

Notiz zur Synthese des 4,5-Trimethylen-imidazols

Von HERMANN SCHUBERT, BRIGITTE RÜHBERG¹⁾ und GÜNTER FIEDRICH²⁾

Inhaltsübersicht

α -Aminocyclopentanon wurde auch durch GABRIEL-Synthese aus Bromcyclopentanon und durch NEBER-Umlagerung des Cyclopentanonoxim-tosylesters erhalten. Cyclisierung mit Rhodanid führte zum 2-Mercapto-4,5-trimethylen-imidazol, das mit RANEY-Nickel desulfuriert wurde.

Die Arbeiten zum Ausbau einer homologen Reihe der 4,5-Polymethylen-imidazole begannen 1938 mit der Synthese des Tetramethylanderivates (Tetrahydrobenzimidazol) durch R. WEIDENHAGEN³⁾. Einige mittlere und höhere Glieder wurden erst sehr viel später erhalten^{4) 5)}. Aber alle Bemühungen um die Darstellung des normalen Anfangsgliedes (das Dimethylen-imidazol soll zunächst außer Betracht bleiben), des 4,5-Trimethylen-imidazols, sind unseres Wissens bisher fehlgeschlagen^{5) 6) *)}. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung bemerkenswert, daß das isomere Pyrazol von O. WALLACH u. Mitarb.⁷⁾ bereits 1903 aus Oxymethylencyclopentanon durch Säurebehandlung seines Semicarbazons erhalten wurde. Der Grund für den Mißerfolg darf sicher darin gesehen werden, daß die zur Ringschlußreaktion herangezogenen Cyclopentanonderivate (Halogenketone, Ketol, Ketolacetat, Diketon) den notwendigen ammoniakalischen Bedingungen gegenüber zu labil sind. Nach diesen Erfahrungen erschien eigentlich die Darstellung nur noch auf zwei Wegen aussichtsreich: Cyclisierung des acylierten 1,2-Diamino-cyclopentans zum 2-Imidazolin mit anschließender Dehydrierung. Hierbei war zu erwarten, daß im Gegensatz zu dem beim Äthylendiamin bewährten

1) Aus der Diplomarbeit B. RÜHBERG, Halle, 1964.

2) Aus der Diplomarbeit G. FIEDRICH, Halle, 1960.

3) R. WEIDENHAGEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 2124 (1938).

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

5) Dissertation K. OCKEWITZ, Stuttgart, 1956.

6) H. SCHUBERT u. G. SCHWARTZE, Wiss. Zeitschr. d. Martin-Luther-Univ. Halle-Wittenberg, Math.-Nat./6, 1033 (1959).

7) O. WALLACH u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **329**, 116 (1903).

*) Anm. bei der Korr.: Weitere erfolgreiche Versuche auch bei W. TREIBS u. A. BHARAMAMBA, Tetrahedron Letters **1966**, 1867.

Verfahren durch sterische Verhältnisse zusätzliche Schwierigkeiten auftreten könnten. Wesentlich günstiger sollte der Ringschluß nach WOHL-MARCKWALD⁸⁾ durch Erhitzen des Aminoketons mit Rhodanid in wäßriger Lösung sein, der unter ganz schwach sauren Bedingungen abläuft.

Das α -Amino-cyclopentanon haben M. E. BAUMGARTEN u. J. M. PETERSEN⁹⁾ durch Oxydation von Cyclopentylamin mit tert.-Butylhypochlorit erhalten. Es ließ sich von allen untersuchten alicyclischen Aminen am schwierigsten und mit geringsten Ausbeuten (etwa 5%) darstellen. Wir konnten bei der Nacharbeitung selbst diese bescheidenen Werte nicht erreichen, so daß Veranlassung bestand, nach einer neuen Methode zur Darstellung für dieses Aminoketon zu suchen. Die GABRIEL-Synthese mit α -Brom-cyclopentanon führt leider nur in mäßigen Ausbeuten zur Phthalimidoverbindung. Unsere Bemühungen, die Standardbedingungen der Umsetzung weitgehend zu variieren, brachten keinen merklichen Erfolg. Die schonende Umsetzung empfindlicher Halogenketone mit Silberacetat an Stelle des Kalium-Salzes zum Ketolacetat ist bekannt¹⁰⁾. In ähnlicher Weise für die GABRIEL-Synthese Phthalimid-Ag zu verwenden, erwies sich als völlig unbrauchbar. Die Spaltung der Phthalimido-Verbindung mit HBr/Eisessig war in diesem Fall viel zu hart, die Ausbeuten an Aminoketon waren gering. Die wesentlich mildere Hydrazinspaltung erfordert den Schutz der Carbonylfunktion, der vor oder nach Einführung der Phthalimidogruppe vollzogen werden kann. Die Halogen-cyclopentanone ließen sich nach unseren Erfahrungen ohne durchgreifende Zersetzung nur mit Tetraäthoxy-silan¹¹⁾ in etwa 40proz. Ausbeute ketalisieren, die Phthalimidoverbindung wurde mit Äthylenglykol in gleichen Ausbeuten in das entsprechende Ketal übergeführt. Die Spaltung mit Hydrazin verlief unübersichtlich.

H. BREDERECK u. Mitarb.¹²⁾ gelang durch Umsetzung eines Bromacetaldehyd-acetals mit Formamid und Ammoniak die bisher beste Synthese des Grundkörpers. Unter gleichen Bedingungen erhielten wir in 30proz. Ausbeute aus dem Ketal des Chlorcyclohexanons das Tetrahydrobenzimidazol. Mit dem entsprechenden Chlorcyclopentanonderivat verlief die gleiche Umsetzung unter solchen Zersetzungserscheinungen, daß eine Aufarbeitung des Ansatzes nicht mehr möglich war.

1936 erhielten P. W. NEBER u. Mitarb.¹³⁾ unter anderem aus dem Tosylester des Indanonoxims in zufriedenstellenden Ausbeuten das α -Amino-

⁸⁾ A. WOHL u. B. MARCKWALD, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 1353 (1889).

⁹⁾ H. E. BAUMGARTEN u. J. M. PETERSEN, J. Amer. chem. Soc. **82**, 459 (1960).

¹⁰⁾ W. TREJBS u. P. GROSSMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **90**, 103 (1957).

¹¹⁾ B. HELFERICH u. J. HAUSEN, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 795 (1924).

¹²⁾ H. BREDERECK u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. **97**, 827 (1964).

¹³⁾ P. W. NEBER u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **526**, 277 (1936); zur Stereochemie der Umlagerung H. O. HOUSE u. W. F. BERKOWITZ, J. org. Chem. **28**, 2271 (1961).

ton. Diese Umsetzung läßt sich auch auf das Cyclopentanon übertragen. In mehreren Ansätzen zeigte sich die Methode als verläßlich, wenn auch die Aufarbeitung schwieriger und die Ausbeuten niedriger sind als beim Indanonderivat*). Die weiteren Umsetzungen bestätigten die eingangs erörterten Vorteile. Der Ringschluß mit Rhodanid vollzieht sich glatt. Das erhaltene Mercapto-imidazol ist hochschmelzend, sehr schwer löslich und gut zu reinigen. Zur Eliminierung der Mercapto-Gruppe aus der 2-Stellung ist die Verwendung eines aktivierten RANEY-Nickels allen anderen Methoden vorzuziehen. Das 4,5-Trimethylen-imidazol (Schmp. 151°), in kaltem Wasser mäßig, in den meisten polaren organischen Solvenzien gut löslich, schmilzt praktisch mit dem Tetrahydrobenzimidazol gleich. Der Misch-Schmp. zeigt die erwartete tiefe Depression (etwa 45°), die bedingt ist durch die unterschiedlichen sterischen Verhältnisse im Bau des alicyclischen Strukturanteiles beider Verbindungen. Das IR-Spektrum stützt die angenommene Konstitution. In Übereinstimmung mit Eigenschaften des Tetramethylen-imidazols steht die beträchtliche Basizität.

Uns stehen jetzt von der homologen Reihe die ersten 10 Glieder zur Verfügung¹⁴⁾. Über interessante Phasenbeziehungen, die einzelne Vertreter miteinander in Abhängigkeit von der Ringgliederzahl zeigen, und über den Verlauf von Dehydrierungsreaktionen werden wir an anderer Stelle berichten.

Beschreibung der Versuche¹⁵⁾

2-Brom-cyclopentanon: Aus Cyclopentanon und Br₂ in verdünnter Essigsäure¹⁶⁾. Das rohe Halogenketon — Ausbeute 75–80% d. Lit. — wurde 1 Stunde mit Na₂SO₄ getrocknet und sofort weiterverarbeitet.

2-Chlor-cyclopentanon: In Analogie zu einem Darstellungsverfahren für 2-Chlor-cyclohexanon¹⁷⁾ werden 300 g Cyclopentanon mit 900 ml H₂O unter ganz intensivem Rühren und mit UV-Bestrahlung bei 40–45° chloriert. Nach schneller Sättigung der wäßrigen Phase (Gelbfärbung) springt die Reaktion nach wenigen Minuten unter Entfärbung und Temperaturerhöhung an. Nach Aufnahme von 1 Mol Cl₂ wird noch 10 Minuten gerührt. Das Halogenketon setzt sich sehr schnell ab. Es wird abgetrennt, die wäßrige Phase wird dreimal mit je 200 ml Äther extrahiert. Chlorketon und die Ätherextrakte werden vereint, zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, dann mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Äthers wird fraktioniert destilliert. Kp.₁₆ 77–78°. Ausbeute: 38–45% d. Th.

2-Chlorcyclopentanon-diäthylketal: 136 g vorstehende Verbindung werden mit 175 g abs. Äthylalkohol und 265 g Tetraäthoxysilan versetzt. Dann wird eine geringe

¹⁴⁾ Dissertation A. HELLWIG, Halle 1965.

¹⁵⁾ Alle Schmp. korr.

¹⁶⁾ R. M. ACHESON, J. chem. Soc. London **1956**, 4236.

¹⁷⁾ M. S. NEWMAN u. M. D. FARBMAN, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1550 (1944).

*) Anm. bei der Korr.: Nach Versuchen mit W. WOLTERSDORF werden Ausbeuten von 44% erzielt, wenn der Tosylester in Aceton-KOH dargestellt wird.

Menge gut getrockneter HCl eingeleitet. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich in wenigen Minuten leicht, die Farbe schlägt zunächst nach gelb, dann nach rotgelb um. Nach dreitägigem Stehen bei Zimmertemperatur ist das Gemisch braun gefärbt und nicht mehr homogen. Wegen der Empfindlichkeit der Substanz kann nur destillativ aufgearbeitet werden. Beim Fraktionieren i. Vak. erhält man 60 g (30% d. Th.) des Ketals vom Kp.₁₅ 93–95°.

2-Phthalimido-cyclopentanon: 32 g Bromcyclopentanon werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst. Unter Rühren werden 35 g Phthalimid-K in Anteilen zugegeben. Das Gemisch erwärmt sich und färbt sich schwach goldgelb. Auf dem Wasserbad wird bei 90° 3 Stunden erwärmt. Nach dem Abkühlen wird in 1 l H₂O eingerührt. Nach eintägigem Stehen wird abgesaugt, der Niederschlag auf Ton getrocknet und dann mehrmals mit Benzin (100–120°) zur Abtrennung von Phthalimid ausgekocht. Die aus den Benzinslösungen auskristallisierende Phthalimidoverbindung schmilzt im Bereich von 165–175°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol oder sehr wenig Dimethylformamid erhält man farblose flache Tafeln vom Schmp. 179–181°. Ausbeute: 15–20 g (34–45% d. Th.).

C₁₃H₁₁NO₃ (229,22) gef.: C 68,12; H 4,87; N 6,29;
ber.: C 68,1; H 4,81; N 6,1.

2-Phthalimido-cyclopentanon-äthylenketal: 14,5 g vorstehende Verbindung werden in 100 ml absolutem Benzol mit 4 g Äthylenglykol und 1 g p-Toluolsulfonsäure 24 Stunden im Rückfluß (mit Wasserabscheider) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird im Vakuum eingeeengt, der ölige Rückstand mit PAe angerieben, wobei er schnell durchkristallisiert. Zur Reinigung wird zweimal aus PAe (60–80°) umkristallisiert. Ausbeute: 6,5 g farblose Platten (38% d. Th.) vom Schmp. 102–104°.

C₁₅H₁₅NO₄ (273,25) gef.: C 66,7; H 5,66;
ber.: C 65,9; H 5,49.

Cyclopentanonoxim-p-toluolsulfonsäureester: 50 g Cyclopentanonoxim werden in 200 ml absolutem Pyridin gelöst. Unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz werden dazu 95 g p-Toluolsulfochlorid, gelöst in 200 ml absolutem Pyridin, getropft. Nach 2stündigem Rühren wird langsam in 1 l Eiswasser eingegossen. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt und auf der Nutsche gründlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen auf Ton wird aus PAe/Benzol (10:1) umkristallisiert. Ausbeute: 71 g (55% d. Th.) farblose große Tafeln und Würfel vom Schmp. 86–88°. (Das umkristallisierte Präparat ist mehrere Wochen haltbar. Der nur getrocknete Rohester zersetzt sich innerhalb von 2 Tagen.)

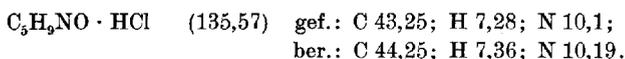
C₁₂H₁₅NO₃S (253,31) gef.: C 56,18; H 6,27; N 5,50;
ber.: C 56,9; H 6,0; N 5,54.

2-Aminocyclopentanon-hydrochlorid:

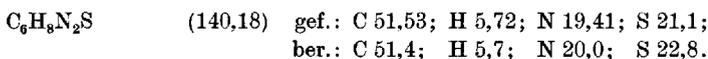
a) 70 g vorstehender Ester werden in 200 ml absolutem Alkohol aufgeschlämmt und bei 0° und unter Rühren mit der stöchiometrischen Menge K-Äthylat versetzt. Nach 2stündigem Rühren bei 0° wird die Kühlung entfernt. Wenn die Raumtemperatur erreicht ist, hat sich das Gemisch dunkel gefärbt. Es wird noch 12 Stunden gerührt, vom ausgefallenen K-Salz abgesaugt und das Filtrat mit 200 ml Äther versetzt. Diese Lösung wird 4mal mit 200 ml 2n HCl ausgezogen. Der salzsaure, kräftig rot gefärbte Extrakt wird im Vakuum bei 35° eingeeengt. Der schwarze schmierige Rückstand wird mit wenig kaltem Wasser digeriert, dann vom Unlöslichen abfiltriert. Nach intensiver Behandlung mit A-

Kohle wird eine beträchtliche Farbaufhellung erreicht. Nach dem Einengen im Vakuum wird der Rückstand mit wenig Alkohol aufgenommen, filtriert und erneut mit A-Kohle behandelt. Durch Zusatz von viel Äther wird das Aminoketonhydrochlorid gefällt. Ausbeute: 10–14 g graues Kristallpulver vom Schmp. 140–150°. Zur weiteren Reinigung wird in Wasser aufgenommen, nochmals mit A-Kohle geklärt und im Vakuum zur Trockne eingengt. Es bleiben 7–8 g (15% d. Th.) farblose Blättchen vom Schmp. 155–156° zurück. Schmp. d. Lit. 147°⁹).

b) 20 g vorstehende Phthalimidoverbindung werden in einem Gemisch aus 200 ml Eisessig/200 ml 48proz. HBr 3 Tage im Rückfluß erhitzt. Die Mischung färbt sich dunkelbraun. Nach dem Abkühlen wird von der ausgefallenen Phthalsäure abgesaugt, das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der graubraune Rückstand wird mit wenig warmem Wasser behandelt, filtriert, das Filtrat mit A-Kohle geklärt und im Vakuum zur Trockne eingengt. Es verbleiben 4–6 g (24–37% d. Th.) Aminoketonhydrobromid, das ohne weitere Reinigung für die Cyclisierung eingesetzt wurde.



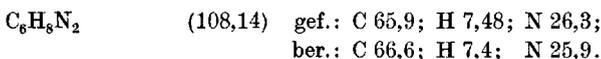
2-Mercapto-4,5-trimethylen-imidazol: 8 g vorstehendes Aminoketon und 5 g K-Rhodanid werden in 50 ml H₂O 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach 15 Minuten beginnt die Abscheidung der Mercaptoverbindung. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält 4,1 g (50% d. Th.) kräftige, stark lichtbrechende Kristalle vom Schmp. 275–280° (u. Zers.).



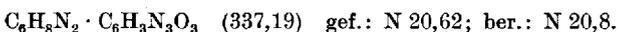
4,5-Trimethylen-imidazol:

a) 3 g vorstehende Verbindung werden in 200 ml H₂O mit Eisen-III-chlorid in üblicher Weise oxydiert. Mit überschüssiger Pikrinsäurelösung werden 1,2 g Imidazolpikrat ausgefällt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol goldgelbe, lanzettförmige Tafeln vom Schm. 180–181°.

b) 5 g vorstehende Verbindung werden in 50 ml absolutem Alkohol mit 5 gehäuftem Spatelspitzen RANEY-Ni (W⁵) 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird vom Katalysator abfiltriert, gut mit Alkohol nachgewaschen und das alkoholische Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Der farblose kristalline Rückstand wird zweimal aus sehr wenig 5proz. Alkohol umkristallisiert. Man erhält 2,1 g (54,5% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 150–151°.



Pikrat



Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Justus von Liebig-Institute, Institut für organische Chemie.

Bei der Redaktion eingegangen am 15. Juni 1965.