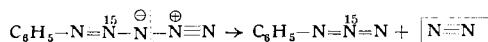
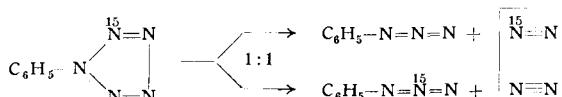


Wenn man in der Hauptreaktion die Abspaltung von Stickstoff aus dem Benzol-diazo-azid vermutet¹⁾, dann sollte das entbundene Gas, der Primär-Stickstoff, frei von der Markierung sein gemäß



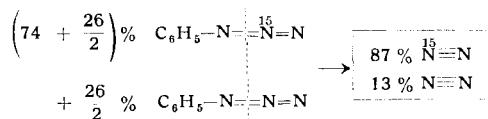
%¹⁵N Ber. 0,37 („Natürlicher“ Stickstoff)
Gef. 0,415; 0,40; 0,39; 0,40

Phenyl-pentazol als Zwischenstufe des zweiten Weges läßt für den Sekundär-Stickstoff eine Verdünnung der Markierung mit dem Dreifachen an natürlichem Stickstoff voraussehen.



%¹⁵N Ber. $\frac{1}{4}$ (2,68 + 3 · 0,37) = 0,95
Gef. 0,93; 0,95; 0,92; 0,91

Auch der Stickstoff aus Phenylazid (Produkt beider Reaktionswege) wies nahezu den aus der Reaktionsverzweigung berechneten ¹⁵N-Gehalt auf.



%¹⁵N Ber. $0,87 \cdot \frac{1}{2}$ (2,68 + 0,37) + 0,13 · 0,37 = 1,38
Gef. 1,40; 1,44

Die Resultate stehen in Einklang mit den postulierten Zwischenstufen und lassen keinen Zweifel daran, daß es sich bei den kinetisch unterscheidbaren Reaktionswegen um einheitliche Chemismen handelt. Der Isotopengehalt des Sekundär-Stickstoffs stellt an die Symmetrie-Eigenschaften der verantwortlichen Zwischenstufe Anforderungen, denen kaum eine andere plausible Formel als die des Phenyl-pentazols gerecht wird.

3.) Zur Erhöhung der Beweiskraft wurde eine analoge Versuchsreihe mit endständig markiertem p-Äthoxy-benzol-diazoniumchlorid unter sonst gleichen Bedingungen durchgeführt. Vorversuche ohne Markierung ergaben in Methylglykol 64 % Primär- und 36 % Sekundär-Stickstoff.

Primär-Stickstoff %¹⁵N Ber. 0,37
Gef. 0,41; 0,40
Sekundär-Stickstoff %¹⁵N Ber. 0,95
Gef. 0,92; 0,94

Stickstoff aus p-Äthoxy-phenylazid:
%¹⁵N Ber. $0,82 \cdot \frac{1}{2}$ (2,68 + 0,37) + 0,18 · 0,37 = 1,32
Gef. 1,37; 1,35; 1,37; 1,37

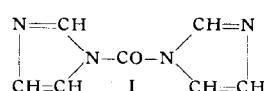
Ein eingegangen am 12. November 1956 [Z 407]

Synthese, Eigenschaften und präparative Verwendung von N,N'-Carbonyl-di-imidazol

Von Dr. H. A. STAAB

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg

Untersuchungen über N-Acyl-Derivate Stickstoff-haltiger „aromatischer“ Fünfringe zeigten^{5, 6)}, daß die Reaktionsfähigkeit der N-Acyl-Gruppen mit zunehmender Zahl der Ring-Stickstoffatome erheblich steigt. Während bei den N-Acyl-pyrrolen ebenso wie bei den normalen Säureamiden in neutralem Medium keine Hydrolyse zu beobachten ist, werden die N-Acyl-imidazole schon durch Leitfähigkeitswasser bei Zimmertemperatur mit Halbwertszeiten von wenigen Minuten gespalten⁷⁾). Die theoretischen Überlegungen zur Deutung dieser Befunde führten zu der Annahme, daß eine weitere starke Steigerung der Reaktivität der Carbonyl-Gruppe erreicht



⁵⁾ H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1927 [1956].

⁶⁾ H. A. Staab, ebenda 89, 2088 [1956].

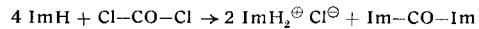
⁷⁾ Vgl. a. H. A. Staab, diese Ztschr. 68, 616 [1956].

werden müßte, wenn diese mit einem zweiten Imidazol-Ring verbunden würde. Für ein solches bisher unbekanntes N,N'-Carbonyl-di-imidazol (I), das die >N-CO-N<-Gruppierung der sonst so beständigen Harnstoff-Reihe enthält, waren sowohl in theoretischer als auch in präparativer Hinsicht interessante Eigenschaften zu erwarten.

Bei sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß wurde I in nahezu quantitativer Ausbeute durch Umsetzen von 4 Mol Imidazol mit 1 Mol Phosgen in wasserfreiem Tetrahydrofuran erhalten. I ist eine weiße kristallisierte Substanz (Fp 112–114 °C), die sich im Vakuum-Exsikkator über P₂O₅ gut aufbewahren läßt. Erwartungsgemäß ist I durch eine außergewöhnliche Reaktionsfähigkeit ausgezeichnet, die die der N-Acyl-imidazole noch beträchtlich übertrifft. Es wird bei Zimmertemperatur durch Leitfähigkeitswasser unter stürmischer CO₂-Entwicklung sofort quantitativ zu Imidazol hydrolysiert; mit Alkoholen entstehen Kohlensäureester, mit Aminen Harnstoff-Derivate.

Wie es nach unseren früheren Befunden^{5, 8)} über die Beziehung der C=O-Valenzschwingungsfrequenz zur elektrophilen Reaktivität der Carbonyl-Gruppe zu erwarten war, hat die Carbonyl-Bande von I mit 1763 cm⁻¹ (in Chloroform) eine noch höhere Wellenzahl als die der N-Acyl-imidazole (1747 cm⁻¹). Blieb die zur IR-Messung benutzte Lösung von I in reinem Chloroform einige Zeit unverschlossen stehen, so ließ sich die Zersetzung von I unter dem Einfluß der Luftfeuchtigkeit an der Intensitätsabnahme der Carbonyl-Bande verfolgen. Nach etwa 30 min war nur noch das Spektrum des Imidazols zu erhalten, dem bei etwa 2320 cm⁻¹ eine scharfe charakteristische Bande überlagert war, die der asymmetrischen Valenzschwingung des bei der Hydrolyse entstandenen Kohlendioxys zuzuordnen ist*).

N,N'-Carbonyl-di-imidazol ist ein noch wirksamerer Carbonyl-Überträger als das Phosgen selbst. Daß es trotzdem bei der Einwirkung von Phosgen auf Imidazol unter den obengenannten Bedingungen in so guter Ausbeute erhalten werden kann, beruht offenbar darauf, daß nach der Reaktionsgleichung



gleichzeitig das in wasserfreiem Tetrahydrofuran unlösliche Imidazolhydrochlorid gebildet wird, das aus der Reaktionsphase ausscheidet und den Reaktionsablauf zugunsten der Bildung von I beeinflußt.

N,N'-Carbonyl-di-imidazol läßt sich präparativ mit sehr gutem Erfolg an Stelle von Phosgen dazu verwenden, Amino-Gruppen und alkoholische OH-Gruppen durch den Carbonyl-Rest bifunktionell zu verknüpfen. Es hat dabei gegenüber Phosgen die folgenden Vorteile: 1. Der Reaktionsablauf ist schon bei Zimmertemperatur in wenigen Minuten praktisch vollständig. 2. Es tritt kein HCl auf, durch das unerwünschte Nebenreaktionen bewirkt werden können; stattdessen entsteht außer dem Reaktionsprodukt nur das unter den Reaktionsbedingungen chemisch inerte Imidazol, das in der Regel leicht abgetrennt werden kann. 3. N,N'-Carbonyl-di-imidazol ist als kristallisierte Festsubstanz leichter dosierbar als das gasförmige Phosgen; außerdem ist es ungiftig und läßt sich — wenn es einmal in größerer, für mehrere Einzelreaktionen ausreichender Menge aus Phosgen dargestellt ist — viel angenehmer handhaben als das stark giftige Phosgen. Das eingesetzte Imidazol kann bei allen Umsetzungen nahezu vollständig zurückgewonnen werden.

Die präparativen Anwendungsmöglichkeiten der neuen Verbindung, die noch ausführlicher untersucht werden sollen, seien an folgenden Beispielen gezeigt:

Umsetzung mit o-Phenyldiamin zu Benzimidazol: 325 mg (2 mMol) I in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 215 mg (2 mMol) o-Phenyldiamin in 20 ml Tetrahydrofuran werden zusammengegeben. Nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Tetrahydrofuran i. V. abgedampft und der Rückstand zur Entfernung des Imidazols mit 3 mal 25 ml 1 n H₂SO₄ gewaschen. Die zurückbleibenden Kristalle, die schon aus praktisch reinem Benzimidazol bestehen, werden aus Äthanol/Wasser (1:1) umkristallisiert: farblose Blättchen, Fp 311 °C; Ausbeute an analysenreiner Substanz 87 %.

Umsetzung mit Anilin zu symmetrischem Diphenyl-harnstoff: Zu einer Lösung von 325 mg (2 mMol) I in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 370 mg (4 mMol) Anilin gegeben. Nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Tetrahydrofuran i. V. abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und zur Entfernung des Imidazols mit 3 mal 25 ml 1 n H₂SO₄ ausgeschüttelt. Die nach dem Einengen der getrockneten ätherischen Lösung zurückbleibenden Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert: farblose Prismen, Fp 236 °C; Ausbeute an analysenreiner Substanz 91 %.

Ein eingegangen am 14. November 1956 [Z 406]

⁸⁾ W. Otting, Chem. Ber. 89, 1940 [1956].

^{*)} Herrn Dr. W. Otting wird für die Aufnahme der IR-Spektren bestens gedankt.