

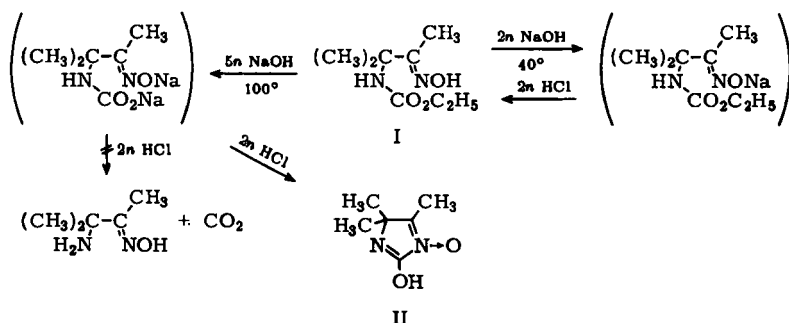
ALFRED DORNOW und HANS-HEINRICH MARQUARDT

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXVI¹⁾Über die Verwendung von α -Amino-oximen zur Darstellung von Imidazol-3-oxiden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover
(Eingegangen am 29. Februar 1964)

α -Amino-oxime reagieren mit Chlorameisensäureester und Thiokohlensäure-*O*-äthylester-chlorid an der Aminogruppe zu den entsprechenden Urethanen bzw. Thiourethanen. Die nach alkalischer Verseifung der Estergruppe freigesetzten Carbamidsäuren spalten nicht unter Rückbildung des α -Amino-oxims CO_2 bzw. COS ab, sondern ergeben unter Ringschluß Imidazol-3-oxide.

Bei Untersuchungen über die Struktur einer von uns erhaltenen Verbindung bemühten wir uns um die Darstellung von Imidazol-3-oxiden. Dabei gingen wir von α -Amino-oximen aus und benutzten zunächst das von O. WALLACH²⁾ beschriebene 2-Amino-3-oximino-2-methyl-butan, das wir mit Chlorameisensäureester zum 2-Äthoxycarbonylamino-3-oximino-2-methyl-butan (I) umsetzten, woraus nach alkalischer Verseifung der Estergruppe und Freisetzen der Carbamidsäure das 2-Hydroxy-4.5.5-trimethyl-imidazol-3-oxid (II) erhalten wurde:



I löst sich in verdünnter NaOH und wird nach Neutralisieren der Lösung unverändert zurückerhalten, ein Beweis, daß nicht die Oximino-, sondern die Aminogruppe äthoxycarbonyliert worden ist.

Für analoge Umsetzungen benötigten wir das bisher nicht bekannte 1-Amino-2-oximino-1-phenyl-propan (IV). Wir stellten es aus dem durch katalytische Hydrierung von 2-Oxo-1-oximino-1-phenyl-propan³⁾ gewonnenen 1-Amino-2-oxo-1-phenyl-propan-hydrochlorid (III) durch Umsetzung mit $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ in acetatgepufferter

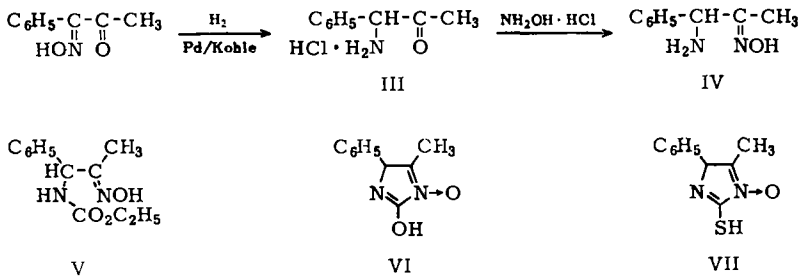
¹⁾ XXV. Mittel.: A. DORNOW, H.-H. MARQUARDT und H. PAUCKSCH, Chem. Ber. 97, 2165 [1964], vorstehend.

²⁾ Liebigs Ann. Chem. 262, 328 [1891].

³⁾ A. KOLB, Liebigs Ann. Chem. 291, 280 [1896].

Lösung her. Das erhaltene Acetat gab mit Natriumcarbonatlösung das freie α -Amino-oxim (IV). (Die Reduktion des Oximino-ketons mit Zinn(II)-chlorid ist umständlicher und gibt schlechtere Ausbeuten.)

IV wurde mit Chlorameisensäureester zum Urethan V umgesetzt, das nach alkalischer Verseifung das 2-Hydroxy-4-methyl-5-phenyl-imidazol-3-oxid (VI) lieferte.



VI konnte mit Zink in verd. Essigsäure zum bekannten⁴⁾ 2-Hydroxy-4-methyl-5-phenyl-imidazol reduziert werden.

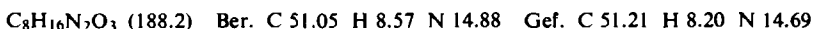
Aus IV erhielten wir mit Thiokohlensäure-*O*-äthylester-chlorid das von uns gesuchte¹⁾ 2-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-imidazol-3-oxid (VII). Das vorher erhaltene Thiourethan konnte nicht kristallin erhalten werden und wurde daher nicht analysiert.

Die Möglichkeit, daß die hier aufgeführten Ringschlüsse zu sauerstoffhaltigen Sechseringen führen können, ist, wie aus der XXV. Mitteilung hervorgeht, nicht mit Sicherheit auszuschließen.

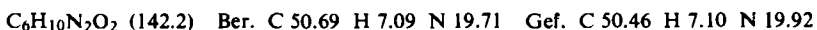
Wir danken dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Äthoxycarbonylamino-3-oximino-2-methyl-butan (I): 1.1 g (10 mMol) *2-Amino-3-oximino-2-methyl-butan*²⁾ werden in 80 ccm Benzol gelöst. Unter Rühren wird bei Raumtemperatur langsam eine Lösung von 0.5 g (5 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* in 20 ccm Benzol eingetropfelt. Das Hydrochlorid des Ausgangsmaterials wird abgesaugt und mit 10 ccm Benzol gewaschen. Aus den vereinigten Filtraten wird das Benzol abdestilliert und der Rückstand aus Petroläther/Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.8 g (85% d. Th.), Schmp. 119° (Petroläther/Benzol).



2-Hydroxy-4.5.5-trimethyl-imidazol-3-oxid (II): 0.80 g (4.2 mMol) *I* werden in 10 ccm 5*n* NaOH eingetragen und die Lösung bis zum beginnenden Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 10 ccm Wasser verdünnt, mit 2*n* HCl neutralisiert, die Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 40 ccm Methanol zum Sieden erhitzt und das Kochsalz abfiltriert. Aus dem Filtrat destilliert man das Methanol ab und kristallisiert den Rückstand aus heißem Wasser um. Die eingeengte Mutterlauge scheidet nach einigen Tagen weitere Substanz mit dem gleichen Schmp. ab. Ausb. 0.5 g (83% d. Th.), Schmp. 230° (Wasser).



1-Amino-2-oxo-1-phenyl-propan-hydrochlorid (III): Herstellung des Katalysators: 0.15 g PdCl₂ werden in 2 ccm 6*n* HCl gelöst und zu einer Suspension von 3.0 g Aktivkohle in 50 ccm

⁴⁾ L. BEHR-BREGOWSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 1522 [1897].

Wasser gefügt. Das Gemisch wird bis zur Sättigung in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Der Katalysator nach dem Absaugen je 2 mal mit Wasser und Methanol gewaschen und unter Methanol aufbewahrt. 8.2 g (50 mMol) *2-Oxo-1-oximino-1-phenyl-propan*³⁾ werden in 80 ccm absol. Methanol gelöst und nach Zugabe von 15 ccm 10*n* methanol. *HCl* (0.15 Mol) wird mit 1.5 g Katalysator bei Raumtemperatur hydriert. Mit frischem Katalysator erfolgt die *Wasserstoff*-Aufnahme sehr rasch und hört nach Aufnahme von 0.1 Mol plötzlich auf. Der Katalysator wird abgesaugt und 2 mal mit je 20 ccm Methanol heiß extrahiert; er kann erneut verwendet werden, ist aber weniger wirksam.

Das mit den Waschlösungen vereinigte Filtrat wird i. Vak. weitgehend eingeeengt. Die ausgefallenen Kristalle werden nach Absaugen einmal mit wenig eiskaltem Methanol und 2 mal mit Äther gewaschen. Ausb. 8.5 g (92% d. Th.), Schmp. 201° (Zers.). Das Vergleichspräparat³⁾ schmilzt bei 199°, Misch-Schmp. 199°.

1-Amino-2-oximino-1-phenyl-propan (IV): In 50 ccm Wasser werden 7.0 g (100 mMol) *NH₂OH · HCl* und 9.3 g (50 mMol) *III* gelöst. Dann wird schnell eine auf 100° erhitzte Lösung von 16.5 g (200 mMol) wasserfreiem Natriumacetat in 40 ccm Wasser unter Rühren zugegeben. Am folgenden Tage werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und auf Ton getrocknet. Man erhält 10.1 g (90% d. Th.) *1-Amino-2-oximino-1-phenyl-propan-acetat*. Rohschmp. 164°; aus Isopropylalkohol Schmp. 167°.

10.1 g (50.0 mMol) des rohen Acetats werden unter Erwärmen in 80 ccm Wasser gelöst. Nach Zugabe von 1.3 g wasserfreiem Natriumcarbonat in 15 ccm Wasser wird 3 mal mit je 20 ccm Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über *Na₂SO₄* getrocknet, das Chloroform i. Vak. abdestilliert und der nach einiger Zeit erstarrte Rückstand aus Petroläther/Chloroform umkristallisiert. Ausb. 6.7 g (82% d. Th., bez. auf *III*), Schmp. 74° (Chloroform/Petroläther), 76° (Methanol).

$C_9H_{12}N_2O$ (164.2) Ber. C 65.83 H 7.37 N 17.06 Gef. C 66.38 H 7.12 N 17.25

1-Äthoxycarbonylamino-2-oximino-1-phenyl-propan (V): Zu 3.3 g (20 mMol) *IV* in 160 ccm Benzol wird eine Lösung von 1.1 g (10 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* in 20 ccm Benzol langsam unter Rühren gegeben. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei I. Aus Benzol/Petroläther Ausb. 1.9 g (80% d. Th.), Schmp. 138° (Benzol/Petroläther).

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236.3) Ber. C 61.00 H 6.83 N 11.86 Gef. C 61.03 H 6.60 N 12.07

2-Hydroxy-4-methyl-5-phenyl-imidazol-3-oxid (VI): 1.9 g (8.0 mMol) *V* werden mit 15 ccm 5*n* *NaOH* 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, dann mit 60 ccm Wasser versetzt und wieder bis zur Auflösung erhitzt. Die heiß filtrierte Lösung wird nach dem Abkühlen mit 2*n* *HCl* schwach angesäuert, der ausgefallene Niederschlag mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (72% d. Th.), Schmp. 172° (Äthanol).

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 63.16 H 5.48 N 14.82

Reduktion von VI zum 2-Hydroxy-4-methyl-5-phenyl-imidazol: 0.60 g (3.1 mMol) *VI* werden in 30 g 80-proz. *Essigsäure* mit 4.0 g *Zinkstaub* 5 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Die heiß filtrierte Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 50 ccm Wasser zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Den Filtrückstand extrahiert man noch einmal mit 30 ccm siedendem Wasser. Die aus den vereinigten Filtraten abgetrennte Verbindung wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.4 g (74% d. Th.), Schmp. 285°. Schmp. des Vergleichspräparates⁴⁾ 286°; Misch-Schmp. 285°.

2-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-imidazol-3-oxid (VII): 3.28 g (20.0 mMol) *IV* werden in 180 ccm Benzol unter Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen wird eine Lösung von 1.24 g (10.0 mMol) *Thiokohlensäure-O-äthylester-chlorid*⁵⁾ in 30 ccm Benzol langsam unter Rühren

³⁾ H. RIVIER und J. SCHALCH, *Helv. chim. Acta* 6, 612 [1923].

eingetropt. Man rührt noch 1 Stde., saugt das ausgefallene Hydrochlorid (Schmp. 218°) ab und entfernt aus dem Filtrat das Benzol i. Vak. Es verbleibt ein zäher, gelber Rückstand, der mit 10 ccm 6*n* NaOH 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt wird. Dabei wird gelegentlich umgeschüttelt. Nach dem Abkühlen wird mit 20 ccm Wasser verdünnt, filtriert, das Filtrat mit 6*n* HCl schwach angesäuert, der Niederschlag nach dem Absaugen 2mal mit Wasser gewaschen; aus Methanol/Wasser orangefarbene Kristalle, gut löslich in Methanol, Äthanol und wäßr. Alkali. Ausb. 1.1 g (53% d. Th.), Schmp. 201° (Zers.).

C₁₀H₁₀N₂OS (206.3) Ber. C 58.22 H 4.87 N 13.58 Gef. C 58.32 H 4.92 N 13.69
