diskutierten die Möglichkeit, daß die aufgefundene Reaktion bei der Biosynthese der Proteine eine Rolle spielen könnte. Dieser Gedanke wurde erst 25 Jahre später von TH. WIELAND und G. SCHNEIDER²⁾ wieder aufgegriffen, die in Analogie zu den Versuchen von BERGMANN und ZERVAS am Beispiel der Darstellung von Carbobenzoxy-glycyl-alanin-methylester ebenfalls zeigen konnten, daß der Aminoacyl-Rest vom Imidazol-Ring des Histidins unter sehr milden Bedingungen unter Peptidbildung auf die Aminogruppe eines Aminosäureesters übertragen wird. Eine präparative Bedeutung für Peptidsynthesen konnten diese Reaktionen wegen der schwierigen und nur in schlechten Ausbeuten verlaufenden Darstellung der Aminoacyl-Derivate des Histidins nicht erhalten.

Seit 1955 hat sich der eine von uns (H. A. St.) eingehender mit der Synthese von reaktionsfähigen heterocyclischen Amidem und mit der Untersuchung der Umsetzungen dieser Verbindungsgruppe beschäftigt. Diese Arbeiten, in deren Zusammenhang auch die allgemeine präparative Verwendbarkeit der heterocyclischen Amide zur Synthese von Estern und Amidem gezeigt worden war³⁾, führten dann zur Synthese des *N,N'*-Carbonyl-di-imidazols (I) und seiner Analoga⁴⁾.

I reagiert mit Carbonsäuren, Sulfonsäuren und Phosphorsäuren unter sehr milden Bedingungen glatt unter CO₂-Entwicklung zu den entsprechenden Imidazoliden, so

1) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 175, 145 [1928].

2) Liebigs Ann. Chem. 580, 159 [1953].

3) H. A. STAAB, Chem. Ber. 89, 1927, 2088 [1956]; 90, 1320, 1326 [1957]; H. A. STAAB, W. OTTING und A. UEBERLE, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 61, 1000 [1957] und nachfolgende Arbeiten.

4) H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. 609, 75 [1957]; H. A. STAAB und G. SEEL, ebenda 612, 187 [1958]; H. A. STAAB, ebenda 622, 31 [1959].

daß diese Umsetzung von uns für die Synthese von Estern und Amidn von Carbonsäuren⁵⁾, Sulfonsäuren⁶⁾ und Phosphorsäuren⁷⁾ benutzt werden konnte. Für den Spezialfall der Peptidsynthese wurde diese Reaktionsweise von I unabhängig von uns, aber auf der Grundlage unserer vorausgegangenen Arbeiten über I von G. W. ANDERSON und R. PAUL⁸⁾ aufgefunden und auch zuerst publiziert. Durch die Umsetzung von Aminosäuren mit I war ein bequemer Weg zu den Aminosäure-imidazoliden gegeben, so daß I in den letzten Jahren zur Peptidsynthese breitere Anwendung gefunden hat⁹⁾. Inzwischen wurde von H. A. STAAB und K. WENDEL¹⁰⁾ das noch reaktionsfähigere *N,N'*-Thionyl-di-imidazol synthetisiert, das sich mit Carbonsäuren unter SO₂-Entwicklung bei Raumtemperatur in ausgezeichneten Ausbeuten zu den Imidazoliden umsetzt und das daher ähnlich wie I als Reagens zur Darstellung von Estern und Amidn empfohlen wurde. Über die erfolgreiche Anwendung des Thionyl-di-imidazols zur Synthese von Peptiden haben kürzlich TH. WIELAND und K. VOGELER¹¹⁾ berichtet. Unsere eigenen Versuche zur Peptidsynthese nach der Imidazolidmethode wurden nach dem Erscheinen der erwähnten Arbeit von ANDERSON und PAUL eingestellt. In der vorliegenden Arbeit wird jedoch über einige Ergebnisse berichtet, die allgemein bei der Umsetzung von Carbonsäuren mit I zu Imidazoliden und bei der Synthese von Amidn, Hydraziden und Hydroxamsäuren nach der Imidazolidmethode erhalten wurden. Die beiden anschließenden Arbeiten behandeln die Anwendung der Imidazolide zur Darstellung von Carbonsäure- und Carbamidsäure-estern.

Die Umsetzung von aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren mit I¹²⁾ in Tetrahydrofuran, Chloroform oder ähnlichen indifferenten Lösungsmitteln führt selbst bei Raumtemperatur in wenigen Minuten in praktisch quantitativer Ausbeute zu den *N*-Acy-imidazolen:



In Übereinstimmung mit der Formulierung von R. PAUL und G. W. ANDERSON¹³⁾ nehmen wir an, daß zunächst ein gemischtes Anhydrid der Imidazol-*N*-carbonsäure und der betreffenden Carbonsäure entsteht (III), dessen direkter Nachweis uns

⁵⁾ Vorläufige Mittel.: H. A. STAAB, *Angew. Chem.* **71**, 164, 194 [1959]; H. A. STAAB, A. MANNSCHRECK und W. ROHR, ebenda **73**, 143 [1961].

⁶⁾ H. A. STAAB und K. WENDEL, *Chem. Ber.* **93**, 2902 [1960].

⁷⁾ H. A. STAAB, H. SCHALLER und F. CRAMER, *Angew. Chem.* **71**, 736 [1959]; F. CRAMER, H. SCHALLER und H. A. STAAB, *Chem. Ber.* **94**, 1612 [1961]; H. SCHALLER, H. A. STAAB und F. CRAMER, ebenda **94**, 1621 [1961].

⁸⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4423 [1958].

⁹⁾ R. PAUL und G. W. ANDERSON, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4596 [1960]; H. KAPPELER und R. SCHWYZER, *Helv. chim. Acta* **43**, 1454 [1960]; H. KAPPELER, ebenda **44**, 476 [1961]; L. BIRKOFER, W. KONKOL und A. RITTER, *Chem. Ber.* **94**, 1263 [1961].

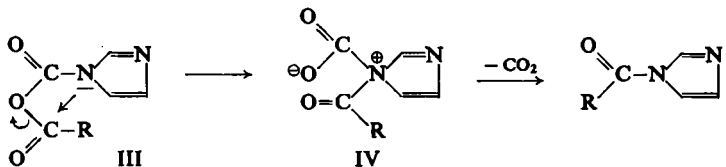
¹⁰⁾ *Angew. Chem.* **73**, 26 [1961]; siehe auch L. BIRKOFER, W. GILGENBERG und A. RITTER, ebenda **73**, 143 [1961].

¹¹⁾ *Angew. Chem.* **73**, 435 [1961].

¹²⁾ Zur präparativen Darstellung von I siehe H. A. STAAB und K. WENDEL, *Chem. Ber.* **93**, 2910 [1960].

¹³⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4596 [1960].

allerdings auch dann nicht gelang, als wir die Umsetzung von Carbonsäuren mit I bei -50° durchführten. Die auch bei tiefen Temperaturen so außerordentlich schnell erfolgende Bildung der *N*-Acyl-imidazole unter CO_2 -Entwicklung kommt unseres Erachtens durch eine intramolekulare nucleophile Substitution an der Acyl-Carbonylgruppe zustande, wodurch eine Zwischenstufe IV entsteht, deren große Tendenz zur Decarboxylierung zum *N*-Acyl-imidazol leicht verständlich ist:



Einen zweiten, von PAUL und ANDERSON vorgeschlagenen Reaktionsweg — die bimolekulare Acylierung einer Imidazol-Molekel durch III — halten wir nicht für wahrscheinlich. Isotopenversuche zum Ausschluß dieses Weges sind im Gange.

Die Umsetzung mit I haben wir zur präparativen Darstellung zahlreicher Imidazolide von Carbonsäuren benutzt. Besonders ermöglicht dieses Verfahren auch die Synthese von Imidazoliden, die auf dem Weg über die Säurechloride nicht oder nur in schlechten Ausbeuten erhalten werden können. Zu solchen Imidazoliden gehören beispielsweise die schon erwähnten Aminosäure-imidazolide, das Imidazolid der Ameisensäure¹⁴⁾, das Isonicotinsäure-imidazolid, das Vitamin-A-säure-imidazolid¹⁵⁾ oder das Imidazolid des „Methylrots“, das uns für Färberversuche als Reaktivfarbstoff interessierte. Auch bei der Darstellung von Imidazoliden schwer zugänglicher Carbonsäuren ist es ein Vorteil, daß der Umweg über die Säurechloride vermieden werden kann. So wurden einige Imidazolide substituierter Benzoesäuren, die wir für kinetische und spektroskopische Untersuchungen zur Substituentenwirkung am aromatischen Ring benötigten^{16, 17)}, auf diesem Wege hergestellt. (Der Versuchsteil enthält darüber hinaus Angaben zur Darstellung und Charakterisierung für zahlreiche andere bisher nicht in der Literatur beschriebene aromatische Imidazolide, die schon früher über die Säurechloride dargestellt wurden. Über kinetische Messungen an diesen Verbindungen war vor längerer Zeit ohne Angabe präparativer Einzelheiten berichtet worden^{17) 18)}).

¹⁴⁾ H. A. STAAB und B. POLENSKI, Liebigs Ann. Chem. (im Druck).

¹⁵⁾ H. A. STAAB und H. BRÄUNLING, Liebigs Ann. Chem. (im Druck).

¹⁶⁾ F. H. DÜRR, Diplomarbeit Univ. Heidelberg 1959.

¹⁷⁾ H. A. STAAB, W. OTTING und A. UEBERLE, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **61**, 1000 [1957].

¹⁸⁾ In einer kürzlich erschienenen Arbeit beschreiben auch W. RIED, G. DEUSCHEL und A. KOTELKO [Liebigs Ann. Chem. **642**, 121 [1961]] die Darstellung einiger Imidazolide. Wie aus den angegebenen Schmelzpunkten hervorgeht, kann es sich jedoch bei mindestens drei von insgesamt vier angegebenen Verbindungen nicht um reine Imidazolide handeln: die Autoren geben zum Beispiel für das Adipinsäure-diimidazolid, das wir schon 1957 mit Schmp. 158° beschrieben haben³⁾, den Schmp. 86° an (in der Angabe sowohl der berechneten als auch der gefundenen Analysenwerte finden sich beträchtliche Fehler); ähnliche Schmelzpunktabweichungen von unseren eigenen Befunden finden wir beim *p*-Nitrobenzoyl-imidazol und beim Sorbinsäure-imidazolid. Zudem sind die angegebenen Ausbeuten (15 bis 50% d. Th.) sehr viel ungünstiger als die in unseren früheren Arbeiten³⁾ und in der vorliegenden Veröffentlichung erreichten Imidazolid-Ausbeuten.

Wegen der praktisch vollständigen Umsetzung der Carbonsäuren mit I kommt es bei äquimolarem Einsatz der Reaktionspartner zur Aufarbeitung der Imidazolide nur darauf an, das bei der Reaktion gebildete Imidazol abzutrennen. Dies kann in der Regel leicht geschehen, indem man die leichte Sublimierbarkeit des Imidazols oder seine fast vollständige Unlöslichkeit auch in heißem Cyclohexan oder Tetrachlorkohlenstoff ausnutzt. Bei wasserunlöslichen Imidazoliden kann Imidazol wegen seiner äußerst leichten Löslichkeit in Wasser trotz der Hydrolyseempfindlichkeit der Imidazolide durch schnelles Waschen mit Wasser abgetrennt werden. Schließlich läßt sich Imidazol aus einer Lösung in Tetrahydrofuran durch Zusatz stöchiometrischer Mengen von Maleinsäure, Phthalsäure und einigen anderen Carbonsäuren in Form von in Tetrahydrofuran praktisch unlöslichen Imidazoliumsalzen ausfällen. Beispiele für diese verschiedenen Möglichkeiten der Abtrennung des Imidazols aus dem Gemisch mit den Imidazoliden sind in dieser Arbeit und in den nachfolgenden Veröffentlichungen angegeben. Für die Durchführung der meisten der hier beschriebenen Imidazolid-Reaktionen ist jedoch eine Isolierung der Imidazolide gar nicht erforderlich, sondern man verwendet unmittelbar die bei der Reaktion mit I erhaltenen Imidazolid-Lösungen.

Wie im Versuchsteil gezeigt wird, läßt sich die Umsetzung mit I auch zur Darstellung von Diimidazoliden höherer Dicarbonsäuren verwenden. Eine Schwierigkeit trat jedoch bei Malonsäuren auf, bei denen die Decarboxylierung des intermediär gebildeten Monoimidazolids mit der weiteren Umsetzung zum Diimidazolid konkurriert. So erhielten wir bei der Reaktion von 2,2-Dimethyl-malonsäure mit I im Molverhältnis 1 : 2 bei -5° das 2,2-Dimethyl-malonsäure-diimidazolid nur in 15% Ausbeute neben 70% Isobuttersäure-imidazolid. Von der 2,2-Diäthyl-malonsäure konnten wir das Diimidazolid überhaupt nicht erhalten. Auch bei tieferen Temperaturen (bis -50°) ist die Geschwindigkeit der Decarboxylierung der Malonsäure-monoimidazolide außerordentlich groß, während von anderen Halbamiden der Malonsäuren eine sehr viel größere Stabilität bekannt ist; über eine unseren Befunden entsprechende Zunahme der Decarboxylierungsneigung beim Übergang von Halbamiden der 2,2-Dimethyl-malonsäure zu Malonsäure-monoamiden mit zwei größeren Alkyl-Resten in der 2-Stellung wurde schon in älteren Arbeiten berichtet¹⁹⁾.

In Analogie zu der Umsetzung von I mit Carbonsäuren zu den Imidazoliden führt die Reaktion anderer *N.N'*-Carbonyl-di-azole mit Carbonsäuren zu den entsprechenden heterocyclischen Amiden. Beispielsweise erhält man mit *N.N'*-Carbonyl-di-1,2,4-triazol die Triazolide, deren Weiterreaktion zu Amiden, Estern usw. schneller verläuft als bei den Imidazoliden. Der Reaktivitätsunterschied ist aber so unwesentlich, daß wir uns bei den in dieser Publikationsreihe beschriebenen präparativen Verfahren wegen der leichten Zugänglichkeit des Imidazols im wesentlichen des *N.N'*-Carbonyl-di-imidazols und der Imidazolide bedient haben. Nur in Sonderfällen mag es präparatives Interesse haben, aus Gründen der Löslichkeitsverhältnisse oder zur Erzielung einer größeren (oder auch kleineren) Umsetzungsgeschwindigkeit von einem der anderen Heterocyclen auszugehen.

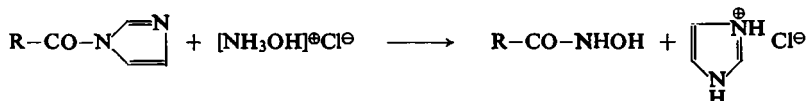
¹⁹⁾ Vgl. E. FISCHER und A. DILTHEY, Liebigs Ann. Chem. 335, 334 [1904]; A. EINHORN, ebenda 359, 186 [1908].

Zur *Darstellung von Amid*en aus Carbonsäuren nach der Imidazolidmethode²⁰⁾ hat sich das folgende Verfahren bewährt, das im Prinzip mit dem oben erwähnten Verfahren der Peptidsynthese übereinstimmt: Einer Lösung der freien Carbonsäure wird bei Raumtemperatur I im Molverhältnis 1:1 zugefügt; man wartet dann die Beendigung der CO₂-Entwicklung ab und setzt ohne Isolierung des Imidazolid das betreffende Amin in äquimolarem Verhältnis hinzu. Nach ein- bis zweistündiger Einwirkung bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet; durch Abtrennung des Imidazols werden die Amide in der Regel in sehr guten Ausbeuten isoliert. Als Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran, Chloroform, Dimethylformamid und ähnliche indifferentere Lösungsmittel geeignet.

Nach einem analogen „Eintopfverfahren“ — d. h. ohne Isolierung des intermediär gebildeten Imidazolid — läßt sich auch die *Darstellung von Hydraziden* aus den freien Carbonsäuren mit I in praktisch einstufiger Reaktion erreichen. So wird im Versuchsteil die Darstellung von Isonicotinsäurehydrazid, Benzhydrazid, *N,N'*-Dibenzoylhydrazin und 2,2-Dimethyl-malonsäure-dihydrazid beschrieben. Bemerkenswerterweise kann zur Darstellung dieser Hydrazide Hydrazinhydrat verwendet werden, da die Hydrazinolyse der Imidazole schneller verläuft als ihre Hydrolyse. I selbst reagiert mit Hydrazinhydrat zu Kohlensäure-dihydrazid. Ausgehend von Diimidazoliden von Dicarbonsäuren erhält man mit Hydrazinen im Molverhältnis 1:1 cyclische Hydrazide, z. B. aus 2,2-Dimethyl-malonsäure-diimidazolid und Phenylhydrazin bei Raumtemperatur in guter Ausbeute das 1-Phenyl-3,5-dioxo-4,4-dimethyl-pyrazolidin. Verschärfte Reaktionsbedingungen — nämlich längeres Kochen unter Rückfluß — erfordert wegen der schwachen Nucleophilie des *N,N*-Diphenylhydrazins z. B. die Darstellung von Isonicotinsäure-*N,N*-diphenylhydrazid und von Diäthylsigsäure-*N,N*-diphenylhydrazid.

Schon WIELAND und SCHNEIDER²¹⁾ haben beobachtet, daß *N*-Acetyl-imidazol ebenso wie andere „aktivierte“ Acyl-Verbindungen die Hydroxamsäure-Reaktion gibt, und sie haben die kolorimetrische Verfolgung dieser Reaktion zur Bestimmung der Zerfallsgeschwindigkeit des *N*-Acetyl-imidazols unter bestimmten Umsetzungsbedingungen benutzt. Das Ergebnis eines analogen Versuchs für die Neutralhydrolyse des *N*-Acetyl-imidazols bei 25° ergab einen Hydrolyse-Verlauf, der in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den früher für *N*-Acetyl-imidazol unter den gleichen Reaktionsbedingungen spektrophotometrisch erhaltenen Ergebnissen ist²¹⁾.

Zur präparativen *Darstellung von Hydroxamsäuren* aus Carbonsäuren nach der Imidazolidmethode haben wir die Imidazolid-Lösungen in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur mit Hydroxylamin-hydrochlorid geschüttelt. Die kolorimetrische Bestimmung mit FeCl₃ zeigt, daß trotz der heterogenen Reaktionsbedingungen die Bildung der Hydroxamsäuren in wenigen Minuten beendet ist. Nach der Reaktionsgleichung



²⁰⁾ Vortrag H. A. STAAB, GDCh-Ortsverband Frankfurt/M. am 18. 12. 1958; Angew. Chem. 71, 164 [1959].

²¹⁾ H. A. STAAB, Chem. Ber. 89, 1939 [1956].

entsteht neben der Hydroxamsäure das in Tetrahydrofuran unlösliche Imidazolhydrochlorid, so daß man nach dem Abfiltrieren und dem Abdampfen des Lösungsmittels unmittelbar die Hydroxamsäure erhält. Die Reinausbeuten liegen bei 80 bis 90% der Theorie. Durch Umsetzung von Imidazoliden mit Hydroxylamin-hydrochlorid im Molverhältnis 2:1 wurden *N,O*-Diacyl-hydroxylamine erhalten.

Fräulein GISELA SEEL wird für ihre Mitarbeit an einem Teil der Versuche gedankt. Wir danken ferner der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG., Ludwigshafen am Rhein, für die Förderung unserer Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Bernsteinsäure-diimidazolid: Eine Lösung von 1.18 g (10 mMol) *Bernsteinsäure* in 45 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde mit 3.24 g (20 mMol) *I* (Schmp. 113–115.5°) versetzt, wobei sich unter CO₂-Entwicklung das Diimidazolid abschied. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde die Fällung abgesaugt, mit 10 ccm Tetrahydrofuran gewaschen und anschließend im evak. Exsikkator über P₂O₅ getrocknet: 1.835 g (84% d. Th.) *Diimidazolid* vom Schmp. 167° (*Zers.*); nach Extraktion mit 2 × 25 ccm heißem Tetrahydrofuran 1.506 g analysenreines Diimidazolid vom Schmp. 180° (*Zers.*).

C₁₀H₁₀N₄O₂ (218.2) Ber. C 55.04 H 4.59 N 25.69 Gef. C 54.98 H 4.81 N 25.67

Isonicotinsäure-imidazolid: Zu einer Lösung von 8.8 g (54.3 mMol) *I* in 400 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 6.68 g (54.3 mMol) *Isonicotinsäure* gegeben, die bei leichtem Erwärmen im Laufe von 15 Min. unter CO₂-Entwicklung in Lösung ging. Beim Einengen auf 30 ccm schieden sich Kristalle ab, die mehrfach aus Tetrahydrofuran umkristallisiert wurden: 6.5 g *Isonicotinsäure-imidazolid* (70% d. Th.) vom Schmp. 95°.

C₉H₇N₃O (173.2) Ber. C 62.42 H 4.07 N 24.27 Gef. C 62.48 H 4.04 N 24.17

***N*-[*p*-tert.-Butyl-benzoyl]-imidazol:** Zu 16.5 g (102 mMol) *I* in 200 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 17.8 g (100 mMol) *p*-tert.-Butylbenzoesäure gegeben. Nach mehrstündigem Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde fein pulverisiert, in der Reibschale mit 20 ccm kaltem Wasser schnell verrieben, abgesaugt, mit weiteren 10 ccm Wasser gewaschen, erneut scharf abgesaugt und schließlich mit Petroläther (Sdp. 60–70°) nachgewaschen. Nach dem Trocknen über P₂O₅ und Paraffinspänen wurden 21.6 g (95% d. Th.) des analysenreinen Produktes vom Schmp. 109–110° erhalten.

C₁₄H₁₆N₂O (228.3) Ber. C 73.65 H 7.07 N 12.27 Gef. C 73.91 H 7.00 N 12.12

***N*-*p*-Toluy-imidazol:** Einer Lösung von 6.8 g (50 mMol) *p*-Toluylsäure in 80 ccm Tetrahydrofuran ließ man bei 30–40° eine Lösung von 8.2 g (50 mMol) *I* in 80 ccm Tetrahydrofuran zutropfen. Nach 2 Stdn. wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit heißem Cyclohexan extrahiert, wobei Imidazol nahezu vollständig zurückblieb. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan 7.3 g (80% d. Th.) *Imidazolid* vom Schmp. 72.5–73.5°.

C₁₁H₁₀N₂O (186.2) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.05 Gef. C 71.10 H 5.40 N 15.17

4'-Dimethylamino-azobenzol-carbonsäure-(2)-imidazolid („Methylrot-imidazolid“): 13.46 g *Methylrot* (50 mMol) wurden in 400 ccm Tetrahydrofuran bei 40° gelöst und mit 10.0 g (62 mMol) *I* versetzt. Der Ansatz wurde 2 Stdn. auf 40–45° gehalten und dann i. Vak. eingengt. Es blieb ein rotes Öl zurück, das beim Abkühlen erstarrte. Dieser Rückstand wurde fein pulverisiert und zur Zersetzung von überschüss. *I* und zur Abtrennung des Imidazols

mit wenig Wasser verrieben. Anschließend wurde abgesaugt und mit wenig Tetrahydrofuran nachgewaschen. Ausb. 88% d. Th.; Schmp. 97–100° (Zers.).

$C_{18}H_{17}N_3O$ (319.4) Ber. C 67.69 H 5.37 N 21.93 Gef. C 67.61 H 4.96 N 21.85

Bei einem anderen Ansatz²²⁾, bei dem I nur in stöchiometrischer Menge eingesetzt worden war, wurde der nach der Entfernung des Tetrahydrofurans erhaltene Rückstand in wasserfreiem Toluol aufgenommen, wobei die Hauptmenge Imidazol zurückblieb. Das Filtrat wurde i. Vak. auf etwa die Hälfte eingengt, vom ausgeschiedenen Imidazol durch Abfiltrieren befreit und dann i. Vak. zur Trockne gebracht. Aus dem pulverisierten Rückstand wurde restliches Imidazol bei 60°/10⁻³ Torr absublimiert. — Das Imidazolid geht oberhalb etwa 75° in kurzer Zeit sowie auch schon bei längerem Aufbewahren bei Raumtemperatur in eine braune Schmiere über; es ist jedoch im evak. Exsikkator längere Zeit haltbar.

2,2-Dimethyl-malonsäure-diimidazolid: In 450 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 36.82 g (230 mMol) I und 15 g (110 mMol) *2,2-Dimethyl-malonsäure* bei –5° zusammengegeben. Nach 24stdg. Aufbewahren wurde das Tetrahydrofuran i. Vak. bis auf 100 ccm abgedampft. Die in der Kälte auskristallisierte Substanz wurde abgesaugt und zweimal aus wenig Tetrahydrofuran umkristallisiert. Man erhielt 3.9 g (15% d. Th.) *2,2-Dimethyl-malonsäure-diimidazolid* vom Schmp. 147°.

$C_{11}H_{12}N_4O_2$ (232.2) Ber. C 56.89 H 5.21 N 24.13 Gef. C 56.76 H 5.20 N 24.09

Bei einem analogen Versuch konnte, ausgehend von *2,2-Diäthyl-malonsäure*, das *2,2-Diäthyl-malonsäure-diimidazolid* nicht erhalten werden.

Die in der Tabelle (S. 1282) aufgeführten *Imidazole substituierter Benzoessäuren* und einiger ungesättigter Carbonsäuren wurden nach folgendem Verfahren hergestellt: Imidazol und das betr. Säurechlorid wurden im Molverhältnis 2 : 1 bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran unter Feuchtigkeitsausschluß zusammengegeben. Nach mehrstündigem Aufbewahren wurde vom Imidazol-hydrochlorid abfiltriert. Den nach dem Abdampfen des Tetrahydrofurans erhaltenen Rückstand kristallisierte man aus Tetrahydrofuran um oder sublimierte ihn i. Hochvak.; Imidazolid-Ausbeuten 85–95% d. Th. Nach dem gleichen Verfahren wurden auch die angegebenen *1,2,4-Triazole* hergestellt. — IR-Spektren und UV-Spektren dieser Verbindungen sowie Angaben zur Kinetik ihrer Hydrolyse vgl. I. c. ¹⁷⁾.

Benzanilid aus Benzoessäure („Eintopfverfahren“): Einer Lösung von 3.05 g (25 mMol) *Benzoessäure* in 55 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur 4.05 g (25 mMol) I zugefügt. Die sofort einsetzende CO₂-Entwicklung war nach etwa 20 Min. beendet. Der Reaktionsansatz wurde nach 3stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur mit 2.33 g (25 mMol) *Anilin* versetzt und blieb dann über Nacht stehen. Dann wurde das Tetrahydrofuran i. Vak. abgedampft. Nach dem Waschen des Rückstandes mit 20 ccm 1 *n* H₂SO₄ und mit 3 mal 20 ccm Wasser wurde *Benzanilid* vom Schmp. 157–159° erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol: Schmp. 160–161°; Ausb. 85% d. Th.

Isonicotinsäure-hydrazid

a) *aus Isonicotinsäure („Eintopfverfahren“)*: Zu der aus 8.8 g (54.3 mMol) I und 6.68 g (54.3 mMol) *Isonicotinsäure* in 400 ccm Tetrahydrofuran bereiteten Imidazolid-Lösung wurden 5.4 g (108.6 mMol) *Hydrazinhydrat* gegeben. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Tetrahydrofuran i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 6.0 g (80% d. Th.) *Isonicotinsäure-hydrazid* vom Schmp. 167°.

b) *aus Isonicotinsäure-imidazolid*: Eine Lösung von 6.0 g (34.7 mMol) *Isonicotinsäure-imidazolid* in 250 ccm Tetrahydrofuran wurde zu 3.47 g (69.4 mMol) *Hydrazinhydrat* in

²²⁾ Bearbeitet von cand. chem. A. HÄBICH.

Imidazole und 1.2.4-Triazole

Substanz	Schmp. (Sdp.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
			C	H	N
<i>N</i> -Cinnamoyl-imidazol	133—134°	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O (198.2)	Ber. 72.70 Gef. 72.79	5.08 5.00	14.14 14.39
<i>N</i> -[<i>p</i> -Nitro-benzoyl]-imidazol	123°	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₃ (217.2)	Ber. 55.32 Gef. 55.14	3.24 3.42	19.34 19.42
<i>N</i> -[<i>m</i> -Nitro-benzoyl]-imidazol	89°	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₃ (217.2)	Ber. 55.32 Gef. 55.29	3.24 3.38	19.34 19.38
<i>N</i> -[<i>p</i> -Methoxy-benzoyl]-imidazol	68—69°	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202.2)	Ber. 65.33 Gef. 65.01	4.98 4.98	13.84 14.07
<i>N</i> -[<i>m</i> -Methoxy-benzoyl]-imidazol	(100—102°/ 10 ⁻² Torr)	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202.2)	Ber. 65.33 Gef. 65.44	4.98 4.99	13.84 14.18
<i>N</i> -[<i>p</i> -Chlor-benzoyl]-imidazol	86.5—87.5°	C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O (206.6)	Ber. 58.13 Gef. 58.18	3.41 3.23	13.55 13.49
<i>N</i> -[<i>p</i> -Brom-benzoyl]-imidazol	94—94.5°	C ₁₀ H ₇ BrN ₂ O (251.0)	Ber. 47.84 Gef. 47.93	2.81 2.80	11.15 11.39
<i>N</i> -[<i>p</i> -Dimethylamino-benzoyl]-imidazol	108—109°	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O (215.2)	Ber. 66.96 Gef. 66.89	6.08 6.04	19.51 19.87
<i>N</i> -Benzoyl-imidazol	20—21°	C ₁₀ H ₈ N ₂ O (172.2)	Ber. 69.75 Gef. 69.89	4.68 4.87	16.28 16.24
<i>N</i> -[<i>p</i> -Äthyl-benzoyl]-imidazol	22—24°	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O (200.2)	Ber. 71.97 Gef. 71.76	6.04 6.09	14.00 14.12
<i>N</i> -[<i>p</i> -Isopropyl-benzoyl]-imidazol	53.5—54.5°	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O (214.3)	Ber. 72.87 Gef. 72.84	6.59 6.64	13.08 13.15
<i>N</i> -[<i>p</i> -Phenyl-benzoyl]-imidazol	120—121.5°	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O (248.3)	Ber. 77.40 Gef. 77.25	4.87 4.83	11.29 11.41
<i>N</i> -Cinnamoyl-1.2.4-triazol	113.5—114°	C ₁₁ H ₉ N ₃ O (199.2)	Ber. 66.31 Gef. 66.55	4.51 4.49	21.08 20.82
<i>N</i> -Crotonoyl-1.2.4-triazol	66—67°	C ₆ H ₇ N ₃ O (137.1)	Ber. 52.55 Gef. 52.49	5.14 5.10	30.63 30.55
<i>N</i> -[<i>p</i> -Nitro-benzoyl]-1.2.4-triazol	125—125.5°	C ₉ H ₆ N ₄ O ₃ (218.2)	Ber. 49.56 Gef. 49.29	2.77 2.71	25.67 25.38
<i>N</i> -[<i>p</i> -Methoxy-benzoyl]-1.2.4-triazol	93—94°	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ (203.2)	Ber. 59.10 Gef. 58.96	4.46 4.43	20.66 20.69
<i>N</i> -Benzoyl-1.2.4-triazol	76—76.5°	C ₉ H ₇ N ₃ O (173.2)	Ber. 62.45 Gef. 62.63	4.07 3.97	24.28 24.68
<i>N</i> - <i>p</i> -Toluyll-1.2.4-triazol	101°	C ₁₀ H ₉ N ₃ O (187.2)	Ber. 64.15 Gef. 64.21	4.84 4.53	22.43 22.37

20 ccm Tetrahydrofuran gegeben. Nach 2stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur dampfte man das Lösungsmittel ab und kristallisierte den Rückstand aus Äthanol um. Ausb. 4.3 g *Isonicotinsäure-hydrazid* vom Schmp. 167° (90% d. Th.).

Benzhydrazid: Analog zur Darstellung von *Isonicotinsäure-hydrazid* (nach a)) erhielt man aus 12.2 g (100 mMol) *Benzoessäure*, 16.2 g (100 mMol) *I* und 12.5 g (250 mMol) *Hydrazinhydrat* 9.5 g *Benzhydrazid* vom Schmp. 112°.

N,N'-*Dibenzoyl-hydrazin*: Die Umsetzung von 6.1 g (50 mMol) *Benzoessäure*, 8.2 g (50 mMol) *I* und 1.25 g (25 mMol) *Hydrazinhydrat* ergab entsprechend 5.4 g (90% d. Th.) *N,N'*-*Dibenzoyl-hydrazin* vom Schmp. 236°.

Kohlensäure-dihydrazid: 2.03 g (12.5 mMol) *I* und 1.25 g (25 mMol) *Hydrazinhydrat* wurden in 130 ccm Tetrahydrofuran zusammengegeben. Nach 10 Min. zog man das Tetra-

hydrofuran i. Vak. ab und kristallisierte den Rückstand aus verd. Äthanol um. Man erhielt 0.78 g (70% d. Th.) *Kohlensäure-dihydrazid* vom Schmp. 154°.

1-Phenyl-3,5-dioxo-4,4-dimethyl-pyrazolidin: Zu 3.7 g (16 mMol) *2,2-Dimethyl-malonsäure-diimidazolid* in 400 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran ließ man unter Rühren langsam eine Lösung von 1.72 g (16 mMol) *Phenylhydrazin* in 50 ccm Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur eintropfen. Nach 1 Stde. wurde das Tetrahydrofuran i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung des Imidazols mit Wasser gewaschen und aus wenig Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 2.2 g (67% d. Th.) *1-Phenyl-3,5-dioxo-4,4-dimethyl-pyrazolidin* vom Schmp. 177–178°.

Diäthyllessigsäure-N,N-diphenylhydrazid: Zu 1.76 g (10.8 mMol) *I* in 20 ccm Tetrahydrofuran wurden 1.26 g (10.8 mMol) *Diäthyllessigsäure* gegeben. Nach Beendigung der sofort einsetzenden CO₂-Entwicklung wurde mit 2.0 g (10.8 mMol) *N,N-Diphenylhydrazin* versetzt. Nachdem der Reaktionsansatz 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt worden war, wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der aus dem Rückstand in der Kälte auskristallisierte Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: 1.34 g (44% d. Th.) *Diäthyllessigsäure-N,N-diphenylhydrazid* vom Schmp. 203°. Das Filtrat wurde weitere 3 Stdn. im Ölbad auf 170° erhitzt. Der nach dem Abkühlen erstarrte Rückstand ergab nach dem Umkristallisieren aus Methanol weitere 1.2 g (39% d. Th.) des Hydrazids vom Schmp. 203°. Gesamtausbe. 83% d. Th.

Isonicotinsäure-N,N-diphenylhydrazid: 3.0 g (24.4 mMol) *Isonicotinsäure* in einer Lösung von 3.95 g (24.4 mMol) *I* in 50 ccm Tetrahydrofuran wurden 10 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei die Isonicotinsäure unter CO₂-Entwicklung in Lösung ging. Nach Zusatz von 4.49 g (24.4 mMol) *N,N-Diphenylhydrazin* erhitzte man 15 Stdn. unter Rückfluß, dampfte dann das Lösungsmittel ab und kristallisierte den Rückstand mehrmals aus Methanol um: 2.8 g *Isonicotinsäure-N,N-diphenylhydrazid* vom Schmp. 187.5–188°.

C₁₈H₁₅N₃O (289.3) Ber. C 74.72 H 5.23 N 14.53 Gef. C 74.41 H 5.46 N 14.56

N-Benzoyl-hydroxylamin (Benzhydroxamsäure): Eine Lösung von 10 g (58.1 mMol) *N-Benzoyl-imidazol* in 200 ccm Tetrahydrofuran wurde 6 Stdn. mit 8 g (115.1 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* geschüttelt. Nach dem Absaugen und Nachwaschen des Niederschlags befreite man Filtrat und Waschwasser i. Vak. vom Tetrahydrofuran und kristallisierte den festen Rückstand aus wenig Äthanol um: 6.5 g (80% d. Th.) *Benzhydroxamsäure* vom Schmp. 128°.

N-Acetyl-hydroxylamin (Acethydroxamsäure): 11 g (100 mMol) *N-Acetyl-imidazol* in 200 ccm Tetrahydrofuran wurden mit 6.95 g (100 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* 6 Stdn. geschüttelt. Zur Aufarbeitung der Hydroxamsäure wurde vom Niederschlag abgesaugt, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und dann in essigsaurer Lösung mit Kupferacetat gefällt. Die Fällung wurde gründlich mit Wasser gewaschen, in Äthanol suspendiert und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zerlegt. Nach dem Abfiltrieren des Kupfersulfids und nach der Entfernung des Alkohols wurden 6.6 g (88% d. Th.) *Acethydroxamsäure* vom Schmp. 87° erhalten.

N,O-Dibenzoyl-hydroxylamin: Eine Lösung von 10 g (58.1 mMol) *N-Benzoyl-imidazol* in 200 ccm Tetrahydrofuran wurde mit 2.02 g (29.1 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* 6 Stdn. geschüttelt. Nach dem Absaugen des Niederschlags und dem Abdampfen des Tetrahydrofurans wurde der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 4.0 g *N,O-Dibenzoyl-hydroxylamin* vom Schmp. 144–145°.