

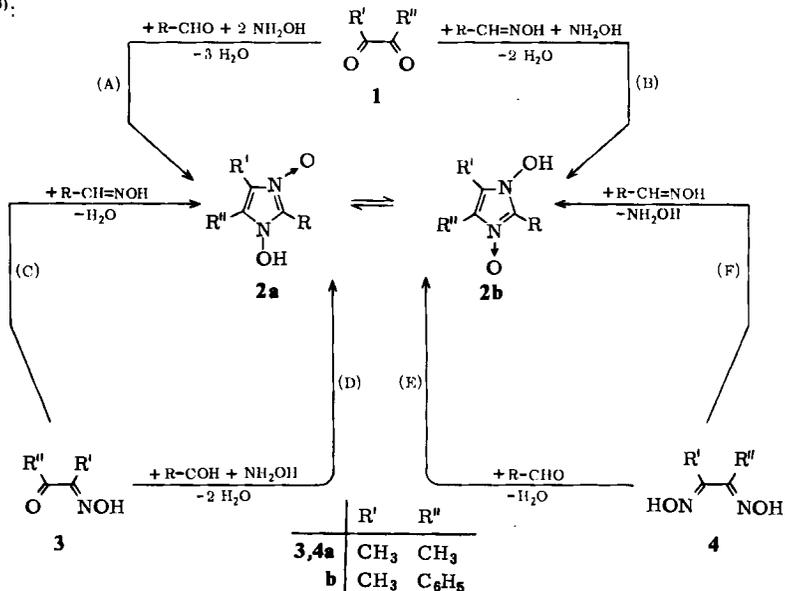
Notiz zur Synthese von Derivaten des 1-Hydroxyimidazol-3-oxids

Benno Krieg* und Wolfgang Wohlleben

Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin,
D-1000 Berlin 33, Thielallee 63–67

Eingegangen am 25. April 1975

Einige chemisch ähnliche Reaktionen ermöglichen den Zugang zu 1-Hydroxyimidazol-3-oxiden (2)^{1–15}:



- ¹⁾ Beecham Group Ltd. (Erf. P. R. Mamalis, E. A. S. D. La Croix und S. E. Mhasalker), D. O. S. 2254474 (17. Mai 1973) [C. A. 79, 42507 g (1973)].
- ²⁾ K. Akagane und G. G. Allan, Shikizai Kyokaishi 1973, 555 [C. A. 80, 28442 w (1974)].
- ³⁾ M. Ruccia und S. Cusmano, Atti Accad. Sci. Lett. Arti Palermo 20, 25 (1961) [C. A. 58, 4541 f (1963)].
- ⁴⁾ J. B. Wright, J. Org. Chem. 29, 1620 (1964).
- ⁵⁾ K. Bodendorf und H. Towliati, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 293 (1965).
- ⁶⁾ K. Völkamer, H. Baumgärtel und H. Zimmermann, Angew. Chem. 79, 941 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 6, 947 (1967).
- ⁷⁾ K. Völkamer und H. Zimmermann, Chem. Ber. 102, 4177 (1969).
- ⁸⁾ P. Franchetti, M. Grifantini, C. Lucarelli und M. L. Stein, Farmaco. Ed. Sci. 27, 46 (1972) [C. A. 76, 85750 m (1972)].
- ⁹⁾ W. E. Hahn, R. Bartnik und B. Wyrzykowska, Roczn. Chem. 48, 345 (1974) [C. A. 81, 49620 p (1974)].
- ¹⁰⁾ H. Ertl und G. Heubach, Liebigs Ann. Chem. 1974, 1399.
- ¹¹⁾ J. Beger, J. Prakt. Chem. 311, 746 (1969).
- ¹²⁾ G. La Parola, Gazz. Chim. Ital. 75, 216 (1945) [C. A. 41, 4146 c (1947)].
- ¹³⁾ P. Franchetti und M. Grifantini, J. Heterocycl. Chem. 7, 1295 (1970).
- ¹⁴⁾ K. Hayes, J. Heterocycl. Chem. 11, 615 (1974).
- ¹⁵⁾ K. Akagane und G. G. Allan, Chem. Ind. (London) 1974, 38.

Die Edukte kondensieren beim Zusammenschmelzen (Variante I), oder der Ringschluß erfolgt in alkoholischer Lösung durch sauer katalysierte Kondensation mit anschließender Ausfällung von **2** durch Neutralisation der Lösung (Variante II). Bedingt durch die zum Teil sehr schlechte Löslichkeit bereitet die Reinigung der anfallenden Rohprodukte oft erhebliche Schwierigkeiten. Wir konnten diese Schwierigkeiten beim Ringschluß im sauren Medium umgehen, indem wir die 2-Hydrochloride isolierten, reinigten und anschließend zur freien Base hydrolysierten (Variante III).

Dazu wird nach erfolgtem Ringschluß im sauren Medium durch weitere Zugabe von konzentrierter Salzsäure das Produkt als Hydrochlorid aus der Lösung ausgefällt und durch Behandeln mit Aceton gereinigt. Dann werden aus den Salzen im methanolisch-wäßrigen Medium die freien Basen durch Zugabe von verdünntem Ammoniumhydroxid gefällt. Um eine Auflösung der Derivate von **2** als Salze oberhalb von pH 8 und unterhalb von pH 6 zu vermeiden, empfiehlt sich die pH-metrische Kontrolle bei der Fällung.

Nach diesen Verfahren wurden von uns folgende Vertreter dargestellt:

R		Synthese-weg		Synthese-weg
C ₃ H ₇	5a ^{a)}	C I	6a	D III
C ₄ H ₉	5b ^{a)}	C I	6b	D III
C ₆ H ₄ - Cl-(<i>o</i>)	5c	D II	6c	D II
C ₆ H ₄ - Cl-(<i>m</i>)	5d	D II	6d	D III
C ₆ H ₄ - Cl-(<i>p</i>)	5e	D II	6e	D II
C ₆ H ₄ - OCH ₃ -(<i>p</i>)	5f ^{b)}	E II	6f	D III
C ₆ H ₄ - NO ₂ -(<i>p</i>)	5g	D III	6g	D II
C ₆ H ₄ - N(CH ₃) ₂ -(<i>p</i>)	5h	D II	6h	D III

^{a)} Während unserer Arbeiten wurde uns folgende Offenlegungsschrift bekannt: P. R. Mamalis, E. A. S. D. La Croix und E. S. Mhasalker, D. O. S. 2254474 (17. Mai 1973).

^{b)} G. La Parola, Gazz. Chim. Ital. **75**, 216 (1945).

Diese Arbeit wurde vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian XL 100 und A 60. — Die MS-Spektren (Varian CH 5 und 111) zeigten alle den erwarteten Molpeak. — Die Schmelzpunkte (Kofler-Heizmikroskop) sind nicht korrigiert.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für 5a, b nach Syntheseweg C I*⁴⁾: 10.11 g (0.1 mol) **3a** werden auf dem Wasserbad mit 0.1 mol Aldehydoxim solange erwärmt, bis eine homogene Lösung entsteht. Das Gemisch bleibt zwei Tage bei Raumtemp. stehen und wird dann 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das entstandene Öl mit 200 ml Äther versetzt, wobei das Rohprodukt ausfällt, das abgesaugt und aus Essigsäure umkristallisiert wird.

Es wurden dargestellt: 1-Hydroxy-4,5-dimethyl-2-propylimidazol-3-oxid (**5a**) und 2-Butyl-1-hydroxy-4,5-dimethylimidazol-3-oxid (**5b**).

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für 5c – e, h und 6c, e, g nach Syntheseweg D II*¹¹⁾: 5.05 g (50 mmol) **3a** bzw. 8.16 g (50 mmol) **3b**, 3.47 g (50 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 50 mmol Aldehyd werden in 60 ml Methanol gelöst, mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt und kräftig geschüttelt. Das

Tab. 1. Reaktionsbedingungen, Ausbeuten und analytische Daten

Verb.	Keto- komponente	Eingesetzte Aldehyd- komponente	Syn- these- weg	Ausb. (%)	Schmp. (Zers.) (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	Cl	N	Analyse
5a	3a	Butyraldehydoxim ¹⁶⁾	CI	53	175 ^{a)}	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ (170.2)	Ber. 56.45 Gef. 56.53	8.29 8.39	—	—	16.46 16.22
5b	3a	Valeraldehydoxim ¹⁶⁾	CI	60	128 ^{b)}	C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ (184.2)	Ber. 58.67 Gef. 58.26	8.75 8.50	—	—	15.21 15.00
5c	3a	2-Chlorbenzaldehyd	D II	57	238	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ (238.7)	Ber. 55.36 Gef. 55.04	4.65 4.67	14.85 14.69	11.74 11.62	—
5d	3a	3-Chlorbenzaldehyd	D II	42	228	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ (238.7)	Ber. 55.36 Gef. 55.01	4.65 4.59	14.85 14.97	11.74 11.88	—
5e	3a	4-Chlorbenzaldehyd	D II	38	244	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ (238.7)	Ber. 55.36 Gef. 54.90	4.65 4.53	14.85 15.11	11.74 11.35	—
5f	4a	<i>p</i> -Anisaldehyd	E II	43	224 ^{c)}	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ (234.3)	Ber. 61.52 Gef. 61.41	6.02 6.00	—	—	11.96 11.83
5g	3a	4-Nitrobenzaldehyd	D III	65	257	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₄ (249.2)	Ber. 53.01 Gef. 52.71	4.45 4.46	—	—	16.86 16.68
5h	3a	4-Dimethylamino- benzaldehyd	D II	43	245	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ (247.3)	Ber. 63.14 Gef. 63.41	6.93 6.89	—	—	16.99 16.80

¹⁶⁾ H. Metzger in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. X/4, S. 57, Thieme, Stuttgart 1968.

Tab. 1 (Fortsetzung)

Verb.	Keto- komponente	Eingesetzte Aldehyd- komponente	Syn- these- weg	Ausb. (%)	Schmp. (Zers.) (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	Cl	N
6a	3b	Butyraldehyd	D III	54	178	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (232.3)	Ber. 67.22 Gef. 66.72	6.94 6.91	—	12.06 11.84
6b	3b	Valeraldehyd	D III	24	165	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ (246.3)	Ber. 68.27 Gef. 68.33	7.37 7.33	—	11.37 11.15
6c	3b	2-Chlorbenzaldehyd	D II	75	214	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (300.7)	Ber. 63.90 Gef. 63.65	4.36 4.48	11.79 12.07	9.31 9.47
6d	3b	3-Chlorbenzaldehyd	D III	37	139	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (300.7)	Ber. 63.90 Gef. 63.62	4.36 4.34	11.79 11.85	9.31 9.39
6e	3b	4-Chlorbenzaldehyd	D II	85	208	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (300.7)	Ber. 63.90 Gef. 64.19	4.36 4.51	11.79 11.98	9.31 9.39
6f	3b	<i>p</i> -Anisaldehyd	D III	57	150	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ (296.3)	Ber. 68.90 Gef. 68.93	5.44 5.56	—	9.45 9.46
6g	3b	4-Nitrobenzaldehyd	D II	70	230	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₄ (311.3)	Ber. 61.73 Gef. 61.57	4.21 4.27	—	13.50 13.46
6h	3b	4-Dimethylamino- benzaldehyd	D III	91	169	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ (309.4)	Ber. 69.88 Gef. 69.11	6.19 6.32	—	13.58 13.53

a) Lit. 1) 187 – 189 °C.

b) Lit. 1) 127 – 128 °C.

c) Lit. 1, 2) 214 °C (Zers.).

Tab. 2. ¹H-NMR-Daten von Verbindungen des Typs **2** gegen TMS intern; δ (ppm)^{a)}

Verb.	Lösungs- mittel ^{b)}	R	R' (3H)	R'' (5H)	OH ^{c)}
5a	I	t 1.00 (3H) m 1.60–1.97 (2H) t 2.96 (2H)		s 2.25	
5b	I	t 1.01 (3H) m 1.15–2.10 (4H) t 3.10 (2H)		s 2.31	
5c	III	m 7.16–7.41 (4H)		s 1.94	s 10.10
5d	I	m 7.56–7.94 (4H)		s 2.32	
5e	I	m 7.54–7.71 (2H) m 7.82–7.99 (2H)		s 2.36	
5f	III	s 3.80 (3H) m 6.72–6.89 (2H) m 7.63–7.80 (2H)		s 1.80	s 12.07
5g	I	m 8.10–8.28 (2H) m 8.34–8.52 (2H)		s 2.40	
5h	III	s 2.94 (6H) m 6.60–6.76 (2H) m 7.74–7.90 (2H)		s 1.81	
6a	I	t 1.07 (3H) m 1.68–2.10 (2H) t 3.08 (2H)	s 2.37	m 7.50–7.66	
6b	IV	t 0.96 (3H) m 1.20–1.57 (2H) m 1.59–2.00 (2H) t 2.97 (2H)	s 2.28	m 7.40–7.68	s 7.16
6c	I	m 7.82–7.94 (4H)	s 2.49	m 7.67–7.82	
6d	IV	m 7.30–7.50 (7H) m 7.84–8.04 (2H)	s 2.08	m 7.30–7.50	s 8.30 ^{d)}
6e	I	m 7.65–7.88 (7H) m 7.95–8.18 (2H)	s 2.43	m 7.65–7.88	
6f	II	s 3.40 (3H) m 6.37–6.53 (2H) m 7.56–7.72 (2H)	s 1.62	m 7.03–7.21	
6g	I	m 8.18–8.54 (4H)	s 2.46	m 7.48–7.76	
6h	I	s 3.36 (6H) m 7.92–8.06 (2H) m 8.16–8.30 (2H)	s 2.44	m 7.48–7.72	

^{a)} Die Kopplungskonstanten der Protonen der aliphatischen Substituenten haben die erwarteten Werte zwischen 7 und 9 Hz.

^{b)} Lösungsmittel: I CD₃OD/D₂SO₄; II CDCl₃; III CDCl₃/SO₂; IV [D₆]Aceton/SO₂.

^{c)} OH tauscht mit D₂O aus.

^{d)} breit.

Gemisch bleibt über Nacht stehen, dann wird 2 h unter Rückfluß gekocht und danach das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit verd. Ammoniumhydroxidlösung neutralisiert und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt.

Es wurden dargestellt: 2-(2-Chlorphenyl)- (**5c**), 2-(3-Chlorphenyl)- (**5d**), 2-(4-Chlorphenyl)-1-hydroxy-4,5-dimethylimidazol-3-oxid (**5e**), 2-(4-Dimethylaminophenyl)-1-hydroxy-4,5-dimethylimidazol-3-oxid (**5h**), 2-(2-Chlorphenyl)- (**6c**), 2-(4-Chlorphenyl)-1-hydroxy-4-methyl-5-phenylimidazol-3-oxid (**6e**) und 1-Hydroxy-4-methyl-2-(4-nitrophenyl)-5-phenylimidazol-3-oxid (**6g**).

Allgemeine Arbeitsvorschrift nach Syntheseweg E II¹²⁾: 11.61 g (0.1 mol) **4a** und 0.1 mol Aldehyd werden in 120 ml Methanol gelöst, mit 20 ml konz. Salzsäure versetzt und kräftig geschüttelt. Das Gemisch bleibt über Nacht stehen, dann wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende Öl wird mit 200 ml Wasser verdünnt und mit wäbr. Ammoniak neutralisiert. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt.

Es entsteht: *1-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-4,5-dimethylimidazol-3-oxid (5f)*.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für 5g, 6a, b, d, f, h nach Syntheseweg D III: 5.05 g (50 mmol) **3a** bzw. 8.16 g (50 mmol) **3b**, 3.47 g (50 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 50 mmol Aldehyd werden in 60 ml Methanol gelöst und mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach kräftigem Schütteln bleibt das Gemisch über Nacht stehen. Die Lösung wird dann mit weiteren 70 ml konz. Salzsäure versetzt. Das 2-Hydrochlorid wird nach einigen Stunden abgesaugt und getrocknet. Seine Reinigung erfolgt durch mehrmalige Extraktion mit Aceton in der Wärme.

Das Hydrochlorid wird in Methanol/Wasser (1 : 1) gelöst und unter langsamer Zugabe von verd. Ammoniumhydroxidlösung hydrolysiert. Im pH-Bereich 6 – 8 fällt die freie Base als voluminöser Niederschlag aus, der abgesaugt und getrocknet wird. Reste von Hydrochlorid werden durch Extraktion mit Methanol entfernt.

Es wurden dargestellt: *1-Hydroxy-4,5-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)imidazol-3-oxid (5g)*, *1-Hydroxy-4-methyl-5-phenyl-2-propylimidazol-3-oxid (6a)*, *2-Butyl-1-hydroxy-4-methyl-5-phenylimidazol-3-oxid (6b)*, *2-(3-Chlorphenyl)-1-hydroxy-4-methyl-5-phenylimidazol-3-oxid (6d)*, *1-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-5-phenylimidazol-3-oxid (6f)* und *2-(4-Dimethylaminophenyl)-1-hydroxy-4-methyl-5-phenylimidazol-3-oxid (6h)*.

[191/75]

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1975 – Printed in Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Hans Musso, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München. Verantwortlich für den Anzeigenteil: H. Both, Verlag Chemie, GmbH (Geschäftsführer Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), D-6940 Weinheim, Pappelallee 3, Postfach 1260/1280 – Telefon (06201)14031, Telex 465516 vchwh d. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind. – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – by photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. § 54 (2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG Wissenschaft GmbH, D-6000 Frankfurt/Main 1, Großer Hirschgraben 17/21, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. – Preis jährlich DM 540. – zuzügl. Versandgebühren; Einzelheft DM 58. – (In diesen Preisen sind 5.5% Mehrwertsteuer enthalten.) Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, 6 Frankfurt 90, Carl-Bosch-Haus, Varrentrappstraße 40–42, Postfach 900440, mitgeteilt. – Abbestellungen nur bis spätestens 8 Wochen vor Ablauf des Kalenderjahres, Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. – Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

In der Zeitschrift werden keine Rezensionen veröffentlicht; zur Besprechung eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Erscheint monatlich. – Druck: Werk- und Feindruckerei Dr. Alexander Krebs, Hemsbach/Bergstr.