

Zur katalytischen Hydrierung aromatisch substituierter Imidazole. I

Cyclohexyl- und Cyclohexyl-phenyl-imidazole

Von HERMANN SCHUBERT

Inhaltsübersicht

Es werden die Synthesen für Cyclohexyl-imidazole (Mono-, Di- und Tri-) sowie für alle Cyclohexyl-phenylderivate in den Stellungen 2,4(5); 4(5), 5(4) und 2, 4, 5 beschrieben. Die Kenntnis dieser Verbindungen ist zur Identifizierung partieller oder völliger Hydrierungsprodukte entsprechender Phenyl-imidazole notwendig.

Beim Studium über den Einfluß der Substituenten am Imidazol auf die Fähigkeit der Base zur Komplexbildung mit Hämin haben W. LANGENBECK und Mitarbeiter¹⁾ das 2-Cyclohexyl- und 4,5-Dicyclohexyl-imidazol dargestellt. Für den weiteren Ausbau dieser Stoffklasse erscheint zunächst der Weg sehr versprechend, die Cyclohexyl-imidazole unter Erhaltung des reduktionsbeständigen Imidazolringes durch katalytische Hydrierung der gut zugänglichen Phenylderivate zu gewinnen.

Daß hierbei mit Komplikationen zu rechnen ist, beweisen die 1928 von E. WASER und A. GRATSOS²⁾ unternommenen Hydrierungsversuche des Lophins. Unter den von ihnen gewählten Bedingungen — Platinschwarz und Eisessig — wurde der bis dahin allen Reduktionsmitteln widerstehende Imidazolring in der 4,5-Stellung anhydriert. Im Hydrierungsverlauf ist die Stufe der Aufnahme von 9 Molekeln Wasserstoff zur Absättigung der 3 Benzolkerne nicht abgefangen worden. An Hand des isolierten 2,4,5-Tricyclohexyl-4,5-dihydro-imidazols ist keine sichere Aussage über die Phase der Hydrierung zu machen, in der das Imidazolsystem selbst reduktiv angegriffen wird.

Wir haben mit Platinoxidkatalysator unter Variation der Versuchsbedingungen die Hydrierung der Phenyl-, Diphenyl-, Diphenyl-imidazole und des Lophins in Angriff genommen³⁾. Wir verfolgen damit zwei Ziele: die bequeme präparative Darstellung der Cyclohexyl-

¹⁾ W. LANGENBECK u. Mitarb., Liebigs Ann.Chem. **585**, 68 (1954).

²⁾ E. WASER u. A. GRATSOS, Helv. chim. Acta **11**, 944 (1928).

³⁾ Darüber soll in weiteren Mitteilungen berichtet werden.

imidazole und die Ermittlung der Voraussetzungen, die die Hydrierung des heterocyclischen Ringes eröffnen.

Wir berichten zunächst über die Synthesen aller Cyclohexyl- und Cyclohexyl-phenylderivate, die bei völliger oder partieller Hydrierung allein der aromatischen Substituenten zu erwarten sind.

Cyclohexyl-imidazole

Nach H. BREDERECK und G. THEILIG⁴⁾ ist das 4(5)-Cyclohexyl-imidazol aus dem ω -Brom(Chlor)-hexahydro-acetophenon⁵⁾ durch Erhitzen mit Formamid zugänglich. Die Base ist leichter löslich als das Phenylderivat und zeigt nur eine sehr geringe Kristallisationstendenz.

Um der Darstellung des Halogenketons durch eine ARNDT-EISSERT-Reaktion auszuweichen, wobei das Arbeiten mit der widerlich riechenden Cyclohexancarbonsäure unumgänglich ist, haben wir die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion nach C. D. NENITZESCU u. E. CIORANESCU⁶⁾ mit Cyclohexen und Chloracetyl-chlorid in Cyclohexan versucht. Man gewinnt hierbei in einem einzigen Schritte das Keton in 40proz. Ausbeute neben dem Hauptanteil höher siedender Produkte. Die Substanz erwies sich bei der Fraktionierung und Lagerung als beständig. Nur unreine Präparate erleiden schnelle Verfärbung.

Für die Darstellung des Isomeren der 2-Stellung ist das Verfahren von F. L. PYMAN und R. G. FARGHER⁷⁾ dem von WEIDENHAGEN⁸⁾, für das Glykolaldehyd als Komponente erforderlich ist, vorzuziehen.

Aus dem Dodekahydro-benzoin⁹⁾, das wir durch sorgsamere Reaktionsführung als feste Verbindung erhielten, bildet sich mit Formamid das 4,5-Dicyclohexyl-imidazol als ausgezeichnet kristallisierende Substanz in hohen Ausbeuten.

Zur Darstellung des 2,4(5)-Isomeren werden nach der Amidinmethode von KUNCKELL¹⁰⁾ viel höhere Ausbeuten erzielt als nach WEIDENHAGEN⁸⁾. Die Base kristallisiert aus Benzol oder Dioxan erst nach Tagen. Analysenreinheit war nur über eine Pikratreinigung zu erreichen.

Mit dem Verfahren von WEIDENHAGEN⁸⁾ hatten wir zur Darstellung des 2,4,5-Tricyclohexyl-imidazols keinen Erfolg^{*}). Die zum Teil schlechte Reaktionsbereitschaft aliphatischer Acyloine auch für Formalin als Aldehydkomponente ist bekannt¹¹⁾. Durch wesentlich längere Reak-

⁴⁾ H. BREDERECK u. G. THEILIG, Ber. dtsh. chem. Ges. **86**, 93 (1953).

⁵⁾ R. B. WAGNER u. J. A. MOORE, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2884 (1950).

⁶⁾ C. D. NENITZESCU u. E. CIORANESCU, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1820 (1936).

⁷⁾ F. L. PYMAN u. R. G. FARGHER, J. chem. Soc. London **115**, 227 (1919).

⁸⁾ R. WEIDENHAGEN u. R. HERRMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1953 (1935).

⁹⁾ S. DANILOW u. E. VENUS-DANILOW, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 2664 (1929).

¹⁰⁾ F. KUNCKELL, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 634 (1901).

^{*}) Ausbeuten <5% d. Th.

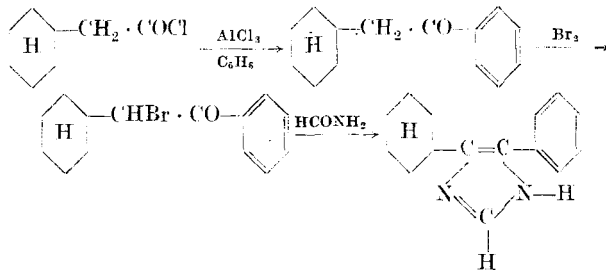
¹¹⁾ K. BERNHAUER u. R. HOFFMANN, J. prakt. Chem. **2**, 149, 322 (1937).

tionszeiten oder Zusatz von Natronlauge läßt sich der Ringschluß in mäßigen Ausbeuten unter Abscheidung eines meist harzdurchsetzten Cu-Salzes erzwingen. Für längere Reaktionszeiten ist der Hexahydrobenzaldehyd zu labil. Die Oxydation des Acyloins durch ammoniak. CuII-Lösung erfolgt nur schleppend⁹⁾. Wir setzten deshalb das aus Dodekahydro-benzoin und Thionylchlorid erhaltene rohe α -Chlorketon¹²⁾ mit Cyclohexylamidin in Chloroform um. Pikrat und Styphnat der reinen Verbindung kristallisieren schlecht. Beide Komplexverbindungen sind zum Zwecke der Abscheidung oder der Reinigung, da nur Öle entstehen, ungeeignet.

Cyclohexyl-phenyl-imidazole

Als Ausgangssubstanz für das 4(5)-Phenyl-5(4)-cyclohexyl-imidazol wählten wir das unsymm. Hexahydrobenzoin nach A. MCKENZIE und A. L. KELMAN¹³⁾.

Die Autoren beschreiben nur einen Kleinansatz. Auch unter Berücksichtigung der von P. RUGGLI und B. HEGEDÜS¹⁴⁾ für GRIGNARD-Reaktionen von Cyanhydrinen ausgearbeiteten besonderen Bedingungen lassen sich bei größeren Ansätzen lokale Überhitzungen kaum vermeiden, die eine thermische Dissoziation des Mandelsäurenitrils bedingen, so daß als Hauptprodukt Hexahydrobenzhydrol entsteht. Wir halten zur Darstellung größerer Mengen des Imidazols den folgenden Weg für aussichtsreicher:



Für die beiden anderen Isomeren, das 2-Phenyl-4(5)-cyclohexyl- und das 2-Cyclohexyl-4(5)-phenyl-imidazol ist die Amidinmethode das beste Darstellungsverfahren.

Die letztere der Basen, die wir nur durch Derivate mit Sicherheit zu charakterisieren vermochten, kristallisierte von allen versuchten Lösungsmitteln allein aus Dioxan sehr langsam als Hydrat mit unscharfem Schmelzpunkt. Nach der Regeneration aus dem Sulfat, Hydrochlorid oder Pikrat und der Vakuumtrocknung des Hydrats fielen bei Umkristallisationsversuchen aus absoluten Lösungsmitteln nur Öle an.

¹²⁾ An einer Destillationsprobe — Kp.₇ 141–143° — machten wir die gleichen Beobachtungen wie G. SCHRÖTER, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 2348, bei der Destillation des Chlor-desoxybenzoinis: die Verbindung ging fahlgrün über. Das Destillat erstarrte bei Tiefkühlung zu einem gelblichen Glas.

¹³⁾ A. MCKENZIE u. A. L. KELMAN, J. chem. Soc. London **1934**, 412.

¹⁴⁾ P. RUGGLI u. B. HEGEDÜS, Helv. chim. Acta **25**, 1299 (1942).

Die trisubstituierten Imidazole wurden bis auf das 2-Phenyl-4,5-dicyclohexyl-imidazol, das besser mit der Amidinmethode zu erhalten ist, nach WEIDENHAGEN⁸⁾ synthetisiert. Nach Zerlegung ihrer weißen Cu-Salze lassen sich die Basen bereits aus dem H₂S-Filtrat in hoher Reinheit isolieren. Von diesen bilden alle, die 2 Cyclohexylreste am Imidazolring tragen, sehr schlecht kristallisierende Pikrate.

Wir haben am 2-Phenyl-4(5)-cyclohexyl-imidazol mit je einem Vertreter der von P. B. HAINES und E. C. WAGNER¹⁵⁾ zusammengestellten 4 Lösungsmittelgruppen untersucht, ob auch an diesem Imidazol verschieden schmelzende „Formen“ wie beim 2,4(5)-Diphenyl-imidazol auftreten, die bei letzterem als unterschiedlich aggregiert erkannt sind und sich bei der nötigen Zeit zur Gleichgewichtseinstellung im betreffenden Lösungsmittel beliebig ineinander umwandeln lassen. Aus Benzol, Dioxan, Pyridin und Chlorbenzol hat die Base stets den gleichen Schmp. 181°.

Mischschmelzpunkte der Isomeren

4(5)-Cyclohexyl + 2-Cyclohexyl: 84°.

2,4(5)-Dicyclohexyl + 4,5-Dicyclohexyl: 154°.

2-Phenyl-4(5)-cyclohexyl + 4(5)-Phenyl-5(4)-cyclohexyl: 155°.

2-Cyclohexyl-4,5-diphenyl + 2,4(5)-Diphenyl-5(4)-cyclohexyl: 216°.

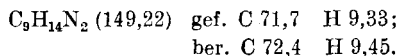
2-Phenyl-4,5-dicyclohexyl + 2,4(5)-Dicyclohexyl-5(4)-phenyl: 182°.

Beschreibung der Versuche¹⁶⁾

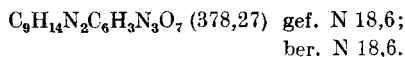
ω -Chlorhexahydroacetophenon(I): 66,5 g (0,66 Mol) Chloracetylchlorid, 55 g Cyclohexen und 300 cm³ Cyclohexan werden auf -25° abgekühlt. Unter starkem Rühren werden bei -20° 140 g AlCl₃ eingetragen. Es entsteht eine dicke, gelbrote Masse. Man läßt die Temperatur auf +15° ansteigen und erhitzt von da an im Wasserbad auf 60°. Bei +20° setzt stürmische HCl-Entwicklung ein. Nach 4 Stunden wird mit verdünnter HCl zersetzt und wie üblich mit Äther aufgearbeitet. Es wird im Vakuum fraktioniert. Kp.₂ 54–58°, Ausbeute 44 g (41% d. Th.).

4(5)-Cyclohexyl-imidazol: a) 16 g (0,1 Mol) I oder 20,5 g (0,1 Mol) ω -Bromhexahydroacetophenon(II) werden in 150 cm³ Methanol mit 15 g K-Acetat 2 Stunden im Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom KCl bzw. KBr abfiltriert und ohne Isolierung des Karbinolacetates nach WEIDENHAGEN⁸⁾ weitergearbeitet. Ausbeute 5 g Rohbase (33% d. Th.) als zähes, gelbes Öl. Reinigung durch Kochen mit A-Kohle in Wasser. Nach 24 Stunden kristallisieren große Tafeln. Aus Petroläther (40–60°) Schmp. 98–99°.

b) 8 g I werden nach BREDERECK⁴⁾ in 50 cm³ Formamid 2 Stunden im Rückfluß erhitzt. Ausbeute 4 g Rohbase (53% d. Th.). Reinigung wie oben. Schmp. 98–99°.



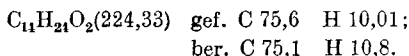
Pikrat aus verd. Alkohol goldgelbe Nadeln vom Schmp. 157–158°.



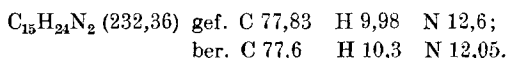
¹⁵⁾ P. B. HAINES u. E. C. WAGNER, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2793 (1949).

¹⁶⁾ Alle Schmp. korr.

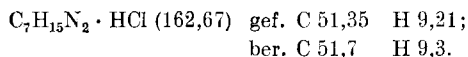
Dodekahydrobenzoin(III): 23 g Na-Sand und 150 cm³ abs. Äther werden vorgelegt. 71 g (0,5 Mol) Cyclohexancarbonsäure-methylester, gelöst in 250 cm³ abs. Äther, werden unter starkem Rühren so zugetropft, daß gefinder Rückfluß aufrecht erhalten wird. Bei Zimmertemperatur wird anschließend noch 4 Stunden gerührt. Die breiige, schwach gelbgefärbte Reaktionsmischung wird in 1 Liter Wasser eingetragen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird im Vakuum auf 120–140° für 20 Minuten erhitzt. Angeimpft kristallisiert das dicke, gelbe Öl nach einem Tage durch. Es wird mit eiskaltem Petroläther gewaschen. Ausbeute 32 g weiße Nadeln (58% d. Th.). Schmp. 44–45°.



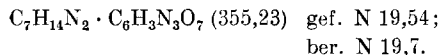
4,5-Dicyclohexyl-imidazol: 22,4 g (0,1 Mol) III werden nach BREDERECK⁴⁾ mit 100 cm³ Formamid umgesetzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Formiat. Man löst in 300 cm³ siedendem Wasser und fällt mit NH₃ die freie Base. Ausbeute 18,5 g (80% d. Th.). Aus Chlorbenzol lange Nadeln vom Schmp. 254–255°.



Hexahydrobenzamidin-hydrochlorid (IV): Dargestellt aus Cyclohexylnitril in Analogie zum Benzamidin-hydrochlorid, Ausbeute 60% d. Th. Nach Vakuumtrocknung Schmp. 184–185°.

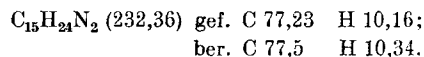


Pikrat aus verd. Alkohol goldgelbe Nadeln vom Schmp. 236–238°.

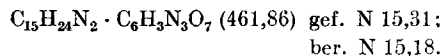


2,4(5)-Dicyclohexyl-imidazol: a) 10,3 g (0,05 Mol) II werden im 80 cm³ Methanol mit 8 g K-Acetat 2 Stunden im Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom KBr abfiltriert und mit 6 g Hexahydrobenzaldehyd nach WEIDENHAGEN⁸⁾ umgesetzt. Während des Erhitzens werden 1,5 g NaOH (in 10 cm³ Wasser) zugetropft. Ausbeute 6,5 g sandfarbenes Cu-Salz (43% d. Th.). Reinigung über das Pikrat. Aus Dioxan Nadeln vom Schmp. 163–164°.

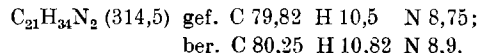
b) 10,3 g (0,05 Mol) II werden mit 22 g IV nach KUNCKELL¹⁰⁾ umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung bleibt ein gelbliches Harz zurück, aus dessen alkoholischer Lösung mit 12 g Pikrinsäure 18 g Pikrat (78% d. Th.) vom Schmp. 163–166° gefällt werden.



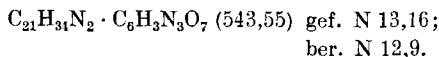
Pikrat aus Alkohol goldgelbe Säulen vom Schmp. 167–168°.



2,4,5-Tricyclohexyl-imidazol: 11,3 g (0,05 Mol) III werden mit 6 g Thionylchlorid auf dem Wasserbade eine Stunde erwärmt, mit 50 cm³ Äther aufgenommen und mit Na-Carbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird im Vakuum eingedampft und dann das zurückbleibende gelbliche Öl mit 22 g IV nach KUNCKELL¹⁰⁾ umgesetzt. Der nach der Aufarbeitung erhaltene gelbe, zähe Gummi wird mit 30 cm³ Dioxan behandelt. Dabei scheiden sich gelbweiße Kristalle ab. Ausbeute 3,5 g (28% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Dioxan und Vakuumsublimation Schmp. 215–216°.



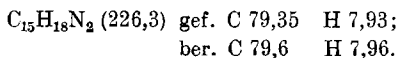
Pikrat aus Alkohol nach 3 Tagen hellgelbe Tafeln vom Schmp. 162–164°.



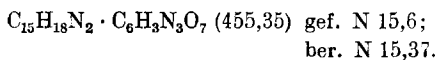
2-Phenyl-4(5)-cyclohexyl-imidazol: a) 41 g (0,2 Mol) II werden in 150 cm³ Methanol mit 32 g K-Acetat 2 Stunden im Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen wird vom ausgeschiedenen KBr abfiltriert und mit 25 g Benzaldehyd nach WEIDENHAGEN⁹⁾ umgesetzt. Die Abscheidung eines gelbbraunen Cu-Salzes erfolgt fast augenblicklich. Ausbeute 31 g Cu-Salz (53% d. Th.). Aus dem H₂S-Filtrat scheidet sich die Base als rotbraunes Harz ab. Aus Benzol oder Dioxan weiße Nadeln vom Schmp. 181°.

b) Aus II und Benzamidin-hydrochlorid nach KUNCKELL¹⁰⁾. Ausbeute 60% d. Th.

c) Aus I wie unter b). Ausbeute 40% d. Th.



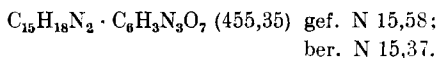
Pikrat aus Alkohol gelbe Platten vom Schmp. 194–195°.



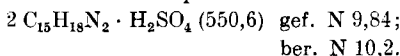
2-Cyclohexyl-4(5)-phenyl-imidazol: a) Zu einer stark siedenden Lösung von 8,8 g (0,05 Mol) Benzoylcarbinol in 500 cm³ Methanol werden 6 g Hexahydrobenzaldehyd gegeben und anschließend die Lösung von 16 g Cu-II-Acetat in 120 cm³ konz. NH₃ so zugetropft, daß das Sieden nicht unterbrochen wird. Während des einstündigen Erhitzens werden 1,5 g NaOH (in 10 cm³ Wasser) zugefügt. Ausbeute 7 g rosafarbenes Cu-Salz (48% d. Th.). Beim Eindunsten des H₂S-Filtrates fällt die Base als gelbes Harz an, das beim Anreiben mit Dioxan nach einem Tag durchkristallisiert. Aus wenig Dioxan kristallisiert ein Hydrat in langen Nadeln mit unscharfem Schmp. 86–92°.

b) 10 g (0,05 Mol) ω -Bromacetophenon werden mit 22 g IV nach KUNCKELL¹⁰⁾ umgesetzt. Die Base wird als Pikrat abgeschieden. Ausbeute 19 g (83% d. Th.) mit Schmp. 184–187°.

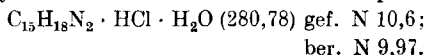
Pikrat aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 190–192°.



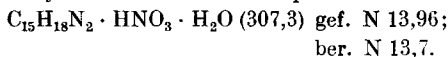
Sulfat aus Wasser Drusen vom Schmp. 226–228°.



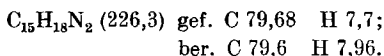
Hydrochlorid als Hydrat aus Wasser Nadeln vom Schmp. 109–110°.



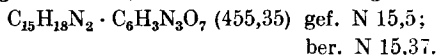
Nitrat aus Wasser als Hydrat Nadeln vom Schmp. 83–86°.



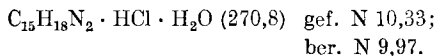
4(5)-Phenyl-5(4)-cyclohexyl-imidazol: 6,6 g (0,03 Mol) Hexahydrobenzoin werden nach BREDERECK⁴⁾ mit 50 cm³ Formamid umgesetzt. Ausbeute 4,2 g Rohbase (62% d. Th.). Aus Benzol oder Dioxan Nadeln vom Schmp. 214–215°.



Pikrat aus Alkohol gelbe Nadeln, nach Vakuumtrocknung Schmp. 186–187°.

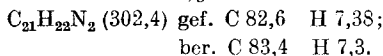


Hydrochlorid aus Wasser als Hydrat Nadeln vom Schmp. 113–116°, wasserfrei Schmp. 181–183°.

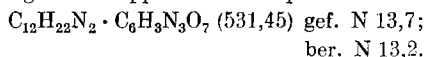


2-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol: a) 8,5 g (0,04 Mol) Benzoin werden mit 6 g Hexahydrobenzaldehyd nach WEIDENHAGEN⁸⁾ umgesetzt. Ausbeute 5 g weißes Cu-Salz (34% d. Th.). Aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 244°.

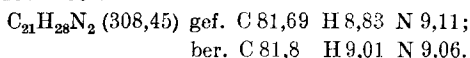
b) 11,5 g (0,05 Mol) Chlor-desoxybenzoin werden mit 22 g IV nach KUNCKELL¹⁰⁾ umgesetzt. Beim Kühlen der Chloroformlösung kristallisieren 3,5 g, beim Aufarbeiten wird noch 1 g gewonnen. Ausbeute 30% d. Th.



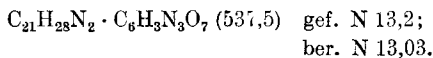
Pikrat aus Alkohol hellgelbe Schuppen vom Schmp. 236 — 238°.



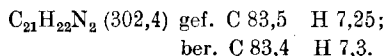
2-Phenyl-4,5-dicyclohexyl-imidazol: 11,3 g (0,05 Mol) III werden mit 6 g Thionylechlorid wie oben beschrieben behandelt. Das rohe Chlor-desoxydodekahydrobenzoin wird mit 24 g Benzamidin-hydrochlorid nach KUNCKELL¹⁰⁾ umgesetzt. Ausbeute 2,5 g Rohbase (16% d. Th.). Zur Reinigung wird aus Alkohol umkristallisiert und im Ölpumpenvakuum sublimiert. Schmp. 237–238°.



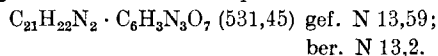
Pikrat aus Alkohol (erst nach Tagen, nicht umkristallisiert) gelbe Nadeln vom Schmp. 282° (u. Zers.).



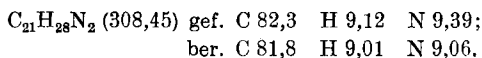
2,4(5)-Diphenyl-5(4)-cyclohexyl-imidazol: 4,4 g (0,02 Mol) Hexahydrobenzoin werden mit 3 g Benzaldehyd nach WEIDENHAGEN⁸⁾ umgesetzt. Ausbeute 2,8 g weißes Cu-Salz (39% d. Th.). Aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 250–251°.



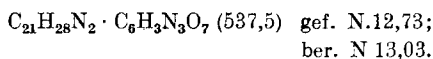
Pikrat aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 227–229°.



2,4(5)-Dicyclohexyl-5(4)-phenyl-imidazol: 4,4 g (0,02 Mol) Hexahydrobenzoin werden mit 3 g Hexahydrobenzaldehyd nach WEIDENHAGEN⁸⁾ umgesetzt. Während der Reaktion werden 0,5 g NaOH (in 3 cm³ Wasser) zugetropft. Ausbeute 2,5 g weißes Cu-Salz (32% d. Th.). Aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 202–204°.



Pikrat aus Alkohol (erst nach Tagen, nicht umkristallisiert) blaßgelbe Säulen vom Schmp. 171–173°.



Halle (Saale), Institut für organische Chemie der Martin-Luther-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. September 1955.