

Eine neue Synthese von Imidazolderivaten.

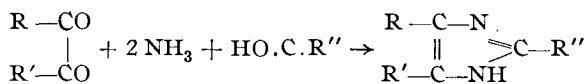
Von Doz. Dr. R. WEIDENHAGEN und Dr. R. HERRMANN,

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.

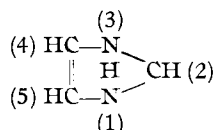
(Eingeg. 1. August 1935.)

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:



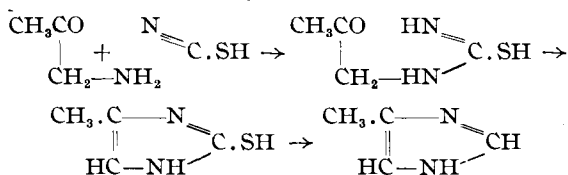
R, R', R'' = H, Alkyl, Aryl.

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 Marckwald²⁾ angegeben worden und besteht darin, daß man Aminoaldehyde und Aminoketone bzw. deren Acetale mit Kaliumrhodanid zunächst zu substituierten Thioharnstoffen umsetzt, die durch die kondensierende Wirkung von Salz- oder Schwefelsäure Ringschluß zu 2-Mercaptoimidazolen 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 Aboxydation 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.

Gegenüber der ältesten Methode von v. Pechmann³⁾ (1887), wonach man Isonitrosoacetophenon mit Natriumbisulfid 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 Oberwegener (1932)⁵⁾ die Umwandlung von ω-bromierten Ketolacetaten durch Erhitzen oder Destillieren unter vermindertem Druck in die entsprechenden Glyoxale aufgefunden. Das gleiche Jahr brachte noch die elegante Laboratoriumsmethode von Riley, Morley und Friend⁶⁾, wonach Acetophenon mit Hilfe von Selenioxyd zu Phenylglyoxal oxydiert wird. In diesem Zusammenhang ist noch eine erst kürzlich von Kröhnke (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 Kupferoxydlösungen überhaupt Oxydationen dieser Art bewerkstelligen, offenbar nur die ungewöhnlich lange Reaktionszeit im Wege. Überraschenderweise stellte sich aber heraus, daß ammoniakalische Kupferoxydlösung 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 —CO·CH₂-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].

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

²⁾ Ebenda **22**, 568, 1353 [1889].

Auf diese Weise ist eine große Zahl von Imidazol-derivaten hergestellt worden: 4 (5)-Phenyl-, Aminophenyl-, Antifebryl-, Oxyphenyl-, Methoxyphenyl-, Carboxyphenyl-, Toly-imidazol usw., sowie deren 2-Homologe. Aber auch in der aliphatischen Reihe ist das Verfahren gut durchführbar. Hier kann besonders Acetol bzw. Acetolacetat als Ausgangsmaterial dienen, welches zu 4 (5)-Methylimidazol bzw. dessen 2-Homologen führt. Interessanterweise setzt sich auch Dioxyacetone in der aufgefundenen Weise um und liefert in hoher Ausbeute (mindestens 70%) 4 (5)-Oxymethylimidazol, welches als Ausgangsmaterial für die bekannte Histaminsynthese nach *Pyman*⁸⁾ bisher nur über Li-aminoacetone zugänglich war.

Die glatte Umsetzung des Dioxyacetons ist noch aus einem anderen Grunde bedeutungsvoll. Von *Parrod*⁹⁾ ist gefunden worden, daß reduzierende Kohlenhydrate, im weiteren Sinne auch Dioxyacetone, von ammoniakalischer Kupferlösung, durch welche Sauerstoff oder Luft geleitet wird, teilweise in Imidazol-derivate verwandelt werden. Dioxyacetone liefert nach diesem Verfahren neben einer Reihe von Oxydationsprodukten, wie Säuren, in einer Ausbeute von nur 0,1% Oxymethylimidazol. Von diesem Forscher ist offenbar die nach stöchiometrischen Gesetzmäßigkeiten verlaufende Oxydation vollständig übersehen worden. Die Imidazolbildung aus Kohlenhydraten ist nach dem französischen Verfahren überhaupt nur möglich, weil sich in ammoniakalischer Lösung aus Kohlenhydraten immer geringe Mengen Formaldehyd bilden, ähnlich wie bei der klassischen Darstellung von 4 (5)-Methylimidazol aus Traubenzucker mit Hilfe von Zinkhydroxyd-Ammoniak nach *Windaus* und *Knoop*¹⁰⁾.

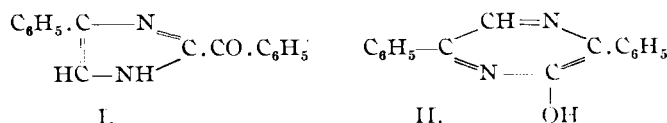
Es ist immerhin überraschend, daß die Imidazolbildung nach der von uns gefundenen Methode in so glatter

⁸⁾ J. chem. Soc. London **89**, 668 [1911].

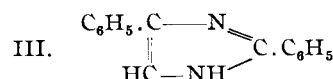
⁹⁾ Bull. Soc. chim. [4], **51**, 1424 [1932].

¹⁰⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 1166 [1905].

Weise verläuft. Nachdem die Oxydation der Oxyketo-Verbindung zur Diketo-Verbindung stattgefunden hat, kommt auch diese für die Ringschließung in 2-Stellung in Frage, so daß aus Benzoylcarbinol beispielsweise 2-Benzoyl-4 (5)-phenylimidazol (I) entstehen würde. Weiterhin können auch 2 Moleküle der Diketo-Verbindung unter



Dazwischenschlebung von 2 Mol Ammoniak zum 1,4-Diphenyl-3-oxypyrazin (II) zusammentreten. Schließlich kann Phenylglyoxal unter Abspaltung von Ameisensäure Benzaldehyd liefern, der seinerseits mit unverändertem Phenylglyoxal 2, 4 (5) Diphenylimidazol (III) ergeben würde. In der Tat treten diese Umsetzungen ein, wenn



man den zusätzlichen Aldehyd fortläßt¹¹⁾. Aber auch bei Gegenwart von aliphatischen Aldehyden mit größerer Kettenlänge als Butyraldehyd treten offenbar infolge der Reaktionsträgheit solcher Aldehyde jene unerwünschten Umsetzungen auf.

Trotz dieses kleinen Mangels ist das Anwendungsfeld der neuen Methode außerordentlich groß, und es wird langer Zeit bedürfen, alle möglichen Verbindungen herzustellen. Mit Rücksicht auf die physiologische Bedeutung einiger Imidazol-derivate wird man diesen Weg beschreiten müssen. Eine Reihe der hergestellten Derivate hat in pharmakologischer Beziehung bereits wichtige Anhaltspunkte geliefert. Darüber hinaus hat sich gezeigt, daß auch chemotherapeutisch erwünschte Substanzen mit Hilfe der neuen Methode zugänglich sind. [A. 86.]

¹¹⁾ Vgl. ebenda **38**, 1531 [1905].

Analytisch-technische Untersuchungen

Bestimmung und Trennung von Metallen mit „Thionalid“. II.

Von Dozent Dr. R. BERG und Dr. W. ROEBLING.

Aus dem Chemischen Institut der Albertus-Universität, Königsberg i. Pr.

Nach einem Vortrag in der Fachgruppe für Analytische Chemie auf der 47. Hauptversammlung des V. d. Ch. zu Köln am 24. Mai 1934.

(Eingeg. 23. Juli 1935.)

In einer kürzlich in dieser Zeitschrift erschienenen Abhandlung¹⁾ wurde über die Anwendung des „Thionalids“ in der qualitativen Analyse berichtet. Das „Thionalid“²⁾ — thioglykolsaures β -Aminonaphthalid — von der Formel $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{.NH.CO.CH}_2\text{.SH}$ bildet mit Metallen schwerlösliche, innere Komplexe. Aus dem qualitativen Befund ergaben sich 4 Gruppen:

- I. Gruppe: Fällung in mineralaurer Lösung (Cu, Ag, Au, Hg, Sn, As, Sb, Bi, Pt, Pd),
- II. Gruppe: Fällung in natron-alkalischer tartrathaltiger Lösung (Cu, Au, Hg, Cd, Tl),
- III. Gruppe: Fällung in cyankalischer tartrathaltiger Lösung (Au, Tl, Sn, Pb, Sb, Bi),
- IV. Gruppe: Fällung in cyankalischer tartrathaltiger und natronalkalischer Lösung (Tl).

Im folgenden werden die Bestimmungen und Trennungen einiger Metalle der ersten Gruppe, und zwar

¹⁾ R. Berg u. W. Roebling, diese Ztschr. **48**, 430 [1935]; s. auch Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 403 [1935].

²⁾ Die Herstellung und den Vertrieb des „Thionalids“ hat die Firma Chem. Fabrik Schering-Kahlbaum, Berlin, übernommen.

Kupfer, Silber, Quecksilber und Wismut beschrieben. Diese Metalle lassen sich dank ihrer hohen Fällungsempfindlichkeit (durchschnittlich 1:1000000), Schwerlöslichkeit in Mineralsäure, formelrichtiger Zusammensetzung schnell und genau bestimmen und von den mit „Thionalid“ in Mineralsäure nicht fällbaren Metallen trennen. Selbst extreme Mengen von Fremdmetallen, wie sie oft bei technischen Analysen vorliegen, und die zum Teil eine genaue Bestimmung erschweren, beeinflussen im vorliegenden Fall die Genauigkeit der Bestimmungen nicht. Diese können erfolgen:

- A. Gravimetrisch:
 - a) durch Wägung des bei 100° bzw. 105° getrockneten Metallkomplexes,
 - b) durch Verglühen des Niederschlages.
- B. Maßanalytisch:
 - a) durch jodometrische Bestimmung der organischen Komponente,
 - b) nach der Filtrationsmethode³⁾.
- C. Nephelometrisch (nur für Mikrobestimmungen).
- D. Colorimetrisch (nur für Mikrobestimmungen).

³⁾ Th. Bucherer, Z. analyt. Chem. **59**, 297 [1920]; **82**, 1 [1930].