

Eine neue Synthese von Imidazolderivaten.

Von Doz. Dr. R. WEIDENHAGEN und Dr. R. HERRMANN.

Institut für Zuckerindustrie, Landwirtschaftliche Abteilung der Universität Berlin.

Vorgetragen in der Fachgruppe für organische Chemie und Biochemie auf der 48. Hauptversammlung des V. d. Ch. in Königsberg am 5. Juli 1935 von *R. Weidenhagen*.
Eingelegt 1. August 1935

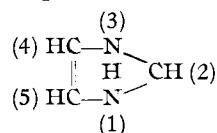
(Eingeg. 1. August 1935.)

Für die Herstellung von Imidazolderivaten stehen hauptsächlich zwei Verfahren zur Verfügung. Die erste, sozusagen klassische Synthese, besteht in der Kondensation von Glyoxal und anderen o-Diketoverbindungen mit Ammoniak und Aldehyden¹⁾ nach dem Schema:



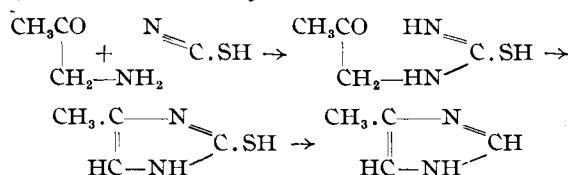
R, R', R'' = H, Alkyl, Aryl.

Die Stellung der Substituenten im Imidazolring wird dabei folgendermaßen gekennzeichnet:



Die Stellung des H-Atomes zwischen den beiden Stickstoffatomen deutet an, daß der Wasserstoff ähnlich wie im Pyrazol beiden N-Atomen angehört, so daß die Wasserstoffatome in 4- und 5-Stellung in Imidazolen mit freier Imidgruppe gleichwertig sind und demnach auch bei Substitutionen in dieser Stellung keine Isomeren auftreten. Die Leistungsfähigkeit der klassischen Methode ist begrenzt durch die Schwerzugänglichkeit von 1,2-Diketoverbindungen und die mangelnde Ausbeute der Kondensationsreaktion selbst.

Die zweite Synthese ist von *Wohl* und *Marckwald*²⁾ angegeben worden und besteht darin, daß man Aminoaldehyde und Aminoketone bzw. deren Acetale mit Kaliumrhodanid zunächst zu substituierten Thioharnstoffen umgesetzt, die durch die kondensierende Wirkung von Salz- oder Schwefelsäure Ringschluß zu 2-Mercapto-imidazolen erleiden, deren Schwefel oxydativ entfernt wird.



Diese Synthese hat gegenüber der ersten besonders hinsichtlich der Ausbeute gewisse Vorzüge, ist aber in wichtigen Fällen auch nicht anzuwenden. Die notwendigen Aminoaldehyde und Aminoketone sind bei vielen Derivaten nur sehr schwer zugänglich. Bei der späteren Aboxydratation des Schwefels erleiden empfindliche Substituenten unerwünschte Veränderungen. Schließlich sind Substitutionen in 2-Stellung infolge der generellen Besetzung mit der Mercaptangruppe schwer durchzuführen, weil im fertigen Imidazolring Alkylierungen zunächst den Imidstickstoff treffen. Aus diesen Gründen fiel für unsere Zwecke, die sich vorwiegend aus biochemischen Problemstellungen ergaben, die Synthese der benötigten Imidazolabkömmlinge über die 2-Mercaptoderivate aus. Diese Tatsache führte zu einer erneuten Beschäftigung mit der klassischen Synthese und zu Versuchen, sie ergiebiger und zweckmäßiger zu gestalten. Seit den Tagen ihrer Entdeckung ist eine Reihe neuer Verfahren zur Herstellung von 1,2-Diketoverbindungen aufgefunden worden, deren Entwicklung am Beispiel des Phenylglyoxals kurz aufgezeichnet werden soll.

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 2706 [1882].

²⁾ Ebenda 22, 568; 1353 [1889].

Gegenüber der ältesten Methode von *v. Pechmann*³⁾ (1887), wonach man Isonitrosoacetophenon mit Natriumbisulfit und Schwefelsäure umsetzt, bedeutet die Beobachtung von *Nef* und *Evans* (1904)⁴⁾, daß Benzoylcarbinol von wäßrigen Kupfer(II)-salzlösungen bei 14tägigem Stehen zu Phenylglyoxal oxydiert wird, einen wesentlichen Fortschritt. Sehr viel später wurde von *Madelung* und *Oberweger* (1932)⁵⁾ die Umwandlung von ω -bromierten Ketolacetaten durch Erhitzen oder Destillieren unter verminderterem Druck in die entsprechenden Glyoxale aufgefunden. Das gleiche Jahr brachte noch die elegante Laboratoriumsmethode von *Riley*, *Morley* und *Friend*⁶⁾, wonach Acetophenon mit Hilfe von Selendioxyd zu Phenylglyoxal oxydiert wird. In diesem Zusammenhang ist noch eine erst kürzlich von *Kröhne* (1933)⁷⁾ mitgeteilte neuartige Spaltung von ω -Bromphenacyl-pyridiniumbromid zu erwähnen, die ebenfalls zu Phenylglyoxal führt. Es besteht kein Zweifel, daß alle diese Verfahren besonders für die Darstellung substituierter Glyoxale zu umständlich sind und vor allem auch die mangelnde Ausbeute bei der Kondensation zum Imidazolsystem nicht berühren.

Wir gingen deshalb von der Überlegung aus, daß es zweckmäßig sein müßte, die 1,2-Diketone gar nicht zu isolieren, sondern sie sozusagen im *statu nascendi* gleich mit Ammoniak und einem entsprechenden Aldehyd zum Imidazolderivat zu kondensieren. Von den besprochenen Oxydationsmethoden für die wesentlich leichter zugänglichen Oxyketone schien für diese Zwecke das Verfahren mit Hilfe von Kupfer(II)-salzen besonders bevorzugt, da solche Kupfersalze ammoniaklöslich sind. Als einziges Hindernis stand, abgesehen von der Tatsache, daß man nicht wußte, ob ammoniakalische Kupferoxydösungen überhaupt Oxydationen dieser Art bewerkstelligen, offenbar nur die ungewöhnlich lange Reaktionszeit im Wege. Überraschenderweise stellte sich aber heraus, daß ammoniakalische Kupferoxydösung 1,2-Oxyketone fast augenblicklich zu den entsprechenden 1,2-Diketonen oxydiert und daß in Gegenwart eines Aldehyds sich sofort die Imidazolverbindung als unlöslicher Kupfer(I)-Komplex aus der Lösung abscheidet, und zwar in außerordentlich hoher Ausbeute. Die Umsetzung des Kupferkomplexes zur freien Base gelingt leicht mit Schwefelwasserstoff. Der Vorteil der neuen Arbeitsweise liegt besonders darin, daß ammoniakalische Kupferlösung ein so gelindes Oxydationsmittel darstellt, daß man alle, auch empfindliche Substituenten, vorher in die Oxyketoverbindung einführen kann und erst zuletzt den Imidazolring schließt. Die Darstellung von Imidazolderivaten ist damit geknüpft an die Bildung der Gruppe $-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot$ Halogen, wie sie leicht nach *Friedel-Crafts* oder mit Hilfe der *Friesschen* Verschiebung in aromatische Substanzen hereingebracht werden kann. Die Hydrolyse des ω -ständigen Halogens läßt sich, wie wir gefunden haben, in allen Fällen durch Kochen in wässriger Lösung durchführen. Aber auch die Acetate, wie sie durch Umsetzung des ω -ständigen Halogens mit Kaliumacetat in alkoholischer Lösung leicht entstehen, sind direkt für die neue Synthese verwendbar, da die ammoniakalische Lösung auch gleichzeitig die Verseifung des Acetats bewirkt.

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2904 [1887], **22**, 2556 [1889].

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **335**, 271 [1904].

⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 931 [1932].

⁶⁾ J. chem. Soc. London, 1932 I, 1875.

⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 1386 [1933].

