

# Eine einfache Synthese von [Imidazolyl-(2)]-ketonen

VON HERMANN SCHUBERT

*Herrn Professor Dr. W. Langenbeck zum 60. Geburtstage gewidmet*

## Inhaltsübersicht

Alicyclische und aromatische Ketole oder Ketolacetate cyclisieren in alkoholisch-ammoniakalischer Cu-II-acetatlösung zu den entsprechenden [Imidazolyl-(2)]-ketonen. Die Bildung der Oxyprazine wird dabei weitgehend zurückgedrängt. Ihre Abtrennung von den als Cu-I-Salzen ausfallenden Ketonen gelingt sehr glatt. Die Vorteile des Verfahrens gegenüber anderen Imidazolylketonsynthesen werden diskutiert.

---

Arylglyoxale kondensieren bei der Behandlung mit  $\text{NH}_3$  in der Wärme glatt zu substituierten [Imidazolyl-(2)]-ketonen und diesen isomeren Oxyprazinen. Am Beispiel des Phenylglyoxals ist diese Reaktion von J. J. GALLAGHER u. Mitarb.<sup>1)</sup> 1949 eingehend untersucht worden. Ausgehend vom Phenylalanin konnten sie das 2-Oxy-3,5-diphenylpyrazin synthetisieren, des weiteren gelang ihnen erstmalig die Charakterisierung der Carbonylgruppe des Imidazolylketons.

Als Nachteil dieser recht einfachen Umsetzung erscheint einmal die notwendige Trennung der Reaktionsprodukte — sie gestaltet sich mit wachsender Substituentengröße schwieriger — und zum anderen das Versagen, die Reaktion mit befriedigenden Ausbeuten auf die aliphatische Reihe zu übertragen.

1952 fanden J. H. BOYER und D. STRAW<sup>2)</sup>, daß die thermische Zersetzung von Phenacylaziden Imidazolylketone in der obigen Reaktion vergleichbaren Ausbeuten liefert. Bei einer verhältnismäßig einfachen Bereitung der Ausgangsmaterialien bleibt auch dieser Methode eine universellere Anwendung versagt, denn auch sie scheitert bei der Verwendung entsprechender aliphatischer Derivate.

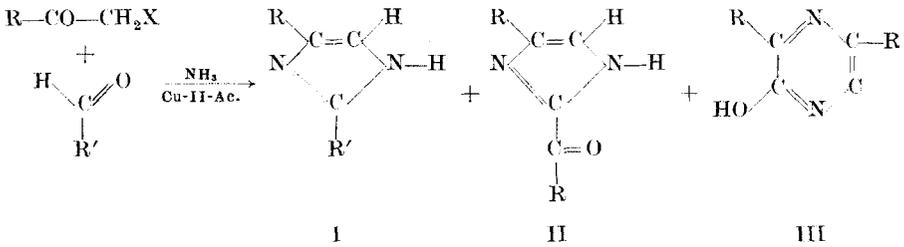
Unter den Reaktionsbedingungen, unter denen eine Imidazolsynthese nach R. WEIDENHAGEN gelingt, muß von vornherein mit einem sehr

---

<sup>1)</sup> J. J. GALLAGHER u. Mitarb., J. chem. Soc. London **1949**, 910; dort auch eine kritische Besprechung älterer Literaturangaben.

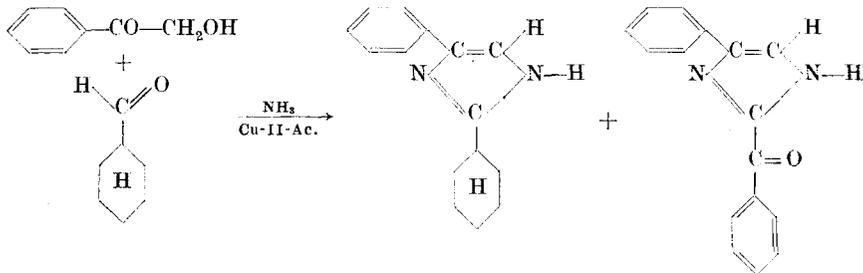
<sup>2)</sup> J. H. BOYER u. D. STRAW, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4506 (1952).

komplexen Reaktionsverlauf gerechnet werden:



Der Entdecker dieses schönen Weges in die Imidazolreihe, dessen Brauchbarkeit besonders bei der Darstellung von 2,4(5)-disubstituierten Imidazolen zum Ausdruck kommt, hat diesen möglichen Ablauf und seine Leitung zur Bildung von I als dem Hauptprodukt der Umsetzung bei der Ankündigung bereits ausführlich diskutiert<sup>3)</sup>.

Wir fanden in der Darstellung des 2-Cyclohexyl-4(5)-phenylimidazols<sup>4)</sup> ein gutes Beispiel, in welchem Maße der Syntheseablauf von der Reaktionsbereitschaft der beiden Ringschlußkomponenten abhängt. Der Cyclohexylaldehyd erwies sich als ein für ringschlußträge Aldehyde typischer Vertreter:



In einigen Ansätzen schied sich gegen Ende der normalen Reaktionszeit ein ziegelrotes Cu-Salz ab, dessen H<sub>2</sub>S-Zerlegung eine gut kristallisierende Base ergab, die sich in allen Eigenschaften mit dem 2-Benzoyl-4(5)-phenylimidazol identisch erwies.

Nach der PINNERSchen Imidazolsynthese<sup>5)</sup> aus Arylglyoxalen, konz. NH<sub>3</sub> und Formalin unter sorgfältiger Kühlung entstehen, wie wir in zahlreichen Fällen fanden, ~5% an Imidazolylketonen und Oxypyrazinen, die wegen ihrer Schwerlöslichkeit und ihrer intensiven Gelbfärbung leicht zu isolieren sind<sup>6)</sup>.

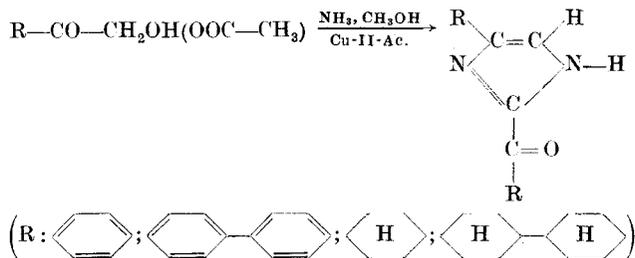
<sup>3)</sup> R. WEIDENHAGEN, *Angew. Chem.* **48**, 596 (1935).

<sup>4)</sup> H. SCHUBERT, *J. prakt. Chem.* [4] **3**, 146 (1956).

<sup>5)</sup> A. PINNER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **35**, 4135 (1902).

<sup>6)</sup> Vgl. C. MUSANTE u. V. PARRINI, *Gazz. chim. Ital.* **80**, 868 (1950).

Es war nun ein sehr naheliegender Schluß, die Umsetzung geeigneter Verbindungen nach der Methode von WEIDENHAGEN ohne Aldehydkomponente zum Zwecke einer Imidazolylketonsynthese zu versuchen. Die Cyclisierung der aromatischen wie auch der alicyclischen Ketole oder Ketolacetate erfolgt glatt in befriedigenden Ausbeuten:



Bei der Aufarbeitung des H<sub>2</sub>S-Filtrates aus der Umsetzung von Benzoylcarbinol wurden unter den leichtlöslichen Anteilen 10—15% 4(5)-Phenylimidazol neben ~10% an Harzen isoliert. Die Bildung des monosubstituierten Imidazols ist durch Ammonolyse des Phenylglyoxals zu verstehen, die wie im Falle des Diacetyls in so bedeutendem Maße erfolgen kann, daß sich daraus eine brauchbare Darstellung des Trimethylimidazols ergibt<sup>7)</sup>.

Für die Anwendung unserer Methode zur Darstellung aromatischer [Imidazolyl-(2)]-ketone an Stelle der Wärmebehandlung entsprechender Glyoxale mit NH<sub>3</sub> ergeben sich gewisse Vorteile. Wir erhalten als Hauptprodukt das Keton, das sich als ein in organischen Solventien praktisch unlösliches Cu-Salz abscheidet, von dem sich die geringen Anteile des als freie Base vorliegenden Oxypyrazins durch Extrahieren mit Alkohol-Dioxan schnell entfernen lassen. Zur Synthese alicyclischer Imidazolylketone sind keine das Cu-Salz begleitende Pyrazinderivate zu erwarten, weil NH<sub>3</sub> mit den intermediär entstehenden Ketoaldehyden nicht zu Verbindungen dieses Typs führt. Hier gestalten sich Reinigung und Aufarbeitung besonders einfach.

Wir prüfen z. Z. die Verwendung für die Darstellung aliphatischer Imidazolylketone.

Die alicyclischen Derivate sind wie die aromatischen Imidazolylketone gut kristallisierende Verbindungen. Im Gegensatz zu diesen, bei denen sich der Substituenteneinfluß auf die Farbe deutlich zeigt (Phenyl: blaßgelb, Diphenyl: tief gelb), sind sie farblos. Die Färbung der Cu-Salze läßt einen ähnlichen strukturellen Einfluß erkennen. Cyclohexyl- und Dicyclohexyl-derivate geben gelbe bis ockergelbe Niederschläge,

<sup>7)</sup> v. PECHMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1415 (1888).

bei aromatischen Resten verstärkt sich der Farbton beim Phenyl von rotbraun nach rotviolett für den Diphenylrest.

Die Imidazolylketone, die u. W. nur wenig untersucht sind, erscheinen recht interessant wegen der räumlichen Nähe von NH-Gruppe und Carbonylfunktion. Wir untersuchen gegenwärtig die sich daraus ergebenden spektralen Effekte, den Einfluß auf den Assoziationsgrad und gewisse Ringschlußreaktionen.

### Beschreibung der Versuche<sup>8)</sup>

#### 2-Benzoyl-4(5)-phenylimidazol

14,5 g (0,1 Mol) Benzoylcarbinol werden in 400 ml Methanol mit 45 g Cu-II-acetat und 400 ml konz.  $\text{NH}_3$  1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Die Hauptmenge des Niederschlages hat sich nach 15 Minuten abgeschieden. Er wird heiß abgesaugt. Das kräftig ziegelrote Cu-Salz wird mit 150 ml Dioxan-Äthanol (1:1) 0,5 Stunden im Rückfluß behandelt. Es wird heiß abgesaugt. Man erhält 14 g Cu-Salz, dessen Farbe sich nach gelb aufgehellt hat. Es wird in 200 ml 60proz. Äthanol mit  $\text{H}_2\text{S}$  zerlegt. Aus dem Filtrat kristallisieren nach Stehen im Kühlschrank 4 g (32% d. Th.) gelbe Tafeln vom Schmp. 193–198°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Dioxan mit A-Kohle fast farblose Schuppen vom Schmp. 204–205° (Schmp. der Lit. 197–198°<sup>1)</sup>).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ON}_2$  (248,28)      gef.: C 77,28   H 4,89   N 11,49  
ber.: C 77,3    H 4,83   N 11,26.

Pikrat aus Äthanol lange gelbe Nadeln vom Schmp. 153–154°<sup>9)</sup>.

Styphnat als Hydrat aus Äthanol blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 110–114°;  $\text{H}_2\text{O}$ -frei vom Schmp. 201–202°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ON}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_8\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (511,4)    gef. N 13,82    ber. N 13,68.

2,4-Dinitrophenylhydrazon aus Dioxan kleine rote Nadeln vom Schmp. 272–273° (Schmp. der Lit. 265°<sup>1)</sup>).

#### 2-(p-Phenylbenzoyl)-4(5)-p-diphenylimidazol

p-Diphenylglyoxal: Aus p-Phenylacetophenon mit  $\text{SeO}_2$ <sup>8)</sup> in Dioxan oder aus p-Phenylphenacylbromid über das Pyridiniumsalz und saure Hydrolyse des Nitrons<sup>10)</sup>; aus wenig Äthanol kleine Tafeln vom Schmp. 84–88° (als Alkoholat).

a) 12,7 g (0,05 Mol) p-Phenylbenzoylcarbinolacetat werden in 80 ml Methanol mit 28 g Cu-II-acetat und 240 ml konz.  $\text{NH}_3$  1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Die Abscheidung eines rotvioletten Niederschlages erfolgt sehr schnell. Reinigung des Cu-Salzes wie vorstehend. Ausbeute 14,8 g. Man zerlegt in 300 ml 60proz. Äthanol mit  $\text{H}_2\text{S}$ . Nach dem Abkühlen ist aus dem Filtrat 1 g eines erdbräunen Pulvers abgeschieden, das verworfen wurde. Der CuS-Niederschlag wird mit 300 ml Dimethylformamid ausgekocht. Aus dem roten Filtrat kristallisieren 5,6 g (56% d. Th.) hellgelbe Kristalle, die aus Dimethylformamid-Dioxan (1:1) nochmals umkristallisiert bei 304–305° schmelzen (Schmp. der Lit. 255° und 304–305°<sup>1)</sup>)).

<sup>8)</sup> Alle Schmp. korr.

<sup>9)</sup> C. ENGLER u. E. HASSENKAMP, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2240 (1885).

<sup>10)</sup> F. KRÖHNKE, Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 606 (1933).

b) 8 g p-Diphenylglyoxal-alkoholat werden in der Wärme in 200 ml Äthanol gelöst, mit 20 ml konz.  $\text{NH}_3$  versetzt und 1 Stunde unter Rühren auf dem Wasserbad erwärmt. Es wird noch warm abgesaugt. Man erhält 7,2 g eines mikrokristallinen gelben Niederschlages. Durch fraktionierte Kristallisation aus Dimethylformamid-Dioxan werden daraus zwei Komponenten erhalten:

I. 4–4,5 g (60% des Rohproduktes) gelbe Kristalle vom Schmp. 302–305°;

II. 1,5 g tiefgelbe Kristalle vom Schmp. 345° (u. Zers., bei 300° Umlagerung in prächtige goldgelbe Platten). II ist nur in sehr viel heißem Dimethylformamid löslich.

Misch-Schmelzpunkt von I mit dem Keton nach a) ohne Depression.

$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ON}_2$  (400,45)      gef.: C 82,92   H 5,21   N 7,1  
ber.: C 83,9    H 5,0    N 6,99.

2,4-Dinitrophenylhydrazon aus Eisessig kleine rote Nadeln vom Schmp. 330–334° (u. Zers.).

$\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_6$  (580,59)      gef.: N 14,68    ber.: N 14,48.

#### 2-Hexahydrobenzoyl-4(5)-cyclohexylimidazol

Cyclohexyl-acetoxymethyl-keton: Aus Hexahydrobenzoylchlorid über das Diazoketon und dessen Umsetzung mit Eisessig; aus PAe (40–60°) schöne farblose Nadeln vom Schmp. 41–42°, Ausbeute 50–60% d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (184,24)      gef.: C 65,76   H 8,38  
ber.: C 65,2    H 8,68.

18,5 g (0,1 Mol) vom vorst. Ketolacetat werden in 500 ml Methanol mit 45 g Cu-II-acetat und 500 ml konz.  $\text{NH}_3$  erhitzt. Innerhalb 15 Minuten werden 3 g NaOH (gelöst in 5 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) zuge tropft. Nach einer Stunde haben sich 9,7 g Cu-Salz (59,5% d. Th.) von ockergelber Farbe abgeschieden. Reinigung durch gründliches Auskochen mit Äthanol. Zerlegung mit  $\text{H}_2\text{S}$  in 300 ml 60proz. Äthanol. Beim Aufbewahren im Kühlschrank kristallisieren 3,2 g gelbliche verwachsene Klötzchen vom Schmp. 140–143°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Dioxan mit A-Kohle farblose kräftige Tafeln vom Schmp. 146–147°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ON}_2$  (260,37)      gef.: C 74,0    H 9,44    N 10,62  
ber.: C 73,7    H 9,21    N 10,76.

Das Pikrat kristallisiert aus sehr wenig Äthanol langsam in kleinen Platten vom Schmp. 156–158°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ON}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$  (489,42)      gef.: N 14,33    ber.: N 14,32.

Hydrochlorid aus verd. HCl in schillernden Schuppen mit unscharfem Schmp. ~220°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$  (296,83)      gef.: N 9,54    ber.: N 9,44.

2,4-Dinitrophenylhydrazon aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 296–297°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_6$  (440,5)      gef.: N 18,96    ber.: N 19,1.

#### 2-(p-Cyclohexylhexahydrobenzoyl)-4(5)-p-dicyclohexylimidazol

##### (p-Dicyclohexyl)-acetoxymethyl-keton:

Aus dem Säurechlorid über das Diazoketon und dessen Umsetzung in Eisessig; Rohprodukt gelbe Schuppen vom Schmp. 60–80°, nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 81–82° (reine trans-Form).

$C_{16}H_{26}O_3$  (266,37)      gef.: C 72,16    H 9,78  
    ber.: C 72,14    H 9,84.

1,5 g vorst. Ketolacetat werden in 100 ml Methanol mit 2,5 g Cu-II-acetat und 30 ml konz.  $NH_3$  erhitzt. Bei eingetretenem Rückfluß werden drei Tropfen verd. NaOH zugegeben. Nach 1 Stunde hat sich 1 g sandfarbenes Cu-Salz abgeschieden. Reinigung durch Auskochen mit heißem Äthanol. Mit  $H_2S$  wird mit 50 ml 60proz. Äthanol zerlegt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat verworfen. Der CuS-Niederschlag wird mit 50 ml Dioxan ausgekocht. Beim Abkühlen kristallisieren hellgelbe Nadeln vom Schmp.  $\sim 240^\circ$ . Die beste Reinigung ist die Sublimation im Ölpumpenvakuum bei einer Badtemperatur von  $200^\circ$ . Man erhält farblose Nadeln vom Schmp.  $245-249^\circ$ .

$C_{28}H_{44}ON_2$  (424,64)      gef.: C 78,69    H 10,49    N 7,06  
    ber.: C 79,2     H 10,38    N 6,62.

Pikrat aus Äthanol gelbe Rhomben vom Schmp.  $154-158^\circ$ .

$C_{28}H_{44}ON_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$  (653,69)    gef.: N 11,2    ber.: N 10,71.

*Halle (Saale), Institut für Organische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.*

Bei der Redaktion eingegangen am 14. März 1959.