

Phasenbeziehungen zwischen Imidazolyketonen und Hydroxypyrazinen

VON HERMANN SCHUBERT, ALFRED HELLWIG¹⁾ und JÖRG L. BLEICHERT²⁾

Mit 2 Abbildungen

Professor Wolfgang Langenbeck zum 65. Geburtstage gewidmet

Inhaltsübersicht

Die isomeren, strukturell aber so unterschiedlichen 2-Aroyl-4(5)-aryl-imidazole und 3-Hydroxy-2,5-diaryl-pyrazine sind im gesamten Konzentrationsbereich lückenlos mischbar.

Die meisten der in der Literatur beschriebenen miteinander isomeren 2-Aroyl-4(5)-aryl-imidazole und 3-Hydroxy-2,5-diaryl-pyrazine sind als gemeinsam anfallende Kondensationsprodukte aus den entsprechenden Aryl-glyoxalen mit konz. Ammoniak erhalten worden. Ihre Trennung wurde durch fraktionierte Kristallisation erreicht. Die Pyrazine sind wesentlich schwerer löslich und lassen sich so bequem rein erhalten. Beide Komponenten sind u. W. stets als gelb gefärbte Substanzen angegeben. Diese Kondensationsreaktion der aromatischen Ketoaldehyde ist ganz ausführlich am Phenylglyoxal untersucht³⁾. Dabei fallen Hydroxypyrazin und Imidazolyketon auch unter sehr variierten Bedingungen der Cyclisierung ungefähr zu gleichen Teilen an.

Wir haben kürzlich ein Verfahren beschrieben⁴⁾, nach dem in einer Art modifizierter WEIDENHAGEN-Synthese ohne Aldehydkomponente das aus einem Ketol durch vorgeschaltete Oxydation entstehende Imidazolyketon über sein tief gefärbtes Cu-Salz sehr leicht von dem in untergeordneter Menge mitgebildetem Hydroxypyrazin abgetrennt werden kann. Beim Versuch, p-Methoxyphenyl-glyoxal und p-Methoxybenzoyl-carbinol auf beiden Wegen zum Imidazolyketon zu cyclisieren, erhielten wir über das Cu-Salz das blaß-

¹⁾ Aus der Diplomarbeit A. HELLWIG, Halle 1961.

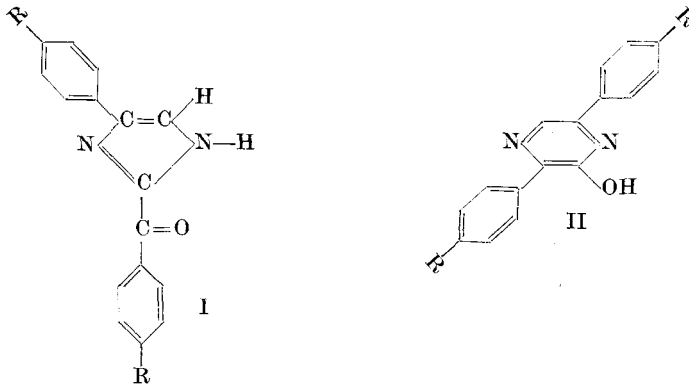
²⁾ Aus der Diplomarbeit J. L. BLEICHERT, Halle 1960.

³⁾ J. J. GALLGHER u. Mitarb., J. chem. Soc. London (1949), 910.

⁴⁾ H. SCHUBERT, J. prakt. Chem. [4] 4, 333 (1959).

gelb gefärbte Keton vom Schmp. 222°. Das Reaktionsprodukt der Wärmebehandlung des Glyoxals mit konz. Ammoniak zeigte überraschend nur ein ganz schmales Schmelzintervall um 231°. Die darin enthaltenen geringen Mengen des Pyrazins (< 5%) ließen sich durch fraktionierte Kristallisation mit Dioxan abtrennen. Das reine 3-Hydroxy-2,5-bis-(p-methoxyphenyl)-pyrazin schmilzt bei 308°. Das so gereinigte Imidazolylketon hat dann den gleichen Schmelzpunkt wie das über das Cu-Salz gewonnene Präparat. Der Misch-Schmelzpunkt beider Isomeren wies keine Depression auf. Er liegt im Bereich von 240–260°, also weit über dem des Ketons. Damit sollten für diese beiden substituierten 5- und 6-Ringheterocyclen Isomorphiebeziehung bestehen, die beim Vergleich ihrer Struktur zunächst nicht zu erwarten sind.

Wir haben diese Verhältnisse an dem am längsten bekannten Isomerenpaar 2-Benzoyl-4(5)-phenyl-imidazol (I) und 3-Hydroxy-2,5-diphenyl-pyrazin (II) geprüft.



R: H (I); CH₃ (Ia); OCH₃ (Ib); Br (Ic) R: H (II); CH₃ (IIa); OCH₃ (IIb); Br (IIc)

Die Mischkristallbildung der beiden isomeren Heterocyclen muß besonders die Reinigung des leichter löslichen Imidazolylketons erschweren. Die schwache Gelbfärbung der Substanz könnte daher daran liegen, daß ein gewisser Gehalt an Pyrazin vorliegt, der sich durch vielfaches Umkristallisieren zwar verringern, aber nicht ganz beseitigen läßt. So ist bekanntlich das 2-Benzoyl-imidazol⁵⁾ eine farblose Substanz. Kristallisiert man I zehnmal aus verdünntem Dioxan um, dann begleitet eine schwache Farbaufhellung diese Reinigungsoperation. Der Schmelzpunkt sinkt dabei stetig. Damit werden auch die unterschiedlichen Daten der in der Literatur angegebenen Schmelzpunkte, sie beruhen auf einem wechselnden Gehalt an dem „färbenden“ Pyrazin, verständlich: 192°, 195°, 196°, 198°, 202° und 204°³⁾⁴⁾⁶⁾. Die völlige Reinigung des mehrfach umkristallisierten I gelingt durch Chromatographie an Al₂O₃. Die Auswahl an Lösungsmitteln ist wegen der relativen Schwer-

⁵⁾ A. SONN, Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 1900 (1933).

⁶⁾ C. ENGLER u. E. HASENKAMP, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2240 (1885); H. MÜLLER u. H. v. PECHMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 2557 (1889); A. PINNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 4131 (1902); **38**, 1531 (1905).

löslichkeit recht beschränkt. Mit Aceton oder Benzol wird eine gute Trennung erreicht. Beim Entwickeln färbt sich durch einen Halochromie-Effekt der Säulenabschnitt mit dem wandernden I strahlend gelb. Das abtropfende Lösungsmittel ist farblos und hinterläßt beim Eindampfen ein weißes Imidazolylketon. Die so gereinigte Verbindung ist dimorph. Sie schmilzt bei 194,5° auf, erstarrt bei 195° zu langen Nadeln, die von 201—202° schmelzen. Die Schmelze ist deutlich gelb. Setzt man dem reinen I Spuren von II zu, dann findet man nur noch den Schmelzpunkt der Hochtemperaturform. Papierchromatographisch erwies sich das so gereinigte I einheitlich. Spuren von II lassen sich durch eine sehr kräftige Fluoreszenz im UV-Licht erkennen. Alle Proben, die nur durch Umkristallisieren gereinigt werden, fluoreszieren. Beim Chromatographieren bleibt das begleitende II in einer schmalen Zone am Säulenkopf hängen. Eluiert und aus Dioxan umkristallisiert, schmilzt es bei 294°.

Das Kontaktpräparat dieses binären Systems zeigt die Kriterien für lückenlose Mischbarkeit. Das Aufschmelzen beginnt bei 201°. Die instabile Modifikation von I wird nicht mehr beobachtet. Bei 294° schmilzt das reine II auf. Beim Abkühlen entsteht in einseitig fortschreitender Kristallisationsrichtung ein einheitliches Kristallisat. Die quantitative Messung bestätigt diese Beobachtungen.

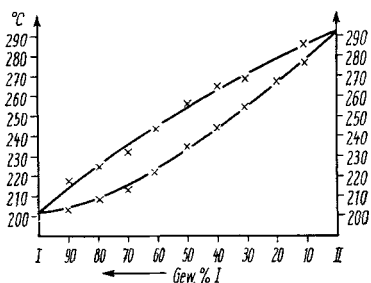


Abb. 1. System 2-Benzoyl-4(5)-phenyl-imidazol/3-Hydroxy-2,5-diphenyl-pyrazin

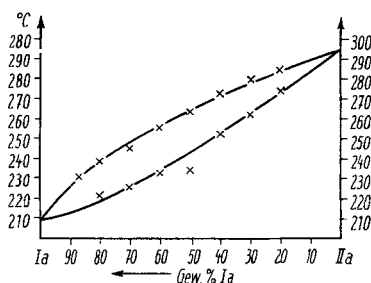


Abb. 2. System 2-p-Toluyll-4(5)-p-tolyl-imidazol/3-Hydroxy-2,5-di-p-tolyl-pyrazin

System I/II

Gew.-% I	100	90	79,9	70	60,1	50	40	30,1	20	10,1	0
SB °C	201	203	208	213	222	235	244	254	267,5	277	293
SE °C	202	217	225	232	243,5	256,5	265	269	279	286,5	294

Werden in die p-Stellung beider Arylreste Substituenten (CH_3 ; OCH_3 und Br) eingeführt, dann sollte bei erfolgreicher Molekülvergrößerung daraus kein störender Einfluß auf die Isomorphiebeziehungen resultieren. Die qualitative und quantitative Untersuchung des Systems Ia/IIa zeigt das erwartete Ergebnis.

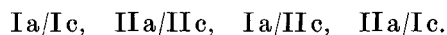
System Ia/IIa

Gew.-% Ia	100	80,1	70	49,9	39,9	30	20	0
SB °C	209	222	226	234	253	263,5	275	295
SE °C	211	239,5	245,5	264	273,5	280	285	296

Das zur Messung verwendete Ia wurde an Al_2O_3 in Benzol chromatographiert. Die Kristalle dieser Verbindung haben auch nach dieser Reinigung einen ganz schwachgelben Schimmer. Bei der Darstellung von Ia und Ib aus p-Tolylglyoxal mit konz. Ammoniak ist der Gehalt an IIa kaum größer als bei der eingangs erwähnten Umsetzung des p-Methoxyphenyl-glyoxals. Im Kondensationsprodukt des p-Phenyl-phenylglyoxals⁴⁾ sind die Mengenverhältnisse der beiden Komponenten nicht so unterschiedlich. Wie wir an anderer Stelle später berichten werden, ist der Einfluß der Reaktionsbedingungen für substituierte Phenylglyoxale auf das Bildungsverhältnis Imidazolylketon:Hydroxypyrazin viel geringer als der, den der Substituent auslöst.

Die Systeme Ib/IIb und Ic/IIc zeigen am Kontaktpräparat lückenlose Mischbarkeit. Auf eine quantitative Messung mußte wegen Substanzmangel an den Hydroxypyrazinkomponenten aus den vorstehend erörterten Gründen verzichtet werden. Der hohe Schmelzpunkt der Pyrazine ($> 300^\circ$), ihre starke Sublimationstendenz und leichte Zersetzungerscheinungen, die beim Aufschmelzen schon auftreten, würden eine quantitative Untersuchung erschweren.

Von vielen organischen Verbindungen ist die isomorphe Vertretbarkeit der Methylgruppe gegen ein stellungsgleiches Brom bekannt. Die uns zur Verfügung stehenden p-Methyl- und p-Brom-Derivate beider Heterocyclentypen erlaubten eine Prüfung dieser Beziehungen an den folgenden Kombinationen:



Nach dem Verhalten am Kontaktpräparat liegt in allen vier Systemen eine lückenlose Mischbarkeit vor. Bei den konventionell durchgeführten Mischschmelzpunkten wird keine Depression beobachtet. In den Kombinationen Ia/IIc und Ic/IIa sind das tragende Gerüst — Imidazolketon und Hydroxypyrazin — und die p-Substituenten „gekreuzt“.

Für eine Deutung der gefundenen Isomorphiebeziehungen zwischen Imidazolylketonen und Hydroxypyrazinen dieses Substitutionstyps ist das vorliegende Material noch zu gering. Bemerkenswert ist die Dimorphie des 2-Benzoyl-4(5)-phenyl-imidazols und der Einfluß von Spuren des isomeren Hydroxypyrazins zur schnellen Umwandlung in dessen stabile Modifikation. Zur weiteren Bearbeitung dieses Problems prüfen wir gegenwärtig, welche strukturellen Abwandlungen von beiden heterocyclischen Gerüsten ohne Verlust ihrer isomorphen Vertretbarkeit noch vertragen werden.

Beschreibung der Versuche⁷⁾

Phenylglyoxal-hydrat: Aus Acetophenon mit SeO_2 in Dioxan. Das gelbe Glyoxal vom $K_{p,15} 90-95^\circ$ (60-65% Ausbeute) wird sofort in der 5-6fachen Menge Wasser 1 Stunde im Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Filtrat in langen farblosen Nadeln. Nach dem Absaugen wird mit Äther gewaschen. Schmp. $76-78^\circ$.

⁷⁾ Alle Schmp. korr.

Umsetzungen mit Phenylglyoxal-hydrat: a) 30 g werden in 300 ml H₂O bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Unter Rühren werden 30 ml konz. NH₃ zugetropft. Der anfänglich weiße Niederschlag färbt sich bald gelb. Nach 30 Minuten wird abgekühlt und mit verd. HCl neutralisiert. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 21–22 g (90% d. Th.). Der Niederschlag wird mit 200 ml Alkohol 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Der Rest, der nach dem Filtrieren verbleibt, wird mehrmals aus Dioxan, dann aus Chlorbenzol umkristallisiert. Man erhält 5 g (20,2% d. Th.) hellgelbe Tafeln vom Schmp. 293–294°. Beim Eindampfen des alkoholischen Filtrats im Vakuum bleibt ein zähes, rotbraunes Harz zurück. Beim Behandeln mit Alkohol erhält man 2–3 g (8–12% d. Th.) gelbe Tafeln vom Schmp. 197–198°.

b) 50 g Hydrat werden in 500 ml heißem Dioxan gelöst. Unter Rühren werden 50 ml konz. NH₃ zugetropft. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 30–40 g (94–97% d. Th.). Aufarbeitung des Niederschlages wie vorstehend. Ausbeute an Imidazolylketon 18 g (44% d. Th.) gelbe Schuppen vom Schmp. 201–204°. Ausbeute an Pyrazin 1 g (2,5% d. Th.) vom Schmp. 292–294°.

c) 30 g Hydrat werden in 300 ml verd. Essigsäure mit 110 g NH₄-Acetat 1 Stunde erhitzt. Der nach dem Abkühlen abgesaugte braune Niederschlag (er ist nur schwer zu trocknen) wird wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Der darin in Alkohol unlösliche Teil wird zweimal aus Chlorbenzol umkristallisiert. 2 g (8% d. Th.) Pyrazin in gelben Tafeln vom Schmp. 293–294°. Der alkohollösliche Teil wird nach dem Abdampfen des Lösungsmittels aus wenig Alkohol/Dioxan umkristallisiert. 4 g (16% d. Th.) vom Schmp. 194–198°. Das Imidazolylketon wird in Benzol oder Aceton an Al₂O₃ zur Feinreinigung chromatographiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 194,5 (instabil), Schmp. 201–202° (stabil).

Zur Reinigung wird das Pyrazin im Vakuum sublimiert und nochmals aus Chlorbenzol umkristallisiert. Gelbe Tafeln vom Schmp. 293–294°.

2-p-Methoxybenzoyl-4(5)-p-methoxyphenyl-imidazol

p-Methoxyphenyl-glyoxal-hydrat: Aus p-Methoxyacetophenon mit SeO₂ in Dioxan. Das gelbe Glyoxal vom Kp.₃ 105–110° (40–50% d. Th.) wird in der zehnfachen Menge Wasser 1 Stunde im Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das abgesaugte farblose Hydrat mit Äther gewaschen.

a) 36 g vorstehendes Hydrat werden in 400 ml heißem Dioxan gelöst. Unter Rühren werden 36 ml konz. NH₃ zugetropft. Nach dem Abkühlen und Absaugen erhält man 28 g (91% d. Th.) Niederschlag. Dieser wird mit 200 ml heißem Alkohol extrahiert. Der verbleibende Rückstand wird zweimal aus Alkohol/Dioxan (10:1) umkristallisiert. Man erhält 8 g (26,2% d. Th.) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 228–232°. Durch fraktionierte Kristallisation werden daraus 30 mg Pyrazin abgetrennt. Das nochmals umkristallisierte Keton schmilzt dann von 220–222°.

b) 16,6 g p-Methoxybenzoyl-carbinol werden in 400 ml Methanol erhitzt. Zur siedenden Lösung werden 45 g Cu-Acetat, gelöst in 400 ml konz. NH₃, gegeben. Nach wenigen Minuten erfolgt Farbumschlag und Cu-Salz-Abscheidung. Nach 1 Stunde wird abgekühlt, abgesaugt und mit heißem Alkohol gewaschen. Ausbeute: 15 g (81% d. Th.) rotvioletttes Cu-Salz. 12 g werden in 80proz. Alkohol mit H₂S zerlegt. Der CuS-Niederschlag wird mit heißem Alkohol mehrmals ausgewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der braungelbe Rückstand aus Alkohol/Dioxan (2:1) mehrmals umkristallisiert. Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 220–221°.

C₁₈H₁₆N₂O₃ (308,32) gef.: C 70,11; H 5,69; N 9,55;
ber.: C 70,11; H 5,23; N 9,09.

3-Hydroxy-2,5-bis(p-methoxyphenyl)-pyrazin

40 g vorstehendes Hydrat werden in 400 ml Wasser bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Unter Rühren werden 40 ml konz. NH_3 zusetzt. Nach 1 Stunde wird abgekühlt und abgesaugt. Ausbeute: 20 g (30,2% d. Th.) gelbroter Niederschlag. Dieser wird mit viel heißem Alkohol extrahiert. Es bleiben 2 g (A) ungelöst zurück. Der gelbe Niederschlag aus dem alkoholischen Filtrat wird mit Alkohol/Dioxan (10:1) ausgekocht. Dabei bleibt ein ganz kleiner gelber Rückstand, der aus wenig Alkohol/Dioxan (1:1) zweimal umkristallisiert wird. Man erhält 45 mg Pyrazin in gelbgrünen Platten vom Schmp. 307—308°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (308,32) gef.: C 70,78; H 5,63; N 9,50;
ber.: C 70,11; H 5,23; N 9,09.

Durch Aufarbeitung des alkoholischen Filtrats erhält man 7 g (10,5% d. Th.) Imidazolylketon vom Schmp. 220—221°. Der Rückstand A wird dreimal aus Alkohol/Dioxan umkristallisiert. Man erhält 1,5 g gelbe Kristalle vom Schmp. 131°. Molekulargewichtsbestimmung nach Rast in Campher ~ 285 . Die Analysenwerte weisen auf eine Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (309,3) hin.

Gef.: C 67,05; H 4,91; N 4,32;
ber.: C 69,2; H 4,85; N 4,55.

2-p-Tolyl-4(5)-p-tolyl-imidazol

p-Tolylglyoxal-hydrat: Aus p-Methylacetophenon mit SeO_2 in Dioxan. Das gelbe Glyoxal vom Kp_{-10} 104—110° (50—60% d. Th.) wird in der zehnfachen Menge Wasser 1 Stunde im Rückfluß erhitzt. Das nach dem Abkühlen abgesaugte farblose Hydrat wird mit Äther gewaschen.

a) 25 g vorstehendes Hydrat werden in 300 ml Alkohol gelöst. In der Wärme werden unter Rühren 30 ml konz. NH_3 zusetzt. Nach dem Abkühlen wird der feste rotbraune Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 11,6 g (55,8% d. Th.). Beim Auskochen mit Alkohol bleibt nur wenig roter Rückstand. Das aus dem alkoholischen Filtrat erhaltene rohe Imidazolylketon wird durch Umkristallisieren aus Chlorbenzol oder Dioxan vorgereinigt, dann an Al_2O_3 in Benzol chromatographiert. Ausbeute: 5,1 g (24% d. Th.) nur ganz schwach gelb schimmernde Tafeln vom Schmp. 209—211°.

b) 20 g p-Tolyl-acetoxymethylketon werden in 1000 ml Methanol mit 45 g Cu-Acetat und 400 ml konz. NH_3 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Es wird heiß abgesaugt und das rotbraune Cu-Salz mit 200 ml Alkohol/Dioxan (1:1) ausgekocht. Ausbeute: 9,7 g (57% d. Th.). Nach der H_2S -Zersetzung in 200 ml 60proz. Alkohol kristallisiert beim Abkühlen nur wenig Keton aus. Die Hauptmenge wird durch Extraktion des CuS-Niederschlags mit Dioxan erhalten. Das tief gefärbte Rohketon wird dreimal aus Chlorbenzol umkristallisiert, dann an Al_2O_3 in Benzol chromatographiert. Blaßgelbe Tafeln vom Schmp. 209—211°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (276,32) gef.: C 77,87; H 6,37; N 10,1;
ber.: C 78,2; H 5,79; N 10,12.

3-Hydroxy-2,5-di-p-tolyl-pyrazin

Der in Alkohol unlösliche rotgelbe Rückstand des vorstehenden Ansatzes a) wird mehrmals aus Dioxan umkristallisiert. Ausbeute: 1,2 g (5,8% d. Th.). Kräftige gelbgrüne Kristalle vom Schmp. 295—296°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (276,32) gef.: C 78,0; H 5,99; N 10,2;
ber.: C 78,2; H 5,79; N 10,12.

2-p-Brombenzoyl-4(5)-p-bromphenyl-imidazol

p-Bromphenyl-glyoxal-hydrat: Aus p-Bromacetophenon mit SeO_2 in Dioxan. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das rohe Glyoxal unter Zusatz von A-Kohle in der zehnfachen Menge Wasser 2 Stunden im Rückfluß erhitzt, filtriert und das beim Abkühlen in langen Nadeln kristallisierende Hydrat abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 60–70% d. Th.

a) 20 g vorstehendes Hydrat werden in 500 ml heißem Dioxan gelöst. Unter Rühren werden 30 ml konz. NH_3 zugetropft. Nach 1 Stunde wird abgekühlt und abgesaugt. Man erhält 11,1 g (63,2% d. Th.) rotbraunes Reaktionsprodukt. Beim Auskochen desselben mit Dioxan bleibt 1 g Rückstand (Pyrazin). Das Imidazolylketon kristallisiert aus dem Dioxanfiltrat in gelbbraunen Nadeln. Nach Umkristallisieren aus Chlorbenzol oder Tetralin wird im Vakuum sublimiert, Badtemperatur 200° . Man erhält blaßgelbe Kristalle vom Schmp. $257\text{--}258^\circ$. Weitere Reinigung durch Chromatographie an Al_2O_3 in Benzol/Aceton. Farbe und Schmelzpunkt sind danach unverändert.

b) 26 g p-Bromphenyl-acetoxymethyl-keton werden in 1000 ml Methanol mit 45 g Cu-Acetat und 400 ml konz. NH_3 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Der rotbraune Niederschlag wird noch heiß abgesaugt. Nach dem Auskochen mit 200 ml Alkohol/Dioxan (1:1) bleiben 14,2 g (60,3% d. Th.) rotbraunes Cu-Salz zurück. H_2S -Zerlegung wie vorstehend beschrieben. Das rohe Imidazolylketon fällt in schuppigen rotgelben Kristallen an. Reinigung wie vorstehend. Schmp. $257\text{--}258^\circ$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ (406,08) gef.: C 48,5; H 2,8; N 6,99;
ber.: C 47,3; H 2,46; N 6,88.

3-Hydroxy-2,5-bis-(p-bromphenyl)-pyrazin

Der in Dioxan unlösliche Anteil des vorstehend beschriebenen Ansatzes a) wird mehrmals aus Dioxan/Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhält 0,3–0,4 g Pyrazin in kräftigen gelbgrünen Kristallen vom Schmp. $336\text{--}338^\circ$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ (406,08) gef.: C 47,69; H 2,96; N 6,81;
ber.: C 47,3; H 2,46; N 6,88.

Papierchromatographie: Papier Schleicher & Schüll; Substanzproben werden in Alkohol aufgetragen, aufsteigend chromatographiert mit Äther/Ammoniak/Eisessig 4:2:1.

Kontaktpräparate und Bestimmung der Zustandsdiagramme nach „Thermomikromethoden“ A. L. KOPLER, Weinheim 1954.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 10. Oktober 1963.