

HEINZ A. STAAB und ALBRECHT MANNSCHRECK

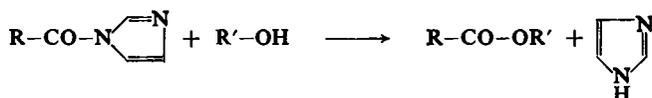
Synthese von Carbonsäureestern nach der Imidazolidmethode

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 7. November 1961)

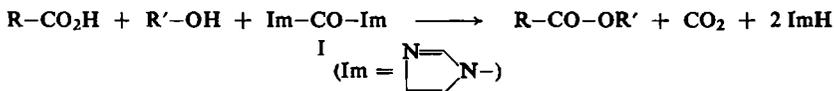
Die „basenkatalysierte Imidazolidmethode“ ermöglicht die Darstellung von Estern aus Carbonsäuren und Alkoholen schon bei Raumtemperatur in äußerst kurzen Reaktionszeiten und mit sehr guten Ausbeuten. Das neue Verfahren wurde z. B. zur Veresterung hochungesättigter Alkohole und Carbonsäuren der Vitamin-A-Reihe und zur Darstellung von Estern tertiärer Alkohole benutzt. — Ausgehend von *N,N'*-Carbonyl-diimidazol erhält man analog symm. und unsymm. Kohlensäureester sowie Imidazol-*N*-carbonsäureester, deren Pyrolyse zu *N*-substituierten Imidazolen führt.

Wie schon früher gezeigt wurde¹⁾, reagieren Carbonsäure-imidazolide mit Alkoholen in guten Ausbeuten zu Carbonsäureestern:



Entsprechend setzt sich *N,N'*-Carbonyl-diimidazol (I) mit Alkoholen zu Kohlensäureestern um²⁾.

In Kombination mit der in der vorstehenden Arbeit³⁾ eingehender beschriebenen Umsetzung von Carbonsäuren mit I zu Imidazoliden bietet die Alkoholyse der Imidazolide einen präparativen Weg von den freien Carbonsäuren zu den Estern, der sich von den konventionellen Methoden der Estersynthese durch besonders milde Reaktionsbedingungen (neutrales Reaktionsmedium, keine Säurekatalyse, kein langes Kochen bei hohen Temperaturen) unterscheidet. Es kommt hinzu, daß es für die Estersynthese gar nicht notwendig ist, die als Zwischenprodukte auftretenden Imidazolide zu isolieren, sondern man kann in einem „Eintopfverfahren“ unmittelbar Carbonsäure, Alkohol und I im Molverhältnis 1 : 1 : 1 einsetzen, wie es der folgenden summarischen Reaktionsgleichung entspricht:



Als Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran, Benzol, Chloroform, Dimethylformamid und ähnliche indifferente Lösungsmittel oder auch der zu veresternde Alkohol im Überschuß geeignet. Da die Alkoholyse der intermediär gebildeten Imidazolide wegen der nur schwachen Nucleophilie der Alkohole bei Raumtemperatur nur sehr

¹⁾ H. A. STAAB, Chem. Ber. 90, 1326 [1957].

²⁾ H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. 609, 75 [1957].

³⁾ H. A. STAAB, M. LÜKING und F. DÜRR, Chem. Ber. 95, 1275 [1962], vorstehend.

langsam verläuft, war es bei unserem früheren Verfahren⁴⁾ notwendig, den Reaktionsansatz nach der Beendigung der CO₂-Entwicklung noch für einige Zeit auf 50–70° zu erwärmen.

Diese Veresterungsmethode wurde schon bald nach dem Erscheinen unserer vorläufigen Mitteilung⁴⁾ auch außerhalb unseres eigenen Arbeitskreises zur Lösung spezieller Veresterungsprobleme angewandt. So konnten H. BROCKMANN und H. LACKNER⁵⁾ bei der Total-synthese des Actinomycins C₃ die Knüpfung der Esterbindung in den Peptidseitenketten des Actinomycins mit der Imidazolidmethode erreichen. Diese Reaktion, die von den Autoren als „der schwierigste Schritt der ganzen Synthese“ bezeichnet wurde, hatte sich mittels konventioneller Veresterungsmethoden nicht durchführen lassen. Auch zur Synthese isotope-markierter Ester hat die Imidazolidmethode wegen der günstigen Ausbeuten, die sie unter sehr schonenden Reaktionsbedingungen zu erzielen gestattet, bereits Anwendung gefunden, wie z. B. bei der Synthese von ¹⁴C-Azaserin⁶⁾.

Inzwischen wurde gefunden⁷⁾, daß sich die Estersynthese aus Carbonsäuren und Alkoholen nach der Imidazolidmethode durch katalytische Mengen Alkoholat wesentlich beschleunigen läßt, so daß die Ester schon bei Raumtemperatur und in äußerst kurzen Reaktionszeiten mit sehr guten Ausbeuten entstehen. Der katalytische Effekt kommt dadurch zustande, daß Alkoholat als stark nucleophiles Agens mit dem Imidazolid sehr schnell unter Bildung des Esters reagiert:



Bei dieser Umsetzung bildet sich gleichzeitig Imidazol-natrium, das sich mit dem vorhandenen Alkohol ins Gleichgewicht setzt, da die Acidität der Alkohole ($pK_A \sim 16$ für primäre Alkohole) und die des Imidazols ($pK_A = 14.52$) angenähert von gleicher Größenordnung sind. Wird also die Veresterung durch geringe Mengen Alkoholat gestartet, so wird aus Imidazol-natrium und Alkohol Alkoholat regeneriert, solange es durch Umsetzung mit dem Imidazolid zum Ester verbraucht wird. In Übereinstimmung mit dieser Deutung läßt sich der katalytische Effekt ebenso gut auch erreichen, wenn man anstelle des Alkoholats Imidazol-natrium oder ähnliche Basen, die wie z. B. Natriumamid aus Alkoholen Alkoholat zu bilden vermögen, zum Start des katalytischen Kreislaufs einsetzt. (Imidazol-natrium ist durch Auflösen von Natrium in Imidazol/Tetrahydrofuran unter Feuchtigkeitsausschluß leicht in Lösung darstellbar.)

In Gegenwart von 0.05 bis 0.1 Äquiv. Alkoholat, Imidazol-natrium oder Natriumamid verläuft die Bildung der Ester bei Raumtemperatur sehr schnell und zumeist mit geringer Selbsterwärmung der Reaktionsansätze. Die katalytische Wirkung läßt sich z. B. bei der Umsetzung von Adipinsäure-diimidazolid mit Methanol zu Adipinsäure-dimethylester recht eindrucksvoll demonstrieren. Adipinsäure-diimidazolid, bei Raumtemperatur in Methanol praktisch unlöslich, hat sich bereits 15 Sek. nach Zusatz von 0.05 Äquiv. Alkoholat vollständig gelöst; wird die Umsetzung nach

⁴⁾ Vorläufige Mittel.: H. A. STAAB, Angew. Chem. 71, 194 [1959].

⁵⁾ H. BROCKMANN und H. LACKNER, Naturwissenschaften 47, 230 [1960]; H. BROCKMANN, Angew. Chem. 72, 939 [1960].

⁶⁾ Vgl. A. R. RONZIO und T. J. DE CINO, Microchem. J. 4, 531 [1960].

⁷⁾ Vorläufige Mittel.: H. A. STAAB, W. ROHR und A. MANNSCHRECK, Angew. Chem. 73, 143 [1961].

beider Varianten angegeben sind, daß das „Eintopfverfahren“ für den Normalfall vorzuziehen ist; denn es führt trotz einfacherer Verfahrensweise keineswegs zu schlechteren Ausbeuten, als sie, ausgehend von den isolierten Imidazoliden, erreicht werden. Man entnimmt der Tabelle ferner, daß die in Gegenwart von Alkoholat und von Imidazol-natrium erzielten Esterausbeuten praktisch übereinstimmen. Beispiele für die Verwendung von Natriumamid als Katalysator sind in der nachstehenden Arbeit ⁸⁾ angegeben.

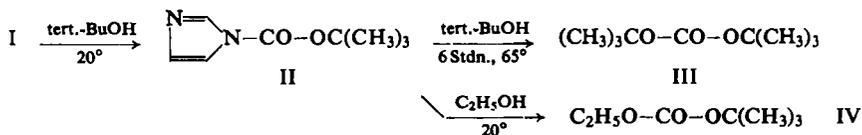
Für die Ester der Vitamin-A-Reihe sind in der Tabelle neben den Ausbeuten an analysenreinen Produkten wegen der in diesen Fällen recht verlustreichen Reinigungsoperationen auch die Ausbeuten angegeben, in denen die Ester ohne weitere Reinigung nach der Imidazolidmethode anfallen. Schon diese Rohprodukte haben aber einen hohen Reinheitsgrad: beispielsweise wurde der Vitamin-A-säure-methylester aus dem Veresterungsansatz nach Abtrennung des Imidazols durch Schütteln mit Wasser unmittelbar als Kristallisat vom Schmp. 51–55° erhalten; der aus Methanol/Wasser (6:1) umkristallisierte analysenreine Ester schmilzt bei 55.5–56.5°. Wie die Tabelle zeigt, konnte in 73-proz. Reinausbeute auch der Vitamin-A-ester der Vitamin-A-säure erhalten werden, der u. W. bisher nicht beschrieben worden ist. Er hat insofern ein gewisses Interesse, als er sich aus zwei Komponenten zusammensetzt, von denen jede selbst Vitamin-A-Wirksamkeit besitzt. Der Versuch, den ebenfalls pharmazeutisch interessierenden Ester der Vitamin-A-säure mit L-Ascorbinsäure (Vitamin C) nach der Imidazolidmethode herzustellen, führte bisher nicht zum Erfolg. Dagegen konnten wir einen Palmitinsäureester der L-Ascorbinsäure erhalten, den wir auf Grund der im Versuchsteil angegebenen Versuche für die 3-Palmitoyl-L-ascorbinsäure halten. Die kristallisierte Verbindung vom Schmp. 95–96° konnten wir allerdings nur in 20-proz. Ausbeute und selbst dann nicht völlig analysenrein erhalten, weil die Reinigung in diesem Fall wegen ungünstiger Löslichkeitsverhältnisse außerordentlich schwierig ist.

Während die Synthese von Estern tertiärer Alkohole nach den konventionellen Veresterungsverfahren bekanntlich Schwierigkeiten bereitet, lassen sich aromatische Carbonsäuren mit tert.-Butanol nach der „basenkatalysierten Imidazolidmethode“ bei Raumtemperatur in sehr guten Ausbeuten verestern, z. B. Benzoesäure mit tert.-Butanol in 91% Ausbeute (Tabelle). Nach unserem früheren unkatalysierten Verfahren war dagegen die Darstellung von tert.-Butylestern sehr unbefriedigend, da die Alkohololyse der Imidazolide durch tertiäre Alkohole auch bei höherer Temperatur nur äußerst langsam verläuft; so konnten aus einem Reaktionsansatz von Benzoesäure und I mit tert.-Butanol ohne Katalysator trotz einstündigen Kochens unter Rückfluß nur 5% d. Th. Benzoesäure-tert.-butylester erhalten werden, während unter den gleichen Bedingungen die Veresterung mit primären oder sekundären Alkoholen zu Esterausbeuten von 75–85% d. Th. führt^{4, 8)}. Bei dem Versuch der Darstellung von Essigsäure-tert.-butylester führte aber auch die Anwendung des katalytischen Verfahrens zu keinem Erfolg. Bei der Umsetzung von N-Acetyl-imidazol mit tert.-Butanol in Gegenwart von 0.1 Äquiv. Natrium-tert.-butylat schied sich sofort ein unlösliches Natriumsalz aus; der gewünschte Ester ließ sich aus dem Reaktionsansatz nicht isolieren, sondern es wurde ein großer Teil des eingesetzten Imidazolids unver-

ändert zurückerhalten. Auch bei äquimolarer Umsetzung von *N*-Acetyl-imidazol mit Natrium-tert.-butylat ließ sich eine Bildung des Esters nicht nachweisen; vielmehr entstand auch hier ein unlöslicher Niederschlag, aus dem sich durch Ansäuern in einer Ausbeute von 30% d. Th. (bezogen auf das eingesetzte *N*-Acetyl-imidazol) Dehydracetsäure isolieren ließ. Da der Niederschlag jedoch auch Stickstoff enthielt, beim Erhitzen mit verd. Salzsäure CO₂ entwickelte sowie im Gegensatz zu Dehydracetsäure in Dimethylformamid bei Raumtemperatur Brom addierte und in Methanol eine rote FeCl₃-Reaktion gab, konnte es sich bei dem Niederschlag nicht allein um das Natriumsalz der Dehydracetsäure handeln; vielmehr konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß daneben das Enolat des Acetessigsäure-imidazolidis vorlag, wofür auch die im Versuchsteil angegebene Mengenbilanz spricht*). An Stelle der Esterbildung kommt es also hier zu einer C—C-Kondensation, über die an anderer Stelle im Zusammenhang mit weiteren Versuchen zur C-Acylierung durch Imidazolide berichtet werden soll. Interessant ist, daß man solche Kondensationsreaktionen des *N*-Acetyl-imidazols bei der Darstellung von Essigsäureestern primärer und sekundärer Alkohole nicht beobachtet, sondern daß hier die Veresterung glatt verläuft, wie die in der Tabelle und in der nachfolgenden Arbeit⁹⁾ angegebenen Beispiele zeigen. Die Kondensationsreaktion der Imidazolide kann offenbar nur dann der Veresterung zuvorkommen, wenn letztere wie bei der Veresterung tertiärer Alkohole besonders langsam verläuft. Natürlich ist diese Reaktionsmöglichkeit nicht auf *N*-Acetyl-imidazol beschränkt, sondern gilt unter der genannten Voraussetzung auch für Imidazolide anderer aliphatischer Carbonsäuren, die wegen des Vorhandenseins von α -Wasserstoffatomen kondensationsfähig sind. So haben wir bei dem Versuch, *N*-Propionyl-imidazol mit tert.-Butanol in Gegenwart von Natrium-tert.-butylat zu Propionsäure-tert.-butylester umzusetzen, ebenfalls ein Kondensationsprodukt, nämlich den 2-Propionyl-propionsäure-tert.-butylester isoliert. Aliphatische Imidazolide, bei denen die C—C-Kondensation erschwert oder unmöglich ist, lassen sich dagegen nach der katalysierten Imidazolidmethode auch mit tert.-Butanol normal verestern; Beispiele sind die Synthesen der tert.-Butylester von Isobuttersäure und Trimethyllessigsäure (s. Tabelle).

Ebenso wie die Umsetzung von Imidazoliden mit Alkoholen zu Carbonsäureestern läßt sich auch die Alkoholyse von *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol (I), die zu *Kohlensäureestern* führt²⁾, durch die genannten Basen katalytisch so beschleunigen, daß die Reaktion bei Raumtemperatur — meist unter Selbsterwärmung — abläuft. Als Beispiel ist im Versuchsteil die Darstellung des Kohlensäure-dibenzylesters beschrieben, der bei Raumtemperatur aus I und Benzylalkohol (Molverhältnis 1 : 2, Tetrahydrofuran) in Gegenwart von 0.04 Äquivv. Natriumbenzylat in einer Ausbeute von 87% d. Th. erhalten wurde. Nur tert.-Butanol setzte sich selbst im Überschuß mit I bei Raumtemperatur nur einseitig zum Imidazol-*N*-carbonsäure-tert.-butylester (II) um; erst bei mehrstündigem Erhitzen auf 65° reagierte II weiter zum Di-tert.-butylcarbonat (III).

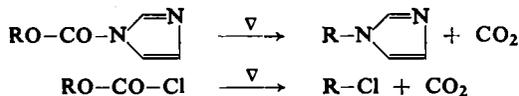
*⁹⁾ *Anm. b. d. Korr.* (17. 2. 1962): Inzwischen ergab die Analyse des Natriumsalzes und der Vergleich seines Protonenresonanzspektrums mit dem von dehydracetsäurem Natrium, daß primär nur das Natrium-enolat des Acetessigsäure-imidazolidis gebildet wird, aus dem Dehydracetsäure erst sekundär bei der Hydrolyse entsteht.



Auch dieses Beispiel zeigt, wie deutlich die Reaktionsfähigkeit tertiärer Alkohole bei der basenkatalysierten Veresterung nach der Imidazolidmethode herabgesetzt ist; denn II reagiert mit Äthanol bei Raumtemperatur nach dem katalysierten Verfahren unter starker Selbsterwärmung in glatter Reaktion zum Kohlensäure-äthylester-tert.-butylester (IV).

Bei der Umsetzung von I mit nur *einem* Mol. Alkohol entstehen die entsprechenden Imidazol-*N*-carbonsäureester, z. B. mit Äthanol in 71-proz. Ausbeute der Imidazol-*N*-carbonsäure-äthylester, der früher schon aus *N*-Imidazolyl-magnesiumbromid und Chlorameisensäure-äthylester⁹⁾ sowie aus Imidazol und Chlorameisensäure-äthylester¹⁰⁾ dargestellt worden war. Mit einem Mol. Benzylalkohol wurde aus I der Imidazol-*N*-carbonsäure-benzylester erhalten. Während der Imidazol-*N*-carbonsäure-äthylester erst bei 250–260° unter Abspaltung von CO₂ *N*-Äthyl-imidazol bildete⁹⁾, ließ sich der Benzylester nicht einmal im Hochvakuum unzersetzt destillieren, sondern ergab dabei eine bei 116–118°/1 Torr übergangende Substanz, die sich als *N*-Benzyl-imidazol erwies (Ausb. 67% d. Th.). Auch bei dem Versuch, Chlorameisensäure-benzylester im Molverhältnis 1 : 2 mit Imidazol durch halbständiges Erwärmen auf 100° umzusetzen, isolierten wir an Stelle des Benzylesters in 72-proz. Ausbeute *N*-Benzyl-imidazol¹¹⁾.

Die pyrolytische Zersetzung von Imidazol-*N*-carbonsäureestern in CO₂ und *N*-Alkyl-imidazol entspricht der thermischen Zersetzung von Chlorameisensäureestern in CO₂ und Alkylchloride¹²⁾:



Auch die Abhängigkeit der Zerfallstemperatur von der Natur der Alkylgruppen R weist bei beiden Verbindungsreihen eine ähnliche Abstufung auf; sie wird bestimmt durch die relative Stabilität der betreffenden Carbenium-Kationen R⁺¹³⁾. Von dem normalen Schema des thermischen Zerfalls weicht die Zersetzung des oben erwähnten Imidazol-*N*-carbonsäure-tert.-butylesters (II) ab: er zerfällt bei 160–170° in CO₂, Isobutylen und Imidazol. Auch dies ist analog dem thermischen Zerfall des Chlor-

⁹⁾ W. JOHN, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 2283 [1935].

¹⁰⁾ H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. **609**, 87 [1957].

¹¹⁾ A. PATCHORNIK, A. BERGER und E. KATCHALSKI [J. Amer. chem. Soc. **79**, 6416 [1957]] haben dagegen durch Umsetzung von Chlorameisensäure-benzylester mit Imidazol bei Raumtemperatur offenbar Imidazol-*N*-carbonsäure-benzylester („*N*-Carbobenzyoxy-imidazol“) erhalten; sie haben diese Verbindung zwar nicht isoliert, sondern durch Einleiten von trockenem HCl zum Hydrochlorid umgesetzt (Schmp. 74–76°).

¹²⁾ Siehe A. R. CHOPPIN et al., J. Amer. chem. Soc. **61**, 3176 [1939]; **62**, 1592 [1940]; **70**, 3797 [1948].

¹³⁾ Zum Mechanismus der Pyrolyse von Chlorameisensäureestern siehe auch K. B. WIBERG und T. M. SHRYNE, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2774 [1955].

ameisensäure-tert.-butylester¹⁴⁾. Zweifellos ist auch hier wie in den obigen Beispielen der erste Schritt die Bildung des Carbenium-Kations R[⊕]; nur stabilisiert sich das tert.-Butyl-Kation leichter durch Eliminierung eines Protons zum Isobutylen als durch Substitution des Imidazol- bzw. Chlor-Anions.

Wie oben schon am Beispiel der Umsetzung von II mit Äthanol zu IV gezeigt wurde, lassen sich über die Imidazol-*N*-carbonsäureester auch unsymmetrische Diester der Kohlensäure darstellen. So wurde sowohl aus Imidazol-*N*-carbonsäure-benzylester mit Äthanol als auch aus Imidazol-*N*-carbonsäure-äthylester mit Benzylalkohol der Kohlensäure-äthylester-benzylester erhalten. Diese Reaktionen werden am besten nach dem unkatalysierten Verfahren durchgeführt, wobei dann allerdings 2 bis 3 Stdn. auf 40–80° erwärmt werden muß. Bei der durch Natriumbenzylat katalysierten Umsetzung von Imidazol-*N*-carbonsäure-äthylester mit Benzylalkohol (Raumtemperatur, Tetrahydrofuran) wurde nämlich neben dem unsymmetrischen Kohlensäureester auch Kohlensäure-dibenzylester erhalten. Es war also unter dem Einfluß des Alkohols zu einer Umesterung gekommen.

Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Adipinsäure-dimethylester*¹⁵⁾: Die Lösung von 0.115 g (5 mMol) Natrium in 60 ccm absol. Methanol wurde bei Raumtemperatur unter Rühren mit 12.31 g (50 mMol) *Adipinsäure-diimidazolid*, hergestellt aus äquimolaren Mengen Adipinsäure und I in Tetrahydrofuran, versetzt. Nach 15 Sek. war das schwerlösliche Diimidazolid vollständig gelöst. Nach 30 Sek. wurde die Reaktion durch Zugabe von 17 ccm 6.2*n* HCl unterbrochen. Nach Abdampfen des Methanols i. Vak. und Extraktion mit Äther wurde die Ätherlösung über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die Destillation bei 112.5°/12.5–13 Torr ergab 7.35 g (84% d. Th.) reinen *Adipinsäure-dimethylester* (*n*_D²⁰ 1.4285).

Benzoessäure-benzylester

a) aus *N*-Benzoyl-imidazol und Benzylalkohol mit Natriumbenzylat als Katalysator: 21.02 g (0.20 Mol) Benzylalkohol in 70 ccm Tetrahydrofuran wurden unter Rückfluß mit 0.20 g (0.009 Mol) Natrium unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit bis zur Lösung des Metalls gekocht. Die klare farblose Lösung fügte man bei +20° zu 33.73 g (0.196 Mol) *N*-Benzoyl-imidazol in 60 ccm Tetrahydrofuran. Nach 1 Stde. entfernte man das Lösungsmittel i. Vak. und ließ den Rückstand mit 80 ccm Wasser und ebensoviel Äther einige Stunden stehen. Nach zweimaligem Ausäthern wurden die vereinigten Auszüge über Na₂SO₄ getrocknet. Die Destillation ergab 36.0 g (87% d. Th.) Ester vom Sdp.₁₃ 180–181°. Das Destillat erstarrte im Eisschrank zu farblosen Kristallen vom Schmp. 19–20°.

b) aus *N*-Benzoyl-imidazol und Benzylalkohol mit Imidazol-natrium als Katalysator: Eine Lösung von Imidazol-natrium wurde aus 0.20 g (0.009 Mol) Natrium mit 2.0 g (0.03 Mol) Imidazol in 20 ccm Tetrahydrofuran durch Erhitzen unter Rückfluß bei Feuchtigkeitsausschluß bereitet und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit 21.02 g (0.20 Mol) Benzylalkohol in 50 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Dann verfuhr man genau so wie unter a) beschrieben. Ausb. 34.1 g (82% d. Th.) Ester.

¹⁴⁾ A. R. CHOPPIN und J. W. ROGERS, J. Amer. chem. Soc. 70, 2967 [1948].

¹⁵⁾ Bearbeitet von Dipl.-Chem. WOLFGANG ROHR.

c) aus *Benzoessäure*, *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol und *Benzylalkohol* mit *Natriumbenzylat* als *Katalysator*: Eine Aufschlammung von 27.88 g (0.172 Mol) *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol in 200 ccm Tetrahydrofuran entwickelte nach Zusatz von 20.0 g (0.164 Mol) *Benzoessäure* CO_2 und gab eine klare Lösung. Diese wurde 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Inzwischen wurden 18.60 g (0.172 Mol) *Benzylalkohol* in 80 ccm Tetrahydrofuran mit 0.17 g (0.007 Mol) Natrium unter Rückfluß erhitzt und dann bei Raumtemperatur zu der hergestellten Lösung von *N-Benzoyl-imidazol* gegeben; die Aufarbeitung, wie unter a) beschrieben, ergab 30.7 g (89% d. Th.) Ester.

Essigsäure-cinnamylester: 16.75 g (0.152 Mol) *N-Acetyl-imidazol* in 150 ccm Tetrahydrofuran wurden mit 19.70 g (0.147 Mol) *Zimtalkohol* vermischt. 0.40 g (0.018 Mol) Natrium wurden unter Feuchtigkeitsausschluß durch Kochen in einer Lösung von 4.0 g Imidazol in 50 ccm Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur der oben angegebenen Mischung zugesetzt. Nachdem der Ansatz über Nacht gestanden hatte, entfernte man das Tetrahydrofuran i. Vak., schüttelte den Rückstand kurze Zeit mit der dreifachen Menge Wasser, ätherte aus, wusch mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Nach gründlichem Abdampfen des Äthers i. Vak. hinterblieben 22.19 g eines gelblichen Öls, dessen fraktionierte Destillation 20.25 g (78% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp.₁₅ 139–141.5° und n_D^{20} 1.5428 ergab.

Benzoessäure-cinnamylester

a) aus *N-Benzoyl-imidazol* und *Zimtalkohol*: 0.40 g (0.017 Mol) Natrium wurden unter Rückfluß mit 4.0 g (0.06 Mol) Imidazol in 40 ccm Tetrahydrofuran umgesetzt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur zu 15.05 g (0.112 Mol) *Zimtalkohol* in 30 ccm Tetrahydrofuran gegeben. Diese Mischung versetzte man mit 21.25 g (0.123 Mol) *N-Benzoyl-imidazol* in 30 ccm Tetrahydrofuran und ließ sie über Nacht stehen. Nach Entfernung des Tetrahydrofurans i. Vak. blieb der Rückstand mit dem 4fachen Vol. Wasser und ebensoviel Äther unter gelegentlichem Umschütteln 4 Stdn. stehen. Die wäßrige Phase wurde noch dreimal ausgeäthert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde das Rohprodukt destilliert: Sdp._{0.3–0.4} 142.5–147°. Ausb. 22.75 g (85% d. Th.) fast reines Produkt vom Schmp. 36–38°. Nach erneuter Destillation: Sdp._{0.1} 137–138.5°; Schmp. 39–39.5°.

b) aus *Benzoessäure*, *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol und *Zimtalkohol*: Die Aufschlammung von 19.89 g (0.123 Mol) *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol in 100 ccm Tetrahydrofuran rührte man 2 Stdn. mit 14.30 g (0.117 Mol) *Benzoessäure*. Zu der Lösung von 0.40 g (0.017 Mol) Natrium und 4.0 g Imidazol in 50 ccm Tetrahydrofuran gab man nach Abkühlung auf Raumtemperatur 15.71 g (0.117 Mol) *Zimtalkohol* in 30 ccm Tetrahydrofuran. Dann wurde mit der *N-Benzoyl-imidazol*-Lösung versetzt und der Ester aufgearbeitet, wie unter a) beschrieben: Ausb. 21.81 g (77% d. Th.).

Palmitinsäure-cinnamylester: 0.10 g (0.004 Mol) Natrium wurden unter Rückfluß in einer Lösung von 2.0 g (0.03 Mol) Imidazol in 15 ccm Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur versetzte man mit 2.80 g (0.021 Mol) *Zimtalkohol* in 25 ccm Tetrahydrofuran und ließ diese Lösung nach Zusatz von 7.10 g (0.023 Mol) *N-Palmitoyl-imidazol* in 100 ccm Tetrahydrofuran über Nacht bei Raumtemperatur und noch einige Zeit bei 50° stehen. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rückstand wurde zerkleinert und mit 250 ccm 1*n* NaOH verrieben. Er blieb 6 Stdn. unter gelegentlichem Umschütteln stehen. Der aus dem Ester und aus Natriumpalmitat bestehende Niederschlag wurde abgesaugt, dreimal mit je 150 ccm heißem Äther extrahiert, der Ätherextrakt über Natriumsulfat getrocknet und dann i. Vak. eingengt. Man erhielt Kristalle, die aus wenig Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 46–46.5° (Lit.¹⁶⁾: 47°) bildeten. Ausb. 6.19 g (80% d. Th.).

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_2$ (372.6) Ber. C 80.59 H 10.82 Gef. C 80.54 H 10.86

¹⁶⁾ M. T. GONELLA und F. G. ABBATISTA, Gazz. chim. ital. **85**, 561 [1955].

Zimtsäure-methylester: 14.08 g (0.095 Mol) *Zimtsäure* in 150 ccm Tetrahydrofuran wurden mit 16.20 g (0.10 Mol) *N.N'-Carbonyl-di-imidazol* 1 Stde. gerührt und mit 0.46 g (0.02 Mol) Natrium in 5.0 g (0.16 Mol) *Methanol* versetzt. Nach 1 Stde. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 200 ccm Wasser durchgeschüttelt. Dann ätherete man aus, wusch die Extrakte mit $2n$ Na_2CO_3 und mit Wasser und trocknete sie über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Äthers i. Vak. blieben 12.8 g (83% d. Th.) an krist. farblosem Ester. Bei der folgenden Destillation ging er bei $132.5-134^\circ/15$ Torr über. Ausb. 11.05 g (72% d. Th.) Kristalle vom Schmp. $34-35.5^\circ$. Die Mischung mit einem Vergleichspräparat schmolz bei $34-35.5^\circ$.

Vitamin-A-acetat: Eine aus 0.05 g (0.002 Mol) Natrium und 1.0 g (0.015 Mol) Imidazol bereitete Imidazol-natrium-Lösung wurde mit 2.20 g (0.02 Mol) *N-Acetyl-imidazol* in 80 ccm Tetrahydrofuran, dann mit 2.91 g (0.01 Mol) *Vitamin A*¹⁷⁾ in 27 ccm Tetrahydrofuran versetzt und 2 Stdn. gerührt, wobei sich die Lösung trübte. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. ließ man den Rückstand über Nacht mit Wasser stehen und extrahierte das gebildete Öl mit Petroläther. Die vereinigten Extrakte wurden dreimal mit $2n$ Na_2CO_3 , dann dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde 30 Min. i. Vak. auf 60° erwärmt. Es blieben 3.0 g (91% d. Th.) Ester, der nach Impfen kristallisierte. Die Kristalle wurden mit wenig *Methanol* gründlich verrieben und einige Stunden im Eisschrank aufbewahrt. Das Absaugen und Waschen mit wenig *Methanol* ergab 2.17 g blaßgelbe Kristalle (66% d. Th.) vom Schmp. $57-59^\circ$ (Lit.¹⁸⁾: $57-58^\circ$). Sämtliche Operationen wurden unter Stickstoff durchgeführt.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (328.5) Ber. C 80.48 H 9.76 CH_3CO 13.10 Gef. C 80.30 H 10.00 CH_3CO 13.51

Vitamin-A-säure-methylester: 2.37 g (0.0079 Mol) *Vitamin-A-säure* wurden in 50 ccm Benzol aufgeschlämmt, wobei über die Mischung Stickstoff geleitet wurde. Nach Zusatz von 1.34 g (0.0083 Mol) *N.N'-Carbonyl-di-imidazol* rührte man 4 Stdn., kochte dann wenige Minuten unter Rückfluß und dampfte das Benzol i. Vak. ab. Nach Aufnehmen des kristallinen Rückstandes in 45 ccm trockenem *Methanol* wurde in Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 0.18 g (0.008 Mol) Natrium in 15 ccm *Methanol* zugegeben. Über Nacht bildete sich eine kleine Menge Niederschlag. Nach Entfernen des *Methanols* i. Vak. wurde der Rückstand mit 200 ccm Wasser durchgeschüttelt. Im Eisschrank kristallisierte der rohe Ester vom Schmp. $51-55^\circ$; Ausb. 2.25 g (91% d. Th.). Umkristallisation aus *Methanol/Wasser* (6:1) ergab 1.66 g (70% d. Th.) blaßgelbe Nadelchen vom Schmp. $55.5-56.5^\circ$ (Lit.¹⁹⁾: $56-56.5^\circ$). Aus der Mutterlauge konnte kein kristallisierter Ester mehr gewonnen werden.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (314.5) Ber. C 80.20 H 9.63 CH_3O 9.87 Gef. C 80.02 H 9.82 CH_3O 10.01

Vitamin-A-säure-äthylester: Aus 5.55 g (0.0185 Mol) *Vitamin-A-säure* und 3.14 g (0.0194 Mol) *N.N'-Carbonyl-di-imidazol* stellte man das Imidazolid dar, wie im vorigen Abschnitt beschrieben, und nahm es in trockenem *Äthanol* auf. Man gab eine Lösung von 0.20 g (0.009 Mol) Natrium in 30 ccm *Äthanol* zu, versetzte die Reaktionsmischung nach Stehenlassen über Nacht mit 150 ccm Wasser und schüttelte sie während 5 Stdn. gelegentlich um. Der Ester wurde mit Petroläther extrahiert, mit $2n$ Na_2CO_3 und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. blieben 5.37 g gelbes Öl (88% d. Th.). Fraktionierte Destillation im Kugelrohr bei 180° (0.6 Torr)

¹⁷⁾ Dargestellt nach O. ISLER, A. RONCO, W. GUEX, N. C. HINDLEY, W. HUBER, K. DIALER und M. KOFLER, *Helv. chim. Acta* **32**, 489 [1949].

¹⁸⁾ J. G. BAXTER und C. D. ROBESON, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 2407 [1942].

¹⁹⁾ C. D. ROBESON, J. D. CAWLEY, L. WEISLER, M. H. STERN, C. C. EDDINGER und A. J. CHECHAK, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4111 [1955].

lieferte 3.0 g (50% d. Th.) gelben *Äthylester*. Es gelang nicht, ihn zur Kristallisation zu bringen.

$C_{22}H_{32}O_2$ (328.5) Ber. C 80.43 H 9.82 C_2H_5O 13.72 Gef. C 80.56 H 10.06 C_2H_5O 13.98

Vitamin-A-ester der Vitamin-A-säure: 3.21 g (0.0112 Mol) *Vitamin A* in 50 ccm Tetrahydrofuran wurden mit einer Lösung von 0.05 g (0.002 Mol) Natrium in 1.0 g (0.015 Mol) Imidazol und 50 ccm Tetrahydrofuran vermischt, wobei die Reaktionslösung orangefarben wurde. 3.93 g (0.0112 Mol) *Vitamin-A-säure-imidazolid*²⁰⁾ in 100 ccm Tetrahydrofuran wurden zugegeben. Die Mischung färbte sich bräunlich und trübte sich etwas. Nach 5 Stdn. wurde der Ansatz mit 80 ccm Wasser versetzt und über Nacht stehengelassen. Man dampfte das Tetrahydrofuran i. Vak. ab und extrahierte mit 200 ccm Petroläther. Der Petrolätherauszug wurde mit 2*n* Na_2CO_3 und mit Wasser gewaschen; nach sorgfältigem Trocknen über geglühtem Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das zurückbleibende, orangefarbene Öl 8 Stdn. bei 50–60° i. Hochvak. belassen. Ausb. 4.62 g (73% d. Th.). Alle Operationen wurden unter Stickstoff ausgeführt.

$C_{40}H_{56}O_2$ (568.9) Ber. C 84.45 H 9.92

Gef. C 84.22 H 10.08 Mol.-Gew. 539 (in Campher)

Der Ester ist löslich in Petroläther, Cyclohexan, Äther und Tetrahydrofuran, unlöslich in Wasser. Die Carbonyl-Valenzschwingung im Infrarot liegt bei 1714/cm (*Vitamin-A-säure-methylester* 1717/cm in KBr).

3-Palmitoyl-L-ascorbinsäure: Die klare Lösung von 4.57 g (15 mMol) *N-Palmitoyl-imidazol*²¹⁾ und 2.62 g (15 mMol) *L-Ascorbinsäure* in 150 ccm *N,N*-Dimethylformamid blieb über Nacht unter Stickstoff stehen und wurde dann durch Erwärmen auf 70° i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Umkristallisation aus Aceton ergab 3.10 g (50% d. Th.) eines weißen Produkts vom Schmp. 88–94°. Nach weiterem Umkristallisieren aus Aceton und scharfem Trocknen über konz. Schwefelsäure und P_2O_5 im evak. Exsikkator: 1.23 g (20% d. Th.) *3-Palmitoyl-L-ascorbinsäure* vom Schmp. 95–96°. (Eine *Palmitoyl-L-ascorbinsäure* vom Schmp. 96° wurde aus dem Na-Salz der *L-Ascorbinsäure* und *Palmitoylchlorid* in 12-proz. Ausbeute erhalten²²⁾.) Die Substanz ist löslich in *N,N*-Dimethylformamid und Methanol, in heißem Benzol, Chloroform, Essigester und Tetrahydrofuran (unter teilweiser Zersetzung) sowie in warmem Wasser; sie ist schwerlöslich in Petroläther, Cyclohexan, Methylenchlorid, Äther, 2*n* NaOH und kaltem Wasser.

$C_{22}H_{38}O_7$ (414.5) Ber. C 63.74 H 9.24 Gef. C 62.33 H 9.04

Die warme wäßrige Lösung der Substanz reagiert nicht mehr sauer. Die wäßrige Suspension reduziert nur minimale Mengen Jod bzw. Permanganat; kocht man die Suspension vor der Reaktion, so erhöht sich der Verbrauch an Reduktionsmitteln umso mehr, je länger erhitzt worden war. Es kommt also beim Erwärmen mit Wasser zu einer Freisetzung von *L-Ascorbinsäure*, wie man es für ein 3-Acyl-Derivat erwarten kann²³⁾. Für ein solches 3-Palmitoyl-Derivat der *Ascorbinsäure* spricht auch, daß die Titan(III)-Reaktion auf Endiole²⁴⁾ negativ ist, während $FeCl_3$ eine Rotfärbung ergibt.

Benzoessäure-tert.-butylester

a) aus *N-Benzoyl-imidazol* und *tert.-Butanol*: 0.23 g (0.01 Mol) Natrium löste man durch Kochen in 30.0 g (0.405 Mol) *tert.-Butanol*, ließ die abgekühlte Lösung zu 1.82 g (0.069 Mol)

²⁰⁾ Dargestellt nach H. A. STAAB und H. BRÄUNLING, Liebigs Ann. Chem. (im Druck).

²¹⁾ H. A. STAAB, Chem. Ber. 89, 1927 [1956].

²²⁾ F. HOFFMANN-LA ROCHE, Dtsch. Reichs-Pat. 639776 v. 12. 6. 1934; C. 1937 I, 4263; s. auch S. M. MOSKOVICH, Referat Zhur. Khim. 1955, No. 2162; C. A. 50, 12135 [1956].

²³⁾ Siehe hierzu C. S. VESTLING und M. C. REBSTOCK, J. biol. Chemistry 152, 585 [1944].

²⁴⁾ F. WEYGAND und E. CZENDES, Chem. Ber. 85, 45 [1952].

N-Benzoyl-imidazol zutropfen und gab 20 ccm Tetrahydrofuran zu. Es bildete sich eine geringe Menge einer gallertigen Ausflockung. Das Gemisch blieb bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Nach Entfernung der Lösungsmittel i. Vak. wurde der Rückstand mit je 50 ccm Wasser und Äther 3 Stdn. stehengelassen. Die wäßrige Schicht wurde noch dreimal mit Äther, die vereinigten Ätherauszüge mit $2n$ Na_2CO_3 und Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat ergab die Destillation eine farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.9} 52.5–53° und n_D^{20} 1.4908. Ausb. 10.38 g (85 % d. Th.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178.2) Ber. C 74.13 H 7.91 Gef. C 74.17 H 8.03

b) aus *Benzoessäure*, *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol und *tert.*-Butanol: 20.0 g (0.123 Mol) *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol wurden in 40 ccm Tetrahydrofuran aufgeschlämmt. Nach Zusatz von 14.30 g (0.117 Mol) Benzoessäure wurde 1 Stde. gerührt. 0.45 g (0.02 Mol) Natrium wurden, wie unter a) beschrieben, in 30.0 g (0.405 Mol) *tert.*-Butanol gelöst. Das Ganze wurde mit der hergestellten Lösung von *N*-Benzoyl-imidazol vermischt. Die oben angegebene Aufarbeitung lieferte 19.0 g (91 % d. Th.) Ester.

p-tert.-Butyl-benzoessäure-*tert.*-butylester: 0.20 g (0.009 Mol) Natrium wurden in 35 ccm *tert.*-Butanol durch Kochen aufgelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur setzte man eine Lösung von 9.87 g (0.0432 Mol) *N*-*p-tert.*-Butyl-benzoyl-imidazol in 35 ccm *tert.*-Butanol und 15 ccm Tetrahydrofuran zu, wobei sich unter schwacher Selbsterwärmung in geringer Menge eine gallertige Ausflockung bildete. Nach Stehenlassen über Nacht bei 33° wurden 150 ccm Wasser sowie die zur klaren Auflösung nötige Menge Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 4stdg. Rühren und gründlichem Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. wurde ausgeäthert; die äther. Auszüge wurden mit $2n$ Na_2CO_3 und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Destillation ergab ein farbloses Öl vom Sdp.₁₅ 152.5–153.5° und n_D^{20} 1.4904, das beim Abkühlen Kristalle vom Schmp. 30–32° lieferte. Unlöslich in Wasser, löslich in allen üblichen organischen Lösungsmitteln. Ausb. 7.58 g (75 % d. Th.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (234.3) Ber. C 76.88 H 9.46 Gef. C 76.99 H 9.61

Isobuttersäure-tert.-butylester: 0.23 g (0.01 Mol) Natrium wurden durch Kochen in 23 ccm *tert.*-Butanol gelöst. Die Lösung wurde auf ungefähr 40° abgekühlt und mit 18.76 g (0.136 Mol) *Isobuttersäure-imidazolid* vermischt. Aus der Lösung, die sich über Nacht rot gefärbt hatte, wurde das überschüssige *tert.*-Butanol über eine Kolonne abdestilliert, wobei das Destillat im Gegensatz zu reinem *tert.*-Butanol mit Wasser nicht mehr völlig mischbar war. Der Rückstand wurde mit Wasser geschüttelt und ausgeäthert. Die äther. Auszüge wurden neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers über eine Kolonne blieben 15.4 g (78 % d. Th.) eines farblosen Öls zurück. Die Destillation ergab 13.6 g (70 % d. Th.) gaschromatographisch reinen Ester vom Sdp. 127–129° und n_D^{20} 1.3928.

Trimethyllessigsäure-tert.-butylester: 0.30 g (0.013 Mol) Natrium wurden durch Kochen in 30 ccm absol. *tert.*-Butanol gelöst. Nach Zusatz von 25 ccm Tetrahydrofuran wurde nach Erkalten mit 8.7 g (0.057 Mol) *Trimethyllessigsäure-imidazolid* in 10 ccm Tetrahydrofuran vermischt. Die Mischung blieb klar und färbte sich über Nacht rot. Die Lösungsmittel wurden über eine Kolonne abdestilliert. Das Destillat war schon bald mit Wasser nicht mehr völlig mischbar; die gaschromatographische Prüfung zeigte, daß es bereits Trimethyllessigsäure-*tert.*-butylester enthielt. Der Destillationsrückstand wurde mit Wasser geschüttelt und ausgeäthert. Die äther. Auszüge wurden neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Hauptmenge des Äthers wurde ebenfalls über eine Kolonne abdestilliert. Es blieben 9.33 g eines klaren, farblosen Öls, dessen gaschromatographische Analyse einen Gehalt von 61.5 % Ester ergab. Die Ausbeute (ohne Berücksichtigung der Verluste durch die Destillation) betrug also 5.74 g (64 % d. Th.). Die Reindarstellung des Esters ist wegen seines außerordent-

lich hohen Dampfdruckes sehr verlustreich. Zweimalige Fraktionierung ergab eine kleine Menge des analysenreinen Esters vom Sdp. $\sim 125^\circ$ und n_D^{20} 1.3925.

Umsetzung von N-Acetyl-imidazol mit Natrium-tert.-butylat: 2.28 g (0.114 Mol) Natrium wurden in 184 ccm *tert.-Butanol* durch Kochen aufgelöst. Die auf 50° abgekühlte Lösung fügte man zu 12.54 g (0.114 Mol) *N-Acetyl-imidazol* in 140 ccm Tetrahydrofuran und 30 ccm *tert.-Butanol*. Innerhalb weniger Minuten bildete sich ein weißer Niederschlag, der nach 1 stdg. Rühren abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen wurde. Aus dem Filtrat konnte kein Essigsäure-*tert.-butylester* isoliert werden. Der Niederschlag bestand aus 7.0 g Natriumsalz; dies sind 130% d. Th., bezogen auf dehydracetsäures Natrium, bzw. 71%, bezogen auf das Natriumenolat des Acetessigsäure-imidazolids. Wie für das Natriumenolat des Acetessigsäure-imidazolids zu erwarten, enthielt das Salz Stickstoff, entwickelte beim Kochen mit Salzsäure CO_2 , gab mit FeCl_3 in Methanol eine rote Farbreaktion und entfärbte in *N,N*-Dimethyl-formamid bei Raumtemperatur Brom.

Zum *Nachweis der Dehydracetsäure* wurde in wäßriger Lösung unter Kühlung mit Eis/Kochsalz tropfenweise mit konz. Schwefelsäure angesäuert. Es bildete sich ein weißer, flockiger Niederschlag vom Schmp. $106-110^\circ$. Der Misch-Schmelzpunkt mit Dehydracetsäure war ohne Depression; die IR-Spektren stimmten überein. Ausbeute an Dehydracetsäure, bezogen auf *N-Acetyl-imidazol*, 30% d. Th. Nach Umkristallisation aus verd. Äthanol: Schmp. $108-110^\circ$. (Dehydracetsäure gibt mit FeCl_3 in Methanol nur eine schwache Orangefärbung, sie entwickelt mit Säuren kein CO_2 und entfärbt bei Raumtemperatur in *N,N*-Dimethyl-formamid kein Brom.)

Umsetzung von N-Propionyl-imidazol mit tert.-Butanol: 12.0 g (0.097 Mol) *N-Propionyl-imidazol* in 20 ccm Tetrahydrofuran wurden mit 16.5 g (0.22 Mol) *tert.-Butanol* vermischt, in welchem vorher 0.23 g (0.01 Mol) Natrium durch Kochen aufgelöst worden waren. Es bildete sich eine geringe Menge einer gallertigen Ausflockung. Das Gemisch blieb 40 Stdn. bei 33° stehen. Der Katalysator wurde mit 100 ccm 0.1*n* HCl neutralisiert, wobei sich zwei Phasen bildeten. Nach kurzem Schütteln wurde viermal mit Äther extrahiert. Die äther. Auszüge wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdestillieren der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 180° Badtemperatur konnte kein Propionsäure-*tert.-butylester* (Sdp. $118-118.5^\circ$) nachgewiesen werden. Es blieben 5.45 g (61% d. Th.) an rohem *2-Propionyl-propionsäure-tert.-butylester* zurück. Die Destillation ergab ein farblores Öl vom Sdp.₁₅ $92.5-94.5^\circ$ (Lit.²⁵⁾: $87-89^\circ$ und n_D^{25} 1.4224. Ausb. 4.13 g (46% d. Th.).



Der Ester färbt sich mit Eisen(III)-chlorid in Methanol tiefgrün. Das IR-Spektrum zeigt eine aufgespaltene Carbonyl-Valenzschwingung mit Maxima bei 1720 und 1744/cm. Beim Kochen mit etwas konz. Salzsäure in Äthanol entwickelte sich Kohlendioxyd, welches als BaCO_3 nachgewiesen wurde; aus der Lösung wurde ein orangefarbenes 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. $152.5-154.5^\circ$ erhalten. Ein aus Diäthylketon hergestelltes Hydrazon schmolz bei $155-156^\circ$; der Misch-Schmelzpunkt der beiden Substanzen war $153-154.5^\circ$. Die Ketonspaltung des entstandenen 2-Propionyl-propionsäure-*tert.-butylesters* liefert also Diäthylketon und Kohlendioxyd.

Kohlensäure-dibenzylester: Zu 12.73 g (0.079 Mol) *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol in 20 ccm Tetrahydrofuran wurden 16.22 g (2×0.075 Mol) *Benzylalkohol* in 80 ccm Tetrahydrofuran zugegeben, nachdem darin 0.15 g (0.006 Mol) Natrium gelöst worden waren. Die Mischung erwärmte sich stark und trübte sich etwas. Nach $2\frac{1}{2}$ stdg. Rühren und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. kristallisierte der Rückstand im Eisschrank. Er wurde mit Wasser gründlich

²⁵⁾ M. HAMELL und R. LEVINE, J. org. Chemistry 15, 162 [1950].

gewaschen, bis das Filtrat klar war, und scharf über P_2O_5 getrocknet: 15.9 g (87% d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 29–29.5° und n_D^{20} 1.5451.

Imidazol-N-carbonsäure-tert.-butylester^{*)}: Die Lösung von 0.29 g (0.012 Mol) Natrium in 28 ccm (0.30 Mol) *tert.-Butanol* und 10 ccm Tetrahydrofuran gab man während 2 Stdn. tropfenweise zu 21.18 g (0.13 Mol) *N.N'-Carbonyl-di-imidazol* in 200 ccm Tetrahydrofuran, wobei eine Trübung auftrat. Die Mischung blieb über Nacht stehen, wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser versetzt. Das abgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Äthers i. Vak. blieben 15 g (68% d. Th.) an fast reinem Ester vom Schmp. 44.5–47° übrig. Umkristallisation aus Petroläther lieferte 10.03 g (47% d. Th.) harte Kristalle vom Schmp. 45–47.5°.

$C_8H_{12}N_2O_2$ (168.2) Ber. C 57.12 H 7.19 N 16.66 Gef. C 56.89 H 7.24 N 16.60

Der Ester riecht obstartig und ist unlöslich in Wasser, umkristallisierbar aus Petroläther und löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

Thermische Zersetzung: Der Imidazol-N-carbonsäure-tert.-butylester zersetzte sich bei 160 bis 170° unter Entwicklung von Gasen, welche Bromwasser entfärbten und aus Barytlauge $BaCO_3$ ausfällten. Der krist. Rückstand der Pyrolyse unterschied sich von der Ausgangssubstanz durch seine Schwerlöslichkeit in kaltem Benzol und durch seine Löslichkeit in Wasser. Er wurde aus Benzol umkristallisiert; sein Misch-Schmelzpunkt mit Imidazol war ohne Depression.

Kohlensäure-di-tert.-butylester: 0.17 g (0.0075 Mol) Natrium wurden in 19 ccm *tert.-Butanol* durch Kochen gelöst. Die auf 50° abgekühlte Lösung wurde zu 8.60 g (0.053 Mol) *N.N'-Carbonyl-di-imidazol*, aufgeschlämmt in 22 ccm Tetrahydrofuran, zugegeben. Die Mischung blieb über Nacht stehen und wurde dann 6 Stdn. in Rückfluß gekocht, wobei sich eine geringe Menge eines flockigen Niederschlages bildete. Die Lösungsmittel wurden über eine Kolonne abdestilliert. Gegen Schluß der Destillation mischte sich das Destillat nicht mehr völlig mit Wasser. Der Destillationsrückstand ergab mit Wasser im Kühlschrank 4.65 g (50% d. Th.) farblosen Ester vom Schmp. 33–40°. Nach Umkristallisation aus Äthanol/Wasser blieben 3.95 g (43% d. Th.) Produkt vom Schmp. 38.5–40.5° (Lit.¹⁴): 39.5–40.5°. Der sehr flüchtige Ester riecht campherähnlich.

$C_9H_{18}O_3$ (174.2) Ber. C 62.04 H 10.41 Gef. C 61.92 H 10.60

Kohlensäure-äthylester-tert.-butylester: 0.10 g (0.004 Mol) Natrium wurden in 2.4 ccm Äthanol gelöst und zu 6.8 g (0.040 Mol) *Imidazol-N-carbonsäure-tert.-butylester* in 0.8 ccm Äthanol (zusammen 0.05 Mol) zugesetzt. Die Mischung erwärmte sich sehr stark; es fiel eine geringe Menge Niederschlag aus. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wurde der Reaktionsansatz mit Wasser behandelt und ausgeäthert. Man wusch den ätherischen Auszug mit Wasser und trocknete ihn über Natriumsulfat. Der Äther wurde abdestilliert, wobei 4.5 g (76% d. Th.) an farblosem *Kohlensäure-äthylester-tert.-butylester* mit n_D^{20} 1.3944 zurückblieben. Durch Destillation wurden 3.4 g (58% d. Th.) an reinem Ester gewonnen: Sdp. 139 bis 141°; n_D^{20} 1.3947 (Lit.²⁶): Sdp.₁₋₂ 23.8–24.4°; n_D^{20} 1.3947.

Imidazol-N-carbonsäure-äthylester: Zu 11.02 g (0.068 Mol) *N.N'-Carbonyl-di-imidazol* in 170 ccm Tetrahydrofuran ließ man 3.13 g (0.068 Mol) Äthanol langsam zutropfen und erwärmte 90 Min. auf 50°. Der nach Entfernung des Lösungsmittels verbliebene, orangefarbene Rückstand wurde mit 200 ccm trockenem Tetrachlorkohlenstoff 45 Min. bei Raumtemperatur

^{*)} *Ann. b. d. Korr.* (17. 2. 1962): Diese Verbindung wurde inzwischen von W. KLEE und M. BRENNER (Helv. chim. Acta 44, 2151 [1961]) ebenfalls aus *N.N'-Carbonyl-di-imidazol* und *tert.-Butanol* hergestellt und zur *tert.-Butylcarboxylierung* von Aminogruppen benutzt.

²⁶⁾ M. H. PALOMAA, E. J. SALMI und K. SUOJA, Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 313 [1939].

stehengelassen, filtriert, die CCl_4 -Lösung i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und destilliert: Ausb. 6.8 g (71% d. Th.) *Imidazol-N-carbonsäure-äthylester* vom Sdp.₁₆₋₁₇ 105–107°, n_D^{25} 1.4760. Ein aus Imidazol und Chlorameisensäure-äthylester hergestelltes Vergleichspräparat¹⁰⁾ ergab Sdp.₁₅ 101.5–104.5°, n_D^{25} 1.4763.

Imidazol-N-carbonsäure-benzylester: Zu 19.7 g (0.121 Mol) *N,N'-Carbonyl-diimidazol* in 200 ccm Tetrahydrofuran ließ man 12.50 g (0.116 Mol) *Benzylalkohol*, in welchem 0.40 g (0.02 Mol) Natrium gelöst waren, langsam zutropfen und dampfte das Lösungsmittel nach 1 stdg. Rühren bei 30° i. Vak. ab. Den orangegelben, teilweise kristallinen Rückstand setzte man einige Zeit bei 20–30° dem Hochvakuum aus, gab 30 ccm trockenes CCl_4 zu und saugte den entstandenen Brei scharf ab. Aus dem Filtrat wurde das CCl_4 auf dieselbe Weise wie das Tetrahydrofuran entfernt. Rohausb. 18.5 g eines rötlichen Öls (79% d. Th.), n_D^{25} 1.5476.

Thermische Zersetzung: Beim Versuch, 6.28 g rohen *Imidazol-N-carbonsäure-benzylester* i. Hochvak. zu destillieren, entwichen bei einer Badtemperatur von ungefähr 110° Dämpfe. Erst bei höherer Temperatur ging ein Destillat vom Sdp.₁ 116–118° über, welches teilweise im Kühler erstarrte. Ausb. 4.21 g (67% d. Th.) an *N-Benzylimidazol*, bezogen auf rohes Ausgangsprodukt. Schmp. 70–72° (aus Petroläther). Der Misch-Schmelzpunkt mit *N-Benzylimidazol*, hergestellt aus Imidazol und Benzylchlorid, war ohne Depression.

Umsetzung von Imidazol mit Chlorameisensäure-benzylester: 10.45 g (0.061 Mol) Chlorameisensäure-benzylester und 8.34 g (2×0.061 Mol) Imidazol wurden unter Rühren 30 Min. auf 100° erwärmt und mit 200 ccm Dioxan versetzt, worauf sich ein gelbliches Öl ausschied, welches bald kristallisierte. Nach Abfiltrieren der Kristalle und Abdestillieren des Dioxans i. Vak. blieben 7.0 g (72% d. Th.) *N-Benzylimidazol* vom Schmp. 66–69° übrig; Misch-Schmp. 68–70°.

Kohlensäure-äthylester-benzylester

a) aus *Imidazol-N-carbonsäure-benzylester* und *Äthanol*: 11.33 g (0.056 Mol) des rohen *Imidazol-N-carbonsäure-benzylesters* wurden mit 4.0 ccm (0.067 Mol) Äthanol 2 Stdn. auf 40–50° erwärmt und über Nacht stehengelassen. Man setzte 50 ccm Wasser zu, ätherte nach 2 Stdn. aus, wusch den äther. Auszug mit Wasser und trocknete ihn über Natriumsulfat. Nach Entfernung des Äthers i. Vak. verblieben 7.50 g Öl, dessen Destillation zwei Fraktionen ergab: 1. Frakt. Sdp._{0.1} 66–71°; n_D^{20} 1.4920: *Kohlensäure-äthylester-benzylester*, Ausb. 5.96 g (59% d. Th.); 2. Frakt. Sdp._{0.2} um 120°: *N-Benzylimidazol*, das beim Impfen kristallisierte. Schmp. und Misch-Schmp. 69.5–72° (aus Petroläther). Ausb. 0.66 g (13% d. Th.); beide Ausbeuteangaben beziehen sich auf den rohen *Imidazol-N-carbonsäure-benzylester*.

b) aus *Imidazol-N-carbonsäure-äthylester* und *Benzylalkohol ohne Katalysator*: 21.85 g (0.156 Mol) *Imidazol-N-carbonsäure-äthylester* und 16.84 g (0.156 Mol) *Benzylalkohol* wurden mit 20 ccm Tetrahydrofuran 3 Stdn. auf 80° erwärmt und über Nacht stehengelassen. Die Aufarbeitung, wie unter a) beschrieben, ergab 23.8 g Öl. Nach zweimaliger Destillation über eine Kolonne wurden neben nicht umgesetztem *Benzylalkohol* 13.9 g (50% d. Th.) *Kohlensäure-äthylester-benzylester* vom Sdp.₁₅ 126–130°, n_D^{20} 1.4913, isoliert.

c) aus *Imidazol-N-carbonsäure-äthylester* und *Benzylalkohol mit Natriumbenzylat als Katalysator*: 0.58 g (0.025 Mol) Natrium wurden in 13.50 g (0.125 Mol) *Benzylalkohol* und 20 ccm Tetrahydrofuran gelöst und zu 19.45 g (0.139 Mol) *Imidazol-N-carbonsäure-äthylester* gegeben. Die Mischung erwärmte sich stark. Nachdem sie über Nacht gestanden hatte, ergab ihre Aufarbeitung 18.74 g Öl, dessen Destillation über eine Kolonne zwei Fraktionen lieferte: 1. Frakt. Sdp.₁₅ 129–133°; n_D^{20} 1.4919: *Kohlensäure-äthylester-benzylester*, Ausb. 9.1 g (41% d. Th.). 2. Frakt. Sdp.₁₅ 205–207°; Schmp. 21–23°: *Kohlensäure-dibenzylester*. Die Mischung mit einer bei 29° schmelzenden Vergleichssubstanz schmolz bei 23–25°. Ausb. 5.7 g (38% d. Th.).