

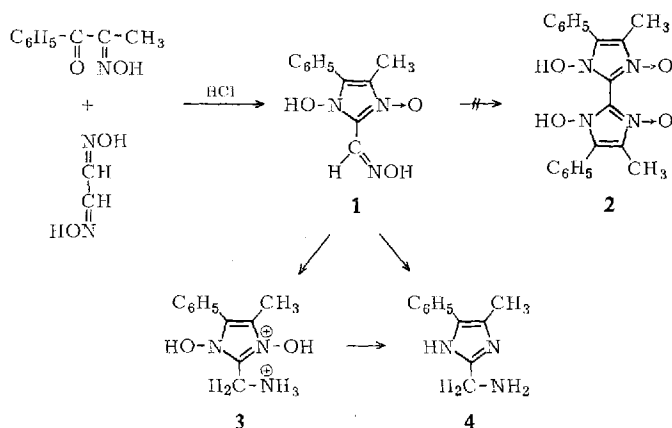
Hossein Towliati

## Notiz über die Synthese von Imidazolderivaten

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität (T. H.) Karlsruhe

(Eingegangen am 17. August 1970)

Isonitrosoketone lassen sich in alkoholischer Lösung in Gegenwart von konz. Salzsäure mit Aldoximen zu cyclischen Produkten umsetzen<sup>1,2)</sup>. Über einen Mechanismus dieser Reaktion vgl. l. c.<sup>3)</sup>. Mit Hilfe dieser Oximkondensation sollte nun versucht werden, Verbindungen mit zwei miteinander verknüpften Imidazolringen zu synthetisieren. Setzt man z. B. ein Mol Glyoxaldioxim mit 2 Mol Isonitrosopropiophenon um, so erwartet man nach folgendem Reaktionsschema das Biimidazolyl-Derivat **2**.



Trotz mannigfacher Änderungen der Versuchsbedingungen wurde bei der Aufarbeitung festgestellt, daß immer nur 1 Mol Isonitrosopropiophenon verbraucht worden war. Nach obiger Gleichung hat 1 Mol Glyoxaldioxim zu 1-Hydroxy-4-methyl-2-oximinomethyl-5-phenyl-imidazol-3-oxid (**1**) reagiert. Eine Erklärung für diesen nicht erwarteten Reaktionsverlauf gibt die Tatsache, daß Oxime, wie schon *Diels*<sup>4)</sup> zeigte, nur dann reagieren, wenn sie in der *syn*-Form vorliegen.

Man kann im vorliegenden Beispiel daher vielleicht annehmen, daß das Glyoxaldioxim unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen in einer *syn.anti*-Form vorliegt und sich nur der *syn*-Teil an der Kondensation beteiligt.

Neben der Analyse beweist die Hydrierung die Struktur der Verbindung **1**. In Äthanol unter Zugabe von Ammoniak wurde mit Raney-Nickel unter Aufnahme von 4 Mol Wasserstoff ein Produkt erhalten, das nach der Analyse die Konstitution 4-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-imidazol (**4**) aufweist. Bei einer partiellen Hydrierung mit Palladium/A-Kohle in salzsaurer Lösung wurden nur 2 Mol Wasserstoff unter Bildung von **3** aufgenommen. **3** lieB

<sup>1)</sup> O. Diels und R. van der Leeden, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 3357 (1905).

<sup>2)</sup> S. Cusmano und V. Spiro, Gazz. chim. ital. **82**, 252 (1952).

<sup>3)</sup> H. Towliati und K. Bodendorf, Arch. Pharmaz. **298**, 293 (1965).

<sup>4)</sup> O. Diels und E. Sasse, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 4052 (1907).

sich in Gegenwart von Ammoniak mit Raney-Nickel unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff weiter zu **4** hydrieren. Die Versuche zeigen also, daß bei der Palladium-Hydrierung nur die Oximfunktion in der Seitenkette hydriert wird. Allgemein kann daraus geschlossen werden, daß bei der Hydrierung mit Palladium/A-Kohle bevorzugt die hydrierbaren funktionellen Gruppen in Seitenketten angegriffen werden, während eine Raney-Nickel-Hydrierung sämtliche funktionellen Gruppen im Molekül erfaßt.

### Beschreibung der Versuche

*1-Hydroxy-4-methyl-2-oxinomethyl-5-phenyl-imidazol-3-oxid (1)*: In eine Lösung von 4.9 g (0.03 Mol) *2-Oximino-1-phenyl-propanon-(1)* (Isonitrosopropiophenon) und 3.0 g *Glyoxaldioxim* in 30 ccm absol. Äthanol wurde bis zur Sättigung unter Eiskühlung trockener *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Es fallen nadelförmige Kristalle aus. Zur Vervollständigung der Reaktion läßt man zweckmäßig 24 Stdn. stehen, gibt danach Äther zu und saugt das *Hydrochlorid* der Verbindung ab. Dessen Lösung in heißem Äthanol wird unter Rühren mit Wasser versetzt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden aus heißem Äthanol unter Zugabe von verd. Salzsäure umkristallisiert. Schmp. 215° (Zers.). Ausb. 6.6 g (94%).

$C_{11}H_{11}N_3O_3$  (233.2) Ber. C 56.65 H 4.75 N 18.00 Gef. C 56.04 H 4.74 N 17.55

*Hydrochlorid*: Schmp. 179° (Zers.).

*4-Methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-imidazol-dihydrochlorid (4·2HCl)*: Zur Suspension von 1.26 g (12 mMol) **1** in 20 ccm Äthanol wird konz. *Ammoniak* getropft, bis eine klare Lösung entsteht. Nach einigen Min. fallen weiße nadelförmige Kristalle aus, die nach Zugabe von *Raney-Nickel* hydriert werden. Die Kristalle gehen nach Aufnahme von ca. 400 ccm *Wasserstoff* in Lösung. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in absol. Äthanol gelöst. Bei Zugabe von ätherischer Salzsäure fällt das *Dihydrochlorid* aus und wird aus heißem Äthanol umkristallisiert. Schmp. 242–245°, Ausb. 1.1 g (85%).

$C_{11}H_{15}N_3Cl_2$  (260.2) Ber. C 50.78 H 5.82 N 16.15 Cl 27.25

Gef. C 50.71 H 5.64 N 16.91 Cl 27.31 (nach *Volhard*)

Das *Hydrochlorid* wird in Wasser mit *Ammoniak* alkalisiert. Zunächst scheiden sich Öltröpfchen ab, die danach durchkristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt und aus heißem Wasser umkristallisiert, Schmp. 50–51°. Die Base wurde in der Pistole bei 100°/0.2 Torr über Phosphorpentoxid bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, sie erlitt dabei einen Gewichtsverlust, der einem Mol Wasser entspricht. Die wasserfreie Substanz schmilzt bei 126°.

*1-Hydroxy-4-methyl-2-aminomethyl-5-phenyl-imidazol-3-oxid-dihydrochlorid (3)*: 1.0 g **1** in 20 ccm Äthanol werden mit 5 ccm konz. *Salzsäure* und *Palladium-A-Kohle* hydriert. Es werden 220 ccm (2 Mol) *Wasserstoff* aufgenommen. Nach Abfiltrieren werden das Lösungsmittel sowie die Salzsäure durch Destillation i. Vak. entfernt. Der Rückstand ist aus absol. Äthanol durch Zugabe von Essigester umkristallisierbar. Schmp. 194° (Zers.), Ausb. 1.1 g (88%).

$C_{11}H_{15}N_3O_2Cl_2$  (292.2) Ber. C 45.23 H 5.18 N 13.48 Cl 24.28

Gef. C 45.71 H 5.38 N 13.91 Cl 24.32 (nach *Volhard*)

1.0 g der Verbindung wird in Äthanol mit *Ammoniak* alkalisiert und mit *Raney-Nickel* hydriert. Nach Beendigung des Prozesses wird abfiltriert, abdestilliert und der Rückstand in absol. Äthanol gelöst. Bei Zugabe von ätherischer *Salzsäure* fallen Kristalle aus, die aus heißem Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 242°, Misch-Schmp. mit **4·2HCl** ohne Depression, Ausb. 0.70 g (79%).

[297/70]