

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV

Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)^[*]

VON PROF. DR. DR. H. A. STAAB

ORGANISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Georg Wittig zum 65. Geburtstag gewidmet

Einleitung

1. Zur Reaktivität der heterocyclischen Amide
2. Darstellung und Eigenschaften von Carbonsäure-azoliden
 - a) Imidazolide
 - b) Pyrazolide
 - c) Andere Azolide
3. Darstellung und Eigenschaften von Diazoliden der Kohlensäure
 - a) N,N'-Carbonyl-di-imidazole und andere N,N'-Carbonyl-diazole
 - b) Umsetzung von N,N'-Carbonyl-di-imidazol mit Carbonsäuren zu Imidazoliden
 - c) N,N'-Carbonyl-2,2'-diimidazyl
4. Transacylierungsreaktionen der Imidazolide
 - a) Synthese von Carbonsäureestern
 - b) Synthese von Amiden, Peptiden, Hydraziden und Hydroxamsäuren
 - c) Synthese von Carbonsäure-anhydriden
 - d) C-Acylierung von Phosphin-alkylenen
 - e) Andere C-Acylierungen
 - f) Acylierung von Peroxyden
5. Synthese von Aldehyden aus Carbonsäuren über Imidazolide

6. Synthese von Ketonen aus Carbonsäuren über Imidazolide
7. Phosgen-analoge Reaktionen des N,N'-Carbonyl-di-imidazols
 - a) Umsetzung mit Aminen
 - b) Umsetzung mit Alkoholen und Phenolen
8. Thiophosgen-analoge Reaktionen des N,N'-Thiocarbonyl-di-imidazols
9. Carbimino-Analoga des N,N'-Carbonyl-di-imidazols und der Imidazolide
10. Sulfonsäure-imidazolide
 - a) Darstellung und Eigenschaften
 - b) Aminolyse zu Sulfonamiden
 - c) Alkoholyse zu Sulfonsäureestern
 - d) Verätherung mit Hilfe von Sulfonsäure-imidazoliden
11. N,N'-Thionyl-di-imidazol und N,N'-Sulfuryl-di-imidazol
12. Phosphorsäure-imidazolide
 - a) Darstellung und Eigenschaften
 - b) Phosphorylierungsreaktionen mit Phosphorsäure-imidazoliden
13. Imidazolide in der Biochemie

Einleitung

Synthesen mit reaktionsfähigen heterocyclischen Amiden (Azoliden) benutzen ein Prinzip der Aktivierung chemischer Verbindungen, das erst in den letzten Jahren systematisch untersucht und in seiner allgemeinen Anwendbarkeit erkannt wurde, obwohl in dieser Richtung schon längere Zeit einige isolierte Beobachtungen vorlagen.

Unsere Beschäftigung mit dieser Verbindungsgruppe ging von einer biochemischen Fragestellung aus und konzentrierte sich zunächst auf kinetische Untersuchungen der Reaktionen der Azolide. Obgleich schon in unserer ersten Veröffentlichung über diese Verbindungen auf ihre „mögliche Verwendung bei präparativen Transacylierungen“ hingewiesen wurde [1], stand die präparative Anwendbarkeit dieser Reaktionen zunächst nicht im Vordergrund. Inzwischen sind es aber gerade die aus diesen Untersuchungen hervorgegangenen präparativen Methoden, die zunehmend Interesse und Anwendung finden.

[*] Erscheint mit ausführlichen Arbeitsvorschriften in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., Band IV.

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

1. Zur Reaktivität der heterocyclischen Amide

Als reaktionsfähige heterocyclische Amide oder „Azolide“ bezeichnen wir Amide, deren Amid-Stickstoff Glied eines quasi-aromatischen Fünfringes mit mindestens zwei Stickstoffatomen im Ring – also eines „Azols“ [2] – ist. Während normale Amide bei nukleophilen Reaktionen (z. B. bei der Hydrolyse oder Alkoholyse) durch eine besonders geringe Reaktionsbereitschaft ausgezeichnet sind, findet man für die Azolide bei nukleophilen Reaktionen eine in ihrem Ausmaß auf den ersten Blick zweifellos überraschende Reaktionsfähigkeit, durch die diese Verbindungen mit den Säurehalogeniden und Anhydriden auf eine Stufe gestellt werden.

Tabelle I zeigt dies für die Hydrolyse von Essigsäure-azoliden in Wasser bei neutralem *pH* und Raumtemperatur. Während N-Acetyl-pyrrol (I) wie andere Carbonsäureamide in neutralem wäbrigem Medium nicht mit messbarer Geschwindigkeit hydrolysiert wird, hat die Hydrolyse des N-Acetyl-imidazols (III) bei 25 °C schon eine Halbwertszeit von 41 min; unter

[2] Zu den „Azolen“ rechnen wir Imidazol, Pyrazol, die Triazole, Tetrazol, Benzimidazol, Benztriazol und deren Substitutionsprodukte.

den gleichen Bedingungen wird N-Acetyl-1,2,4-triazol (V) mit einer Halbwertszeit von nur 6,4 min hydrolysiert, und N-Acetyl-tetrazol (VI) zerfällt bei 25 °C beim Auflösen in reinem Wasser so schnell in Tetrazol und Essigsäure, daß mit den üblichen kinetischen Methoden die Hydrolysegeschwindigkeit nicht ermittelt werden kann.

	<chem>CC1=NC=CC1</chem>	<chem>CC1=NC=CC1</chem>	<chem>CC1=NC=CC1</chem>
CO	CO	CO	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	
I	II	III	
$k' \cdot 10^5 [\text{sec}^{-1}]$	→ 0	1,27 [4]	28,1
$\tau_{1/2} [\text{min}]$	→ ∞	908	41
$\nu'_{\text{C=O}} [\text{cm}^{-1}]$	1732		1747
	<chem>CC1=NC=CC1</chem>	<chem>CC1=NC=CC1</chem>	<chem>CC1=NC=CC1</chem>
CO	CO	CO	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	
IV	V	VI	
$k' \cdot 10^5 [\text{sec}^{-1}]$	43,5 [4]	180	> 2000
$\tau_{1/2} [\text{min}]$	26,6	6,4	< 0,5
$\nu'_{\text{C=O}} [\text{cm}^{-1}]$		1765	1779
	<chem>CC1=NC=CC1</chem>	<chem>CC1=NC=CC1</chem>	<chem>CC1=NC=CC1</chem>
CO	CO	CO	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	
VII	VIII	IX	
$k' \cdot 10^5 [\text{sec}^{-1}]$	→ 0	1,75	10,1
$\tau_{1/2} [\text{min}]$	→ ∞	760	115
$\nu'_{\text{C=O}} [\text{cm}^{-1}]$	1711	1729	1735

Tabelle 1. k' -Werte und Halbwertszeiten $\tau_{1/2}$ für die Hydrolyse von Essigsäure-azoliden in Leitfähigkeitswasser bei 25 °C und neutralem pH ($\nu'_{\text{C=O}}$ -Werte der in Chloroform gemessenen IR-Spektren) [1, 3]

Die große Reaktionsfähigkeit der Azolidine und die innerhalb dieser Gruppe aufgefundene Reaktivitätsabstufung hängt mit dem quasi-aromatischen Bindungszustand der Azole zusammen [1, 5]. Durch die Einbeziehung des Elektronenpaares des Amid-Stickstoffs in das cyclische π -Elektronensystem wird dieses Stickstoffatom positiviert. Dadurch wird in der exocyclischen Bindung dieses Stickstoffatoms ein Elektronensog in Richtung auf den Ring ausgetragen; dieser Elektronensog führt bei den unsubstituierten Heterocyclen zu der bekannten Acidität der N-H-Bindungen und erhöht bei den Azolidinen die Geschwindigkeit nukleophiler Reaktionen an der Carbonylgruppe, gleichgültig, ob es sich dabei um $\text{S}_{\text{N}}1$ -oder Additions-Eliminierungs-Mechanismen handelt. Die Zunahme der Reaktionsfähigkeit mit zunehmender Zahl der Stickstoffatome im Ring wird durch die Annahme erklärt, daß die Delokalisation der einsamen Elektronen des Amid-Stickstoffs – und damit auch der Elektronensog des Ringes – um so größer wird, je mehr CH-Gruppen des Ringes durch die elektronegativeren Stickstoffatome ersetzt werden. Bei den isomeren Azolidinen mit gleicher Zahl von Stickstoffatomen im Ring zeigen diejenigen Verbindungen, bei denen die größte Zahl von Stickstoffatomen benachbart ist, eine kleinere Reaktionsfähigkeit als ihre Isomeren: Pyrazolidine (II) werden langsamer hydrolysiert als Imidazolidine [4, 6], 1,2,3-Triazolidine (IV) lang-

[3] H. A. Staab, Chem. Ber. 90, 1320 (1957).

[4] R. Hüttel u. J. Kratzer, Chem. Ber. 92, 2014 (1959).

[5] H. A. Staab, W. Otting u. A. Ueberle, Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem. 61, 1000 (1957).

[6] H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. 622, 31 (1959).

samer als 1,2,4-Triazolidine (V) [4]. Offenbar ist bei diesen Verbindungen die Positivierung des Amid-Stickstoffs geringer, weil zwei benachbarte Stickstoffatome nicht die gleiche π -Ladungsdichte übernehmen können wie zwei durch ein Kohlenstoffatom voneinander getrennte N-Atome.

In der Reihe N-Acetyl-indol (VII)/N-Acetyl-benzimidazol (VIII)/N-Acetyl-benztriazol (IX) findet man ebenfalls eine Zunahme der Hydrolyse-Geschwindigkeit mit der Zahl der Stickstoffatome im Ring [3]; allerdings ist die Reaktionsfähigkeit jeweils kleiner als bei den monocyclischen Azolidinen mit gleicher Zahl und Anordnung der Ring-Stickstoffatome, was auch hier wieder in Übereinstimmung mit theoretischen Vorstellungen ist [7].

Eine Reaktivitätsabstufung wie bei der Hydrolyse der Carbonsäure-azolidine (Tabelle 1) findet man auch bei anderen nukleophilen Reaktionen an der Carbonyl-Gruppe dieser Verbindungen, also z. B. bei der Alkoholyse und Aminolyse. Alle diese Reaktionen lassen sich spektralphotometrisch verfolgen, da die Azolidine charakteristische intensive Absorptionsbanden haben, die in der Regel längerwellig liegen als die Absorptionsbanden der Hydrolyse-, Alkoholyse- und Aminolyse-Produkte. Als Beispiel zeigt Abb. 1 die Änderung des Absorptionspektrums bei der Neutralhydrolyse des N-[4-Methylbenzoyl]-imidazols bei 21 °C in Wasser/Tetrahydrofuran (3:1). Solche kinetische Untersuchungen haben ergeben, daß die Aminolyse und Alkoholyse der Azolidine nach dem bimolekularen Additions-Eliminierungs-Mechanismus (AE) verläuft. Auch die Neutralhydrolyse der aromatischen Azolidine folgt diesem Mechanismus, wie das in Abb. 2 angegebene Hammett-Diagramm mit der Reaktionskonstanten $\rho = +1,85$ für die Imidazolidine zeigt [5]. Dagegen scheint bei sterisch gehinderten aliphatischen Azolidinen die Hydrolyse in reinem Wasser nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus zu verlaufen.

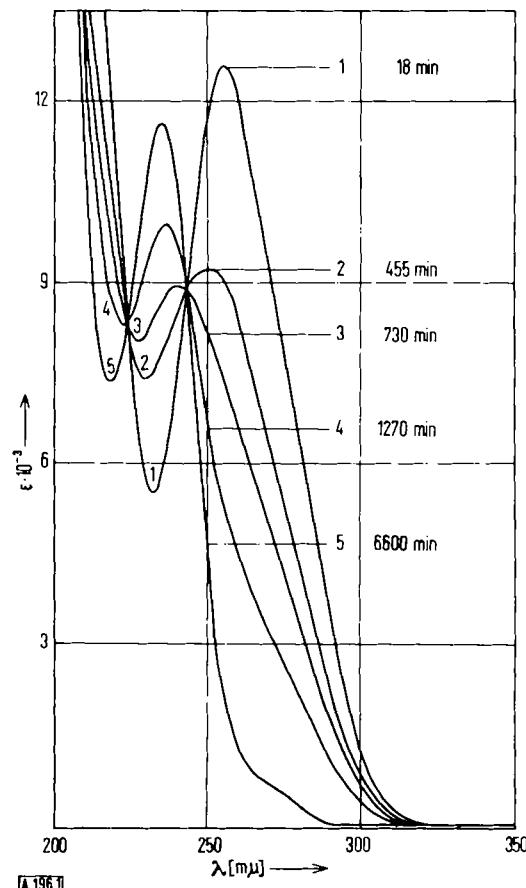


Abb. 1. Hydrolyse von N-[4-Methylbenzoyl]-imidazol in Wasser/Tetrahydrofuran (3:1) bei 21 °C

[7] Vgl. C. A. Coulson u. H. C. Longuet-Higgins, Trans. Faraday Soc. 43, 87 (1947).

sen [8,9]. Diese Schlußfolgerungen ergeben sich im wesentlichen aus der Untersuchung der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten und der Aktivierungsenergien von der Natur des Sauerrestes. Die Reaktivitätsunterschiede bei Variation des Sauerrestes sind innerhalb der einzelnen Gruppen der Azolide sehr beträchtlich: während z. B. in der Imidazolid-Reihe substituierte aromatische Imidazolide wie das p-Dimethylamino-benzoesäure-imidazolid bei Raumtemperatur durch Wasser mit Halbwertszeiten von mehreren Wochen hydrolysiert werden, werden N-[Trifluoracetyl]-imidazol und N-[Trichloracetyl]-imidazol unter den gleichen Bedingungen in auerst heftiger Reaktion praktisch augenblicklich zersetzt [10]. Zu den reaktionsfahigsten Imidazoliden gehört das N-Formyl-imidazol, dessen Hydrolysegeschwindigkeit noch etwa um den Faktor 100 größer ist als die des N-Acetyl-imidazols (Tabelle 1) [11].

2. Darstellung und Eigenschaften von Carbonsäure-azoliden

a) Imidazolide

Obgleich die Imidazolide unter den heterocyclischen Amiden nicht die reaktionsfähigste Verbindungsgruppe sind (vgl. Tabelle 1), kommt ihnen doch für präparative Zwecke wegen der leichten Zugänglichkeit des Imidazols das größte Interesse zu. Wie Tabelle 2 zeigt, sind fast alle Imidazolide kristallisierte Substanzen, die sich mit ganz wenigen Ausnahmen – gut handhaben lassen. In der Literatur lagen über Imidazolide vor Beginn unserer Arbeiten nur wenige Angaben vor. *E. Bamberger* [14] hatte

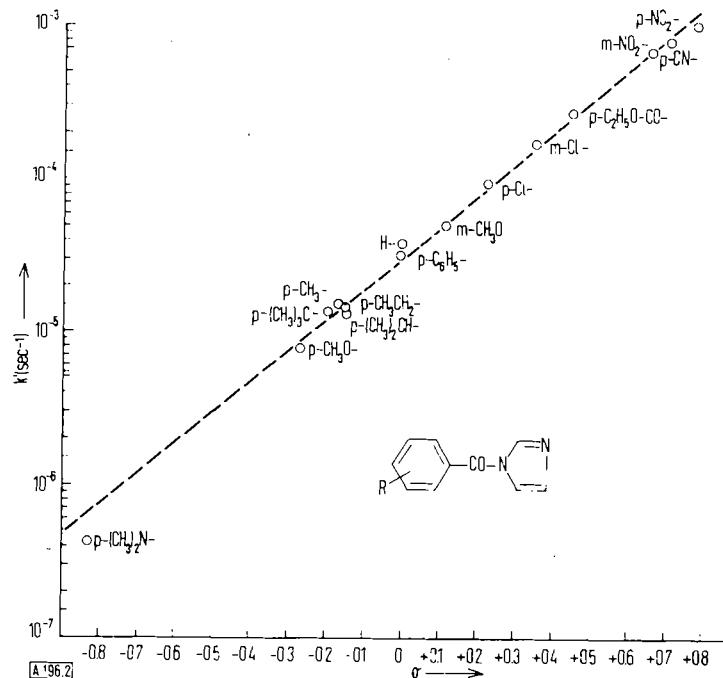


Abb. 2. Hammett-Diagramm für die Hydrolyse aromatischer Imidazolide in Wasser/Tetrahydrofuran (3:1) bei 21 °C

Wie Tabelle 1 für Essigsäure-azolide zeigt, beobachtet man bei den Azoliden gleichsinnig mit der Zunahme der Reaktionsfähigkeit bei nukleophilen Reaktionen an der Carbonylgruppe eine beträchtliche kurzwellige Verschiebung der IR-Carbonylbande, die bei den reaktionsfähigeren Verbindungen, z. B. beim N-Acetyl-tetrazol (1780 cm^{-1}), in einen für Amide ganz ungewöhnlichen Frequenzbereich gerät [1, 12]. Auch diese Verschiebung der Carbonylbande nach der kurzweligen Seite bzw. die Erhöhung der C=O-Kraftkonstante, die dieser Verschiebung zugrundeliegt, läßt sich auf den zunehmenden Elektronensog der Heterocyclen zurückführen [5]. Bei substituierten Benzoesäure-imidazoliden und Benzoesäure-1,2,4-triazoliden wurde die Carbonylwellenzahl $\nu_{\text{C=O}}$ dem $\log k$ für die Neutralhydrolyse so gut proportional gefunden, daß die Hydrolysegeschwindigkeiten für zahlreiche Glieder dieser Reihe innerhalb der Fehlergrenzen der kinetischen Bestimmung aus den IR-Spektren vorausgesagt werden konnten [5]. Darüber hinaus sind die besonders kurzweligen Carbonylbanden der Azolide zur Identifizierung von Verbindungen dieses Strukturtyps von Interesse [13].

1892 beobachtet, daß Imidazole bei dem Versuch der Acylierung mit Säurechloriden in alkalischer Lösung eine Ringaufspaltung erfahren. *O. Gerngross* [15] hat dann aber 1913 gezeigt, daß N-Benzoyl-imidazol, das allerdings nach unseren kinetischen Befunden wesentlich stabiler ist als die aliphatischen Imidazolide, durch Umsetzung von Benzoyl-chlorid mit Imidazol im Molverhältnis 1:2 in Benzol erhalten werden kann. Das erste aliphatische Imidazolid und die einzige weitere Verbindung, die von den in Tabelle 2 aufgeführten Carbonsäureimidazoliden schon bekannt gewesen ist, hat nach früheren vergeblichen Versuchen erst 1952 *J. H. Boyer* [16] aus Imidazol und Isopropenyl-acetat hergestellt. Die gleiche Verbindung erhielten etwas später nach dem Verfahren von *Gerngross Th. Wieland* und *G. Schneider* [17], die auch erstmals einige Versuche über die hydrolytische und aminolytische Reaktionsfähigkeit des N-Acetyl-imidazols ausführten und auf Grund ihrer Ergebnisse die Imidazolide zur Gruppe der „energiereichen“ Acetyl-Derivate rechneten. Schon 1928 hatten allerdings *M. Bergmann* und *L. Zervas* [18] gezeigt, daß die analogen N-Aminoacyl-Derivate des Histidins mit Aminosäuren zu Dipeptiden zu reagieren vermögen, und sie hatten die Frage diskutiert, ob solche Reaktionen bei der biologischen Proteinsynthese eine Rolle spielen könnten.

- [8] H. A. Staab, *Chem. Ber.* 89, 2088 (1956).
 [9] H. A. Staab u. D. Wurmb-Gerlich, unveröffentlicht.
 [10] H. A. Staab u. G. Walther, *Chem. Ber.*, im Druck.
 [11] H. A. Staab u. B. Polenski, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
 [12] W. Oetting, *Chem. Ber.* 89, 1940 (1956).
 [13] Siehe z. B. R. Gompper, E. Hoyer u. H. Herlinger, *Chem. Ber.* 92, 550 (1959); H. A. Staab u. G. Seel, *ibid.* 92, 1302 (1959).
 [14] E. Bamberger u. B. Berlé, *Liebigs Ann. Chem.* 273, 342 (1892); vgl. auch O. Gerngross, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 46, 1913 (1913).
 [15] O. Gerngross, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 46, 1908 (1913).
 [16] J. H. Boyer, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 6274 (1952).
 [17] Th. Wieland u. G. Schneider, *Liebigs Ann. Chem.* 580, 159 (1953).
 [18] M. Bergmann u. L. Zervas, *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 175, 145 (1928).

Tabelle 2. Einige Imidazolide der Carbonsäure- und Kohlensäure-Reihe (Im = N-Imidazyl)

	Fp (Kp) [°C]	Lit.		Fp (Kp) [°C]	Lit.
I. Imidazolide der Carbonsäure-Reihe					
a) Monoimidazolide					
H-CO-Im	54 - 55	[11]	4-(CH ₃) ₂ CH-C ₆ H ₄ -CO-Im	53,5 - 54,5	[19]
CH ₃ -CO-Im	104	[1, 16, 17]	4-(CH ₃) ₂ C-C ₆ H ₄ -CO-Im	110	[19]
CH ₃ -CH ₂ -CO-Im	38	[1]	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -CO-Im	120 - 121,5	[19]
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CO-Im	19	[1]	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CO-Im	68 - 69	[19]
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-Im	(100/18 Torr)	[1]	4-Cl-C ₆ H ₄ -CO-Im	86,5 - 87,5	[19]
CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-Im	35	[1]	4-Br-C ₆ H ₄ -CO-Im	94	[19]
CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-Im	47	[1]	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -CO-Im	109	[19]
CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-Im	63	[1]	4-CH ₃ CONH-C ₆ H ₄ -CO-Im	179 - 180	[50]
CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-Im	70,5 - 71	[45]	4'-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -N-C ₆ H ₄ -CO-Im	97 - 100	[19]
CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-Im	83	[1]	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CO-Im	123	[19]
(CH ₃) ₂ CH-CO-Im	(92/18 Torr)	[8]	4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ -CO-Im	77 - 78	[49]
(CH ₃) ₃ C-CO-Im	56	[8]	4-C ₅ H ₄ N-CO-Im	95	[19]
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO-Im	53	[9]	2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ -CO-Im	86 - 87	[9]
(C ₆ H ₅) ₂ CH-CO-Im	126 - 128	[9]	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ -CO-Im	46	[51]
(C ₆ H ₅) ₃ C-CO-Im	148	[9]	b) Diimidazolide		
C ₆ H ₅ -CH=CH-CO-Im	133 - 134	[19]	Im-CO-(CH ₂) ₂ -CO-Im	166	[34]
CH ₃ -CH=CH-CH-CH-CO-Im	86	[51]	Im-CO-(CH ₂) ₄ -CO-Im	158	[34]
C ₁₉ H ₁₇ -CO-Im			Im-CO-C ₆ H ₄ -CO-Im-(1,4)	147	[19]
(Vitamin-A-säure-imidazolid)	112 - 113	[48]	Im-CO-C ₆ H ₄ -CO-Im-(1,3)	202	[34]
CF ₃ -CO-Im	(137 - 138)	[10]	Im-CO-C ₆ H ₄ -CO-Im	148 - 149	[50]
CCl ₃ -CO-Im	39 - 40	[10]			
CH ₃ O-CO-(CH ₂) ₄ -CO-Im	63 - 64	[49]			
C ₆ H ₅ -CH-CO-Im	100 - 102	[50]			
OCOCH ₃					
(C ₆ H ₅) ₃ P=CH-CO-Im	184 - 186	[42]			
(C ₆ H ₅) ₃ P=C(CH ₃)-CO-Im	172 - 175	[42]			
C ₆ H ₅ -CO-Im	20 - 21	[15, 19]			
2-Cl-C ₆ H ₄ -CO-Im	68 - 69	[52]			
2-Br-C ₆ H ₄ -CO-Im	(107-110/10 ⁻³ Torr)	[52]			
2-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ -CO-Im	89	[52]			
2-CH ₃ OCO-C ₆ H ₄ -CO-Im	110 - 111,5	[50]			
3-Cl-C ₆ H ₄ -CO-Im	44 - 45	[52]			
3-Br-C ₆ H ₄ -CO-Im	59 - 61	[52]			
3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CO-Im	(100/10 ⁻² Torr)	[19]			
3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CO-Im	89	[19]			
3-CH ₃ OCO-C ₆ H ₄ -CO-Im	97 - 99	[50]			
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CO-Im	75	[19]			
4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ -CO-Im	22 - 24	[19]			
II. Imidazolide der Kohlensäure-Reihe					
			Im-CO-Im	116 - 118	[53]
			n-C ₄ H ₉ NH-CO-Im	74 - 75,5	[57]
			C ₆ H ₁₁ NH-CO-Im	95,5 - 97	[57]
			C ₆ H ₅ NH-CO-Im	117	[56]
			(C ₂ H ₅) ₂ N-CO-Im	48 - 49,5	[57]
			(C ₆ H ₅) ₂ N-CO-Im	123 - 124	[31]
			(C ₆ H ₅)(CH ₃)N-CO-Im	69 - 72,5	[57]
			C ₆ H ₅ CH ₂ ONH-CO-Im	90 (Zers.)	[60]
			(C ₆ H ₅ CH ₂)(C ₆ H ₅ CH ₂ O)N-CO-Im	59,5 - 61,5	[61]
			C ₂ H ₅ O-CO-Im	(105-107/16-17 Torr)	[56]
			(CH ₃) ₂ CO-CO-Im	46 - 47,5	[19, 63]
			Im-CS-Im	105 - 106	[65]
			n-C ₄ H ₉ NH-CS-Im	55 - 56,5	[66]
			(C ₂ H ₅) ₂ N-CS-Im	80,5 - 81,5	[65]
			C ₆ H ₅ -CH ₂ O-NH-CS-Im	116 - 117 (Zers.)	[66]
			C ₂ H ₅ O-CS-Im	29 - 30,5	[65]
			C ₆ H ₅ O-CS-Im	96,5 - 97,5	[65]
			β-C ₁₀ H ₇ O-CS-Im	113 - 114,5	[65]
			Im-C(NC ₆ H ₅)-Im	135 - 136	[67]

Die in Tabelle 2 angegebenen Imidazolide lassen sich nach zwei sehr einfachen Verfahren darstellen, die beide in der Regel die Imidazolide in praktisch quantitativer Ausbeute liefern [19]:

1. In einer Modifikation des alten Verfahrens von *Gerngross* werden die Säurechloride mit Imidazol im Molverhältnis 1:2 bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran oder anderen indifferenten Lösungsmitteln, in denen Imidazoliumchlorid unlöslich ist, umgesetzt. Nach Abtrennen des Imidazolium-chlorids werden durch Abdampfen des Lösungsmittels die Imidazolide meist unmittelbar in guter Reinheit erhalten. Eine Reinigung gelingt durch Sublimation im Vakuum oder durch Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran, Benzol oder ähnlichen Lösungsmitteln.
2. Die im Abschnitt 3b beschriebene Umsetzung freier Carbonsäuren mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol ergibt bei Raumtemperatur unter CO₂-Entwicklung Imidazolide. Diese Reaktion bildet die Methode der Wahl zur Darstellung von Imidazoliden von Carbonsäuren, von denen die Säurechloride nicht oder nur schwierig zugänglich sind, z. B. zur Darstellung des Imidazolids der Ameisensäure oder etwa des Vitamin-A-säure-imidazolids. Die Abtrennung des bei dieser Reaktion entstehen-

den Imidazols bereitet in der Regel keine Schwierigkeiten [19]. Für die meisten Imidazolid-Reaktionen ist aber eine vorherige Abtrennung des Imidazols und eine Isolierung der Imidazolide gar nicht notwendig, sondern man verwendet unmittelbar die bei der Umsetzung der freien Carbonsäuren mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol erhaltenen Imidazolid-Lösungen, so daß man aus den Carbonsäuren die Ester, Amide, Peptide, Aldehyde usw. in einem „Eintopfverfahren“ erhält.

Analog der Umsetzung von N,N'-Carbonyl-di-imidazol lassen sich Imidazolide auch durch Reaktion von N,N'-Thiocarbonyl-di-imidazol mit Carbonsäuren erhalten, wobei neben Imidazol Kohlenoxysulfid entsteht (siehe Abschnitt 8). Auch N,N'-Thionyl-di-imidazol reagiert entsprechend mit Carbonsäuren unter SO₂-Entwicklung in praktisch quantitativer Ausbeute zu Imidazoliden (siehe Abschnitt 11a).

L. Birkofe, P. Richter und A. Ritter [20] haben zur Darstellung von Imidazoliden N-Trimethylsilyl-imidazol, das aus Imidazol durch mehrstündigtes Erhitzen mit Hexamethyldisilazan erhalten wird, mit Säurechloriden umgesetzt. Gegenüber den oben genannten Verfahren scheint diese Reaktion, bei der die besonders große Umsetzungsgeschwindigkeit bemerkenswert ist, keine Vorteile zu bieten, die den größeren präparativen Aufwand rechtfertigen würden.

[20] *L. Birkofe, P. Richter u. A. Ritter*, Chem. Ber. 93, 2804 (1960).

[19] *H. A. Staab, M. Lüking u. F. H. Dürr*, Chem. Ber. 95, 1275 (1962); dort weitere Literaturangaben.

b) Pyrazolide

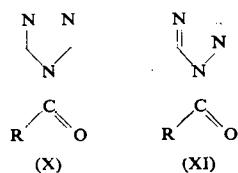
Im Anschluß an unsere Untersuchungen über die Umsetzungen der Azolide haben *W. Ried* und *B. Schleimer* [21] über analoge Reaktionen von N-Acyl-[3,5-dimethyl-pyrazolen] berichtet, die aus den entsprechenden Säurehydraziden und Acetylaceton leicht zugänglich sind. Da die Pyrazolide jedoch bei nukleophilen Reaktionen an der Carbonylgruppe sehr viel reaktionsträger sind als die Imidazolide [4,7], kommen die Pyrazolide für manche der unten beschriebenen Reaktionen nicht in Betracht und auch bei den übrigen Reaktionen scheinen sie keine Vorteile vor den Imidazoliden zu bieten.

c) Andere Azolide

Triazolide, Benzimidazolide und Benztriazolide lassen sich analog den für die Darstellung der Imidazolide angegebenen Verfahren darstellen.

Der erste Vertreter der wegen ihrer außerordentlichen Hydrolyseempfindlichkeit für präparative Transacylierungen wenig geeigneten Tetrazole wurde über das Ag-Salz des Tetrazols hergestellt, das in indifferenten wasserfreien Lösungsmitteln mit dem Säurechlorid umgesetzt wurde [1]. Über die Darstellung weiterer N-Acyl-Derivate der Tetrazol-Reihe berichteten *R. Huisgen* und Mitarbeiter [22], die die interessante Bildung von 1,3,4-Oxidiazolen bei der Acylierung von 5-substituierten Tetrazolen auffanden.

Für die N-Acyl-1,2,4-triazole, von denen unseres Wissens ebenfalls bisher keine Vertreter bekannt gewesen sind, kamen die beiden isomeren Strukturen (X) und (XI) in Betracht, von denen auf Grund physikalischer Eigenschaften zunächst die



symmetrische Struktur (X) für wahrscheinlicher gehalten wurde [1]. Dieses Strukturproblem, das sich mit chemischen Methoden nicht entscheiden ließ, konnte jedoch kürzlich mit Hilfe der Protonenresonanz zugunsten der unsymmetrischen Struktur (XI) gelöst werden: für das symmetrische N-Acetyl-1,2,4-triazol wäre außer der Resonanz der Methylprotonen nur ein einziges Signal im Absorptionsgebiet der aromatischen C-H-Protonen zu erwarten, während das Spektrum (in CDCl_3) neben der Methyl-Resonanz ($\tau = 7.27$) noch zwei AbsorPTIONen bei $\tau = 1.94$ und $\tau = 1.02$ zeigt; die AbsorPTIONen haben das für (XI) zu erwartende Intensitätsverhältnis 3:1:1 [23].

Obgleich die 1.2.3- und die 1.2.4-Triazolide bei nukleophilen Reaktionen an der Carbonylgruppe eine größere Reaktionsfähigkeit zeigen, tritt ihre präparative Bedeutung ebenso wie die der weniger reaktionsfähigen Pyrazolide, Benzimidazolide und Benztriazolide neben der der Imidazolide zurück. Im folgenden beschränken wir uns daher auf die Behandlung der Imidazolid-Reaktionen und weisen nicht immer erneut darauf hin, daß sich an Stelle der Imidazolide meist auch die anderen Azolide verwenden lassen. Für spezielle präparative Probleme kann es jedoch von praktischem Interesse sein, daß die Azolide eine ganze Serie von Verbindungen mit abgestuften Transacylierungspotentialen bilden.

[21] *W. Ried u. B. Schleimer*, Liebigs Ann. Chem. 626, 98 (1959); siehe auch *W. Ried u. B. Schleimer*, *ibid.* 619, 43 (1958); *W. Ried u. F. J. Königstein*, *ibid.* 622, 37 (1959); 625, 53 (1959); *W. Ried u. P. Pfaender*, *ibid.* 640, 111 (1961).

[22] R. Huisgen, J. Sauer, H. J. Sturm u. J. H. Markgraf, Chem. Ber. 93, 2106 (1960).

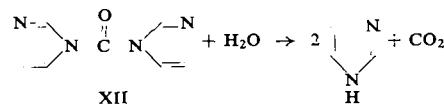
[23] H. A. Staab u. A. Mannschreck, unveröffentlicht.

3. Darstellung und Eigenschaften von Diazoliden der Kohlensäure

a) N,N'-Carbonyl-di-imidazole
und andere N,N'-Carbonyl-diazole

Die im Abschnitt 1 gegebene Deutung für die Reaktivität der Azolide führte mit der Synthese des N,N'-Carbonyl-di-imidazols (XII) und anderer N,N'-Carbonyl-diazole zu einer neuen Verbindungsgruppe von sehr vielseitiger präparativer Verwendbarkeit. Diese Verbindungen werden in nahezu quantitativer Ausbeute durch Umsetzung der Azole mit Phosgen im Molverhältnis 4:1 in Tetrahydrofuran oder Benzol erhalten [24]. Sie lassen sich in guter Reinheit und fast quantitativer Ausbeute auch nach *L. Birkofser* und Mitarbeitern [20] über die N-Trimethylsilyl-Derivate der Heterocyclen darstellen.

Wie wegen des hier von beiden Seiten an der Carbonylgruppe angreifenden Elektronensogs der Heterocyclen zu erwarten war, zeigen diese Diazolide der Kohlensäure gegenüber nukleophilen Agentien eine äußerst hohe Reaktionsfähigkeit; beispielsweise wird XII bei Raumtemperatur durch reines Wasser innerhalb von Sekunden unter stürmischer CO_2 -Entwicklung hydrolysiert:



Andererseits sind diese N,N'-Carbonyl-di-azole (Tabelle 3) jedoch kristallisierte Verbindungen, die sich — etwa im Vergleich zu dem ähnlich reaktionsfähigen Phosgen — bei Ausschluß von Feuchtigkeit angenehm handhaben lassen.

	Fp [°C]
N,N'-Carbonyl-di-[1,2,4-triazol] [24]	134–136
N,N'-Carbonyl-di-imidazol (XII) [24]	116–118
N,N'-Carbonyl-di-benztriazol [25]	183–185
N,N'-Carbonyl-di-benzimidazol [25]	182–183
N,N'-Carbonyl-di-[3,5-dimethylpyrazol] [6]	89–90

Tabelle 3. Einige N,N'-Carbonyl-di-azole

Auf die phosgen-analogen Umsetzungen der N,N'-Carbonyl-di-azole mit Alkoholen und Aminen, bei denen man die gleiche Reaktivitätsabstufung wie bei den Carbonsäure-azoliden (Tabelle 1) findet, gehen wir im Abschnitt 7 ein.

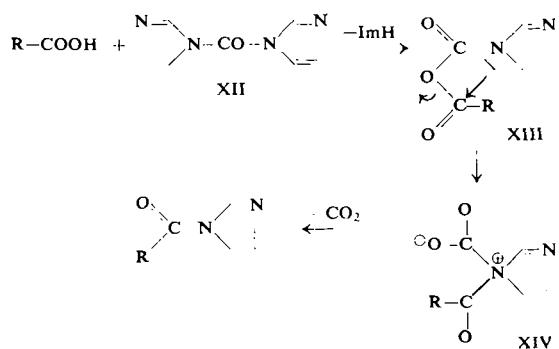
b) Umsetzung von N,N'-Carbonyl-di-imidazol mit Carbonsäuren zu Imidazoliden

N,N'-Carbonyl-di-imidazol (XII) reagiert bei Raumtemperatur im äquimolaren Verhältnis mit Carbonsäuren in Tetrahydrofuran, Chloroform oder ähnlichen indifferenten Lösungsmitteln in wenigen Minuten in praktisch quantitativer Ausbeute unter CO_2 -Entwicklung und Bildung eines Mols Imidazol zu Imidazoliden [19]. In Übereinstimmung mit der Formulierung von *R. Paul*

[24] H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. 609, 75 (1957); eine verbesserte Darstellungsvorschrift für XII findet sich bei H. A. Staab u. K. Wendel, Chem. Ber. 93, 2910 (1960).

[25] H. A. Staab u. G. Seel, Liebigs Ann. Chem. 612, 187 (1958).

und *G. W. Anderson* [26] nehmen wir an, daß zunächst ein gemischtes Anhydrid (XIII) der Imidazol-N-carbonsäure und der Carbonsäure entsteht, das sich allerdings selbst bei -50°C nicht fassen ließ. Dic auch bei tiefen Temperaturen so außerordentlich schnelle Bildung der Imidazolide ist verständlich, wenn man auf der Stufe XIII eine intramolekulare nukleophile Substitution an der Acyl-Carbonylgruppe annimmt, wonach über XIV die nun sehr begünstigte Abspaltung von CO_2 zum Imidazolid führt:



Isotopenversuche mit ^{14}C -Imidazol zum Ausschluß eines zweiten Reaktionsweges – der bimolekularen Acylierung einer Imidazol-Moleköl durch XIII – sind im Gange.

Diese Umsetzung von Carbonsäuren mit XII, die unter äußerst milden Bedingungen zu den Imidazoliden und damit zu sehr reaktionsfähigen Carbonsäure-Derivaten führt, hat einen sehr weiten Anwendungsbereich: sie gelingt mit aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Carbonsäuren, wobei auch andere funktionelle Gruppen nicht stören, sofern sie nicht – wie z. B. primäre oder sekundäre Aminogruppen – mit XII zu reagieren vermögen. Auch Hydroxycarbonsäuren lassen sich so in Imidazolide überführen, da XII mit der Carboxylgruppe schneller reagiert als mit der Hydroxylgruppe; für weitere Umsetzungen ist aber hier das „Eintopfverfahren“ (siehe unten) vorzuziehen, weil die Isolierung der Imidazolide von Hydroxycarbonsäuren wegen der Möglichkeit zu intra- oder intermolekularen Veresterungen Schwierigkeiten bereitet [27]. Dicarbonsäuren ergeben mit XII Diimidazolide; nur bei Malonsäuren konkurriert auch bei tiefen Temperaturen die Decarboxylierung des intermediär entstehenden Mono-imidazolids mit der weiteren Umsetzung zum Diimidazolid, so daß in meist überwiegender Menge die Imidazolide der entsprechend substituierten Essigsäuren erhalten werden [19].

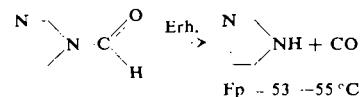
In Analogie zu der Umsetzung von XII mit Carbonsäuren zu Imidazoliden erhält man durch Reaktion anderer N,N'-Carbonyl-di-azole mit Carbonsäuren die entsprechenden Carbonsäure-azolide.

Bei der Umsetzung von Ameisensäure mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol, N,N'-Carbonyl-di-benzimidazol und N,N'-Carbonyl-di-benztriazol wurde beobachtet, daß die Reaktivität nicht die sonst bei nukleophilen Reaktionen der Azolide übliche Reaktivitätsabstufung zeigt,

[26] *R. Paul u. G. W. Anderson, J. Amer. chem. Soc.* 82, 4596 (1960).

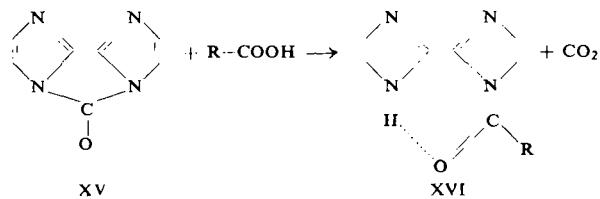
[27] Siehe z. B. *H. A. Staab u. H. Bräunling, Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.

sondern der Basizitäts-Reihenfolge entspricht [11]. Dies deutet darauf hin, daß hier die N,N'-Carbonyl-di-azole in ihrer protonisierten Form in die Reaktion eintreten. Die bei diesen Umsetzungen erhaltenen Ameisensäure-azolide sind äußerst wirksame Formylierungsmittel. Sie zersetzen sich oberhalb ihrer Schmelzpunkte praktisch quantitativ unter Kohlenmonoxyd-Entwicklung und Bildung der unsubstituierten Heterocyclen, z. B.



c) N,N'-Carbonyl-2,2'-di-imidazyl (XV)

Im Gegensatz zur Umsetzung der N,N'-Carbonyl-diazole mit Carbonsäuren, bei der neben dem Azolid und einem Mol CO_2 noch ein Mol Azol entsteht, ist bei der Umsetzung von XV mit Carbonsäuren das bei der nukleophilen Substitution eliminierte Azol gewissermaßen „an die Kette gelegt“, so daß außer CO_2 als einziges Produkt das Azolid XVI zu erwarten war. Dieses sollte bei nukleophilen Transacylierungen wegen der intramolekularen Wasserstoffbrücke sogar besonders reaktionsfähig sein.

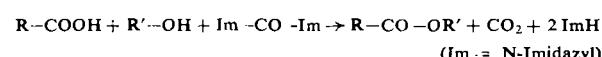


XV (aus 2,2'-Diimidazyl und Phosgen) ist im Gegensatz zu den offenen N,N'-Carbonyl-di-azolen eine intensiv gelbe Substanz ($\lambda_1 = 380 \text{ m}\mu, \epsilon_1 = 1900$) mit besonders kurzwelliger IR-Carbonylbande (1820 cm^{-1}). Es wird durch Wasser langsamer hydrolysiert als N,N'-Carbonyl-di-imidazol und zeigt auch bei der Umsetzung mit Carbonsäuren eine herabgesetzte Reaktivität. Dies führt zusammen mit der gesteigerten Reaktionsfähigkeit von XVI dazu, daß sich an die Reaktion XV \rightarrow XVI Folgereaktionen anschließen: man erhält Carbonsäure-anhydride (siehe Abschnitt 4c), und es kommt zu einer Umacylierung zu N,N'-Diacyl-2,2'-diimidazolen, die durch die gleichzeitige Bildung des in fast allen organischen Lösungsmitteln unlöslichen 2,2'-Diimidazyls begünstigt wird [28].

4. Transacylierungsreaktionen der Imidazolide

a) Synthese von Carbonsäureestern

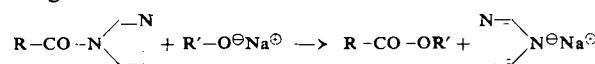
Die Kombination der im Abschnitt 3b beschriebenen Umsetzung von Carbonsäuren mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol mit der Alkoholyse der Imidazolide ergibt eine neue Estersynthese, die sich von den konventionellen Methoden durch besonders milde Reaktionsbedingungen unterscheidet. Man setzt äquimolare Mengen Carbonsäure, Alkohol und N,N'-Carbonyl-di-imidazol in Tetrahydrofuran, Benzol, Chloroform, Dimethylformamid oder ähnlichen indifferenten Lösungsmitteln um:



Im Gegensatz zur Aminolyse von Imidazoliden (Abschnitt 4b) verläuft die Alkoholyse der Imidazolide – die zweite Stufe der Estersynthese – bei Raumtemperatur

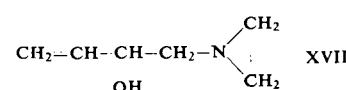
[28] *H. A. Staab, K. Wendel u. B. Polenski, unveröffentlicht.*

tur recht langsam, so daß der Ansatz einige Zeit auf 60–70 °C erhitzt werden muß [29]. Neuerdings wurde aber gefunden, daß sich die Estersynthese durch katalytische Mengen Alkoholat so wesentlich beschleunigen läßt, daß die Veresterung schon bei Raumtemperatur nach kurzer Zeit (in der Regel nach wenigen Minuten) beendet ist [30]. Diese Katalyse kommt dadurch zu stande, daß Alkoholat als stark nukleophiles Agens mit dem Imidazolid sehr schnell unter Bildung des Esters reagiert:



Gleichzeitig entsteht Imidazol-natrium, das mit dem Alkohol im Gleichgewicht steht (die Aciditätskonstanten der Alkohole und des Imidazols sind von gleicher Größenordnung). Daher wird Alkoholat nachgeliefert, so lange es durch Umsetzung mit dem Imidazolid verbraucht wird. In Übereinstimmung mit dieser Deutung lassen sich an Stelle des Alkoholats Imidazol-natrium oder andere Alkali-Verbindungen, z. B. Natriumamid, die aus Alkoholen Alkoholate zu bilden vermögen, zum Start des katalytischen Kreislaufes verwenden. Da sich N,N'-Carbonyl-di-imidazol mit Alkoholen in Gegenwart dieser Katalysatoren selbst zu Kohlensäureestern umsetzt (Abschnitt 7b), darf bei der Estersynthese nach dem „Eintopfverfahren“ der Katalysator erst zugesetzt werden, wenn N,N'-Carbonyl-di-imidazol mit der Carbonsäure zum Imidazolid reagiert hat, was an der Beendigung der CO₂-Entwicklung zu erkennen ist. Es werden etwa 0,05 Mol-% einer Alkoholat- oder Imidazol-natrium-Lösung eingesetzt, die durch Auflösen von Natrium in Alkohol bzw. in einer Lösung von Imidazol in Tetrahydrofuran leicht zu erhalten ist.

Tabelle 4 enthält einige Beispiele für die Synthese von Estern nach der Imidazolidmethode; „E“ bedeutet, daß die Ester im „Eintopfverfahren“ unmittelbar aus den freien Carbonsäuren und Alkoholen erhalten wurden; die Ausbeuten beziehen sich hier auf die Carbonsäure. Besonderswert ist, daß sich auch Ester höherer Polyen-alkohole und -carbonsäuren, z. B. die angegebenen Ester der Vitamin-A-Gruppe, in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten lassen. Gleiches gilt in der Regel für Ester der tertiären Alkohole, deren Synthese nach den üblichen Methoden Schwierigkeiten bereitet. Ester tertiärer Alkohole lassen sich auf diesem Wege jedoch nicht von Carbonsäuren mit „acidem“ Wasserstoffatomen am α -C-Atom erhalten, weil es hier zu den im Abschnitt 4e beschriebenen C-C-Kondensationen kommt. In hervorragenden Ausbeuten wurden nach der Imidazolidmethode bei Raumtemperatur und mit Reaktionszeiten von nur wenigen Minuten cytostatisch wirksame Ester des 1-Äthylenimino-2-hydroxy-butens-3 (XVII) synthetisiert [31], deren Synthese nach konventionellen Me-



[29] H. A. Staab, Angew. Chem. 71, 194 (1959).

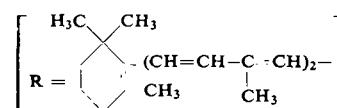
[30] H. A. Staab, W. Rohr u. A. Mannschreck, Angew. Chem. 73, 143 (1961); H. A. Staab u. A. Mannschreck, Chem. Ber. 95, 1284 (1962).

[31] H. A. Staab u. W. Rohr, Chem. Ber. 95, 1298 (1962).

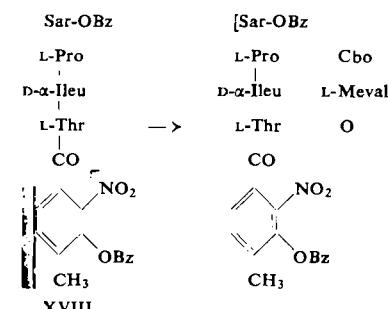
thoden wegen der Empfindlichkeit des ungesättigten Äthylenimino-alkohols schwierig ist.

Ester	Ausbeute [%]
C ₆ H ₅ -CO-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	89 (E)
C ₆ H ₅ -CO-O-CH ₂ -CH=C(H)-C ₆ H ₅	77 (E)
	85
C ₁₅ H ₃₁ -CO-O-CH ₂ -CH=C(H)-C ₆ H ₅	80
C ₆ H ₅ -CH=CH-CO-O-CH ₃	83 (E)
CH ₃ -CO-O-CH ₂ -R	91; 66 (E)
R-CO-O-CH ₃	91; 70 (E)
R-CO-O-C ₂ H ₅	88; 50 (E)
R-CO-O-CH ₂ -R	73
C ₆ H ₅ -CO-O-C(CH ₃) ₃	91 (E)
(CH ₃) ₃ C-C ₆ H ₄ -CO-O-C(CH ₃) ₃	75
(CH ₃) ₂ CH-CO-O-C(CH ₃) ₃	70
(CH ₃) ₃ C-CO-O-C(CH ₃) ₃	64

Tabelle 4. Estersynthese nach der Imidazolidmethode [30]



Von der Estersynthese nach der Imidazolidmethode haben H. Brockmann und H. Lackner [32] bei der Totalsynthese des Actinomycins C₃ Gebrauch gemacht: sie erreichten mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol die Veresterung der Hydroxylgruppe des Threonin-Restes in XVIII mit Carbobenzoxy-L-N-methylvalin, die sich mit allen konventionellen Methoden nicht erzwingen ließ:



Die Imidazolidmethode ist also immer dann von Vorteil, wenn es sich darum handelt, sehr empfindliche Carbonsäuren oder Alkohole unter schonenden Bedingungen zu verestern. Sie ist wegen ihres nahezu quantitativen Verlaufes auch zur Synthese isotopen-markierter Ester herangezogen worden [33].

Aus Dicarbonsäuren, z. B. Terephthalsäure oder Adipinsäure, erhält man über die Diimidazolide mit Diolen die entsprechenden Polyester [34].

b) Synthese von Amiden, Peptiden, Hydraziden und Hydroxamsäuren

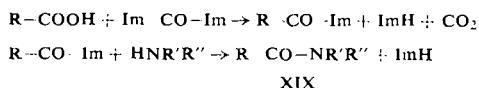
Zur Darstellung von Amiden nach der Imidazolidmethode [19] setzt man die freie Carbonsäure bei Raumtemperatur mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol im Molverhältnis 1:1 um und gibt nach Beendigung der CO₂-Ent-

[32] H. Brockmann u. H. Lackner, Naturwissenschaften 47, 230 (1960); siehe auch H. Brockmann, Angew. Chem. 72, 939 (1960).

[33] Vgl. A. R. Ronzio u. T. J. De Cino, Microchem. J. 4, 531 (1960).

[34] H. A. Staab, Chem. Ber. 90, 1326 (1957).

wicklung das Amin im äquimolaren Verhältnis hinzu:



Nach 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur ist die Umsetzung beendet, und man erhält nach Abtrennung des Imidazols die Amide (XIX) in der Regel in sehr guten Ausbeuten. Als Lösungsmittel sind u. a. Tetrahydrofuran, Chloroform und Dimethylformamid geeignet. Hochmolekulare Polyamide lassen sich ohne Lösungsmittel durch Erhitzen äquimolarer Mischungen von Dicarbonsäure-diimidazoliden und Diaminen wie etwa Hexamethylendiamin erhalten [34].

Die Verwendung des N,N'-Carbonyl-di-imidazols für den Aufbau von Peptid-Bindungen wurde zuerst von *G. W. Anderson* und *R. Paul* [35] empfohlen. Man setzt bei Raumtemperatur die Acylaminosäure mit der äquimolaren Menge N,N'-Carbonyl-di-imidazol in Tetrahydrofuran um und gibt nach 1 Std. den gewünschten Aminosäure- oder Peptidester hinzu. In dieser zweiten Stufe können auch die Hydrochloride der Aminosäure-ester eingesetzt werden; ja man kann sogar – allerdings mit schlechterer Ausbeute – wässrige Lösungen von Aminosäure-Salzen verwenden. Die erste Reaktionsstufe, die Umsetzung von N,N'-Carbonyl-di-imidazol, ist aber unter wasserfreien Bedingungen durchzuführen, da sonst die Hydrolyse des Carbonyl-di-imidazols mit seiner Umsetzung zum Imidazolid konkurriert [36]. Ein Überschuß von N,N'-Carbonyl-di-imidazol ist zu vermeiden, weil dieses sonst mit der Aminkomponente zu den Harnstoffen reagieren würde [37].

Neben den günstigen Ausbeuten und der einfachen präparativen Durchführung bietet die Peptidsynthese mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol den Vorteil, daß die Aminosäuren infolge der milden Bedingungen nur geringfügig racemisieren. *R. Paul* und *G. W. Anderson* [35] geben an, daß die Racemisierung bei -10°C weniger als 0,5 % beträgt, wenn man für beide Reaktionsschritte Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendet. *H. Kappeler* und *R. Schwyzer* [38] benutzten das Verfahren bei der Synthese eines Heptapeptids, das dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH) und den beiden melanophoren-stimulierenden Hormonen (α - und β -MSH) nahestehst.

Ähnlich lassen sich Carbonsäure-hydrazide nach der Imidazolidmethode darstellen [19]. Beispielsweise er-

[35] *R. Paul* u. *G. W. Anderson*, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 4596 (1960); vorläufige Mitteilung: *G. W. Anderson* u. *R. Paul*, *ibid.* 80, 4423 (1958).

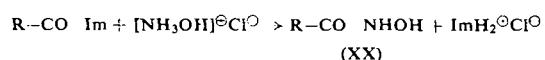
[36] Die Nichtbeachtung dieser Konkurrenzreaktion erklärt wohl das negative Ergebnis, das *J. C. Sheehan* u. *K. R. Henery-Logan*, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 3089 (1959), erhielten, als sie bei der Totalsynthese des Penicillins V den β -Lactamring mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol in wässriger Lösung bilden wollten.

[37] Vgl. hierzu auch *H. Giesemann* und *D. Braun*, *J. prakt. Chem.* 8, 39 (1959), die bei der Umsetzung von D,L-Phenylalanin mit überschüssigem N,N'-Carbonyl-di-imidazol keine Peptidbildung, sondern die Bildung von N,N'-Carbonyl-bis-D,L-phenylalanin beobachteten.

[38] *H. Kappeler* u. *R. Schwyzer*, *Helv. chim. Acta* 43, 1453 (1960); weitere Anwendungen siehe *H. Kappeler*, *Helv. chim. Acta* 44, 476 (1961); *L. Birkofser*, *W. Konkol* u. *A. Ritter*, *Chem. Ber.* 94, 1263 (1961).

hält man Isonicotinsäurehydrazid im „Eintopfverfahren“ aus Isonicotinsäure und Hydrazinhydrat bei Raumtemperatur in sehr guter Ausbeute. Diimidazolide von Dicarbonsäuren reagieren mit Hydrazinen im Molverhältnis 1:1 zu cyclischen Hydraziden; z. B. entsteht aus 2,2-Dimethylmalonsäure diimidazolid und Phenylhydrazin das 1-Phenyl-4,4-dimethyl-3,5-dioxo-pyrazolidin.

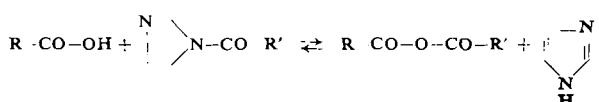
Hydroxamsäuren bilden sich aus Carbonsäuren, wenn man Imidazolid-Lösungen in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur mit Hydroxylammonium-chlorid schüttelt [19]. Die Bildung der Hydroxamsäuren ist in wenigen Minuten beendet, wie die colorimetrische Bestimmung mit FeCl_3 zeigt. Geht man vom isolierten Imidazolid aus, so entsteht nach



neben der Hydroxamsäure (XX) das in Tetrahydrofuran unlösliche Imidazolium-chlorid, so daß man nach dem Abfiltrieren und dem Abdampfen des Lösungsmittels unmittelbar die Hydroxamsäure erhält.

c) Synthese von Carbonsäure-anhydriden

Es ist bezeichnend für das hohe „Transacylierungspotential“ der Imidazolide, daß es möglich ist, Carbonsäuren mit Imidazoliden zu Carbonsäure-anhydriden zu acylieren [39]. Eine präparativ brauchbare Anhydrid-Synthese war allerdings nur zu erwarten, wenn das Transacylierungsgleichgewicht

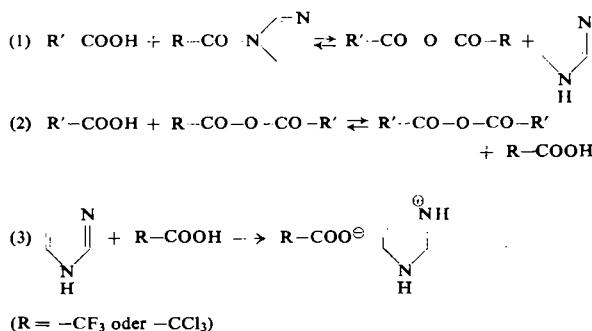


im Sinne der Anhydrid-Bildung gestört werden könnte. Carbonsäure-anhydride erhält man daher, wenn man bei Raumtemperatur Imidazolide im Molverhältnis 1:2 mit Carbonsäuren umsetzt, die mit dem bei der Transacylierung entstandenen Imidazol Salze bilden, die in den verwendeten Lösungsmitteln (Äther, Tetrahydrofuran, Benzol) unlöslich sind. So reagiert Trifluoressigsäure mit N-[Trifluoracetyl]-imidazol [40] in guter Ausbeute zu Trifluoracetanhydrid. Entsprechend erhält man aus Maleinsäure und Phthalsäure über die Stufe der Monoimidazolide die Anhydride, wenn man die Säuren bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran im Molverhältnis 3:1 mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol umsetzt, wobei gleichzeitig zwei Mol der unlöslichen Monoimidazolium-Salze der Dicarbonsäuren entstehen.

Aber auch von Carbonsäuren, die keine in Benzol, Äther oder Tetrahydrofuran unlöslichen Salze bilden, kann man mit N-[Trifluoracetyl]-imidazol oder N-[Trichloracetyl]-imidazol [40] symmetrische Anhydride erhalten, wenn man sie mit einem dieser Imidazolide im Molverhältnis 2:1 umsetzt. In diesem Fall schließt sich den Gleichgewichten (1) und (2) die irreversible Bildung (3)

[39] *H. A. Staab*, *G. Walther* u. *W. Rohr*, *Chem. Ber.*, im Druck.
[40] *H. A. Staab* u. *G. Walther*, *Chem. Ber.*, im Druck.

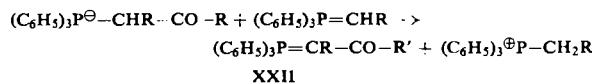
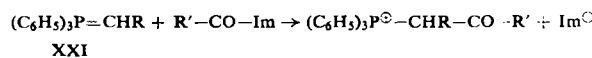
des unlöslichen Trifluor- bzw. Trichloracetates des Imidazols an:



Diese Umsetzung mit N-[Trifluoracetyl]- oder N-[Trichloracetyl]-imidazol lässt sich zur Synthese von symmetrischen aliphatischen und aromatischen Anhydriden aus den freien Carbonsäuren verwenden (z. B. Benzoesäure-anhydrid 81 %, Phthalsäure-anhydrid 98 %, Palmitinsäure-anhydrid 54 % Ausbeute). Sie versagt bei Carbonsäuren, aus denen durch „Ummidazolierung“ Imidazolide entstehen, die selbst ein unlösliches Trichlor- bzw. Trifluoracetat bilden; z. B. wurde bei der Umsetzung von Zimtsäure mit N-[Trichloracetyl]-imidazol nicht das Zimtsäure-anhydrid, sondern in 95-proz. Ausbeute das Trichloracetat des Zimtsäure-imidazolids erhalten.

d) C-Acylierung von Phosphin-alkylenen

Triphenylphosphin-alkylene (XXI, R=H oder Alkyl) lassen sich mit ausgezeichneten Ausbeuten C-acylieren, wenn man sie mit Imidazoliden bei Raumtemperatur in Benzol oder Benzol/Tetrahydrofuran im Molverhältnis 2:1 umsetzt [41]; das zweite Mol XXI dient bei der anschließenden „Umylidierung“ als Protonenacceptor:



R=H, R'=C₆H₅: 99 % Ausb.

R=CH₃, R'=C₆H₅: 77 % Ausb.

R=H, R'=CH₃: 70 % Ausb.

Interessant ist vor allem die C-Formylierung von Phosphin-alkylenen zu α -Formyl-Derivaten, z. B. XXII, R=R'=H (81 % Ausb.) [42]; diese Triphenylphosphin- α -formylalkylene ergeben bei der Wittig-Reaktion α,β -ungesättigte Aldehyde [43] und bei der Hydrolyse die Aldehyde R-CH₂-CHO.

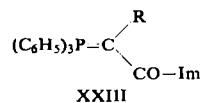
Mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol reagieren Triphenylphosphin-alkylene (XXI) bei Raumtemperatur zu Triphenylphosphin-alkyen- α -carbonsäure-imidazoliden (XXIII, R=H: 81 %; XXIII, R=CH₃: 60 % Ausb.). Die

[41] H. J. Bestmann, N. Sommer u. H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 293 (1962).

[42] H. A. Staab u. N. Sommer, Angew. Chem. 74, 294 (1962).

[43] Vgl. auch S. Trippett u. M. Walker, J. chem. Soc. (London) 1266 (1961).

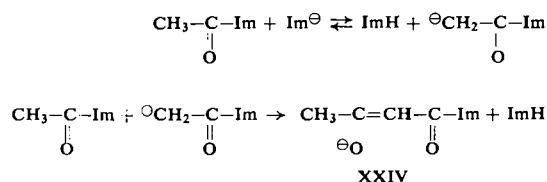
Hydrolyse dieser Verbindungen ergibt die Carbonsäuren R-CH₂-COOH in guter Ausbeute; die Wittig-Reaktion führt – wenn auch nur in mäßiger Ausbeute – über



die α,β -ungesättigten Carbonsäure-imidazolide zu α,β -ungesättigten Carbonsäuren.

e) Andere C-Acylierungen [44]

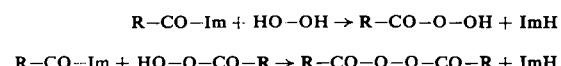
Bei dem Versuch, N-Acetyl-imidazol mit tert.-Butanol in Gegenwart von Natrium-tert.-butylat zu Essigsäure-tert.-butylester umzusetzen, wurde das Natrium-enolat des Acetessigsäure-imidazolids (XXIV) erhalten. Das gleiche Kondensationsprodukt entstand, als N-Acetyl-imidazol mit Imidazol-natrium im Molverhältnis 2:1 bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran umgesetzt wurde. Es kommt also zu einer der Claisenschen Esterkondensation entsprechenden Umsetzung:



Daß eine solche C-C-Kondensation bei der Veresterung aliphatischer Carbonsäuren mit primären und sekundären Alkoholen nach der durch Alkoholat oder Imidazol-natrium katalysierten Imidazolidmethode nicht beobachtet wird (vgl. Tabelle 4), hängt damit zusammen, daß dort die Esterbildung so außerordentlich schnell verläuft. Nur mit tertiären Alkoholen ist die Alkoholyse des Imidazolids so langsam, daß hier die C-C-Kondensation zum Zuge kommen kann, wenn durch das Vorhandensein acider Wasserstoffatome am α -C-Atom die Voraussetzungen dafür gegeben sind. Ein anderes Beispiel für eine C-Acylierung durch Imidazolide ist die Umsetzung von N-Benzoyl-imidazol mit Natrium-malonester, die zu Benzoyl-malonester führt.

f) Acylierung von Peroxyden mit Imidazoliden [45]

Wasserstoffperoxyd wird durch Imidazolide zu Peroxy-carbonsäuren acyliert, die selbst mit Imidazoliden zu Diacyl-peroxyden weiterreagieren können. Setzt man also H₂O₂ mit Imidazoliden im Molverhältnis 1:2 um, so werden symmetrische Diacyl-peroxyde erhalten:



Die Umsetzung wird in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur durchgeführt und ergibt die Diacyl-peroxyde in sehr guter Ausbeute (Tabelle 5). Es ist dabei nicht erforderlich, das Wasserstoffperoxyd in wasserfreier Lösung

[44] H. A. Staab u. A. Mannschreck, unveröffentlicht.

[45] H. A. Staab u. W. Rohr, unveröffentlicht.

einzusetzen; bei Verwendung 34-proz. und 17-proz. wäßriger Wasserstoffperoxyd-Lösungen waren die Ausbeuten nicht schlechter als bei der Verwendung wasserfreier ätherischer Lösungen. Wegen der stärkeren Nukleophilie des Wasserstoffperoxyds tritt also die Hydrolyse der Imidazolide ganz zurück.

Diacylperoxyd	Ausbeute [%]
Dibenzoyl-peroxyd	88
Di-p-tolyl-peroxyd	91
Di-[p-chlorbenzoyl]-peroxyd	85
Di-[p-nitrobenzoyl]-peroxyd	87
Dicinnamoyl-peroxyd	63
Dilauroyl-peroxyd	88
Dipalmitoyl-peroxyd	67

Tab. 5. Darstellung von Diacyl-peroxyden

Man kann auch hier in einer „Eintopfreaktion“ unmittelbar von der freien Carbonsäure ausgehen, indem man diese mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol zum Imidazolid umsetzt und letzteres ohne Isolierung mit Wasserstoffperoxyd reagieren läßt.

Die beiden Schritte, die bei der Reaktion von H_2O_2 mit Imidazoliden zu Diacyl-peroxyden durchlaufen werden, lassen sich auch getrennt verwirklichen: mit großem Überschuß an H_2O_2 bilden Imidazolide Peroxycarbonäuren, während Peroxycarbonäuren mit Imidazoliden in ausgezeichneter Ausbeute Diacyl-peroxyde ergeben. Die zuletzt genannte Reaktion läßt sich zur Darstellung unsymmetrischer Diacyl-peroxyde verwenden (z. B. p-Nitrobenzoyl-benzoyl-peroxyd 74 %, p-Chlorbenzoyl-benzoyl-peroxyd 79 % Ausb.). Dabei ist allerdings ein Kunstgriff anzuwenden: Imidazol vermag unsymmetrische Diacyl-peroxyde auf dem Weg über eine Transacylierung (N-alkylierte Imidazole sind dazu nicht in der Lage) schon bei Raumtemperatur in ein Gemisch aller drei möglichen Diacyl-peroxyde umzulagern. Um diese Umlagerung zu vermeiden, muß das Imidazol, das bei der Umsetzung des Imidazolids mit der Persäure frei wird, als in Tetrahydrofuran unlösliches Maleinat abgefangen werden.

5. Synthese von Aldehyden aus Carbonsäuren über Imidazolide

Die Reduktion der Azolide mit $LiAlH_4$ zu Aldehyden steht insofern zu den bisher behandelten Transacylierungen der Azolide in engem Zusammenhang, als es sich auch hier primär um eine nukleophile Reaktion – nämlich den nukleophilen Angriff eines Hydrid-anions – an der Carbonylgruppe handelt. Normale Amide werden durch $LiAlH_4$ zu Aminen mit gleicher Kohlenstoffzahl oder zu Alkoholen reduziert. Diese Weiterreduktion sollte um so eher vermieden werden können, je schneller der erste Reaktionsschritt, die nukleophile Addition des Hydridanions an die Carbonylgruppe, ist. Auf Grund dieser Überlegung reduzierten G. Wittig und P. Hornberger [46] N-Acyl-carbazole mit $LiAlH_4$ und erhielten Aldehyde in recht guten Ausbeuten.

[46] G. Wittig u. P. Hornberger, Liebigs Ann. Chem. 577, 11 (1952).

Ähnlich waren die Carbonylgruppen auch bei allen anderen Carbonsäureamiden, aus denen in den letzten Jahren Aldehyde durch Reduktion mit $LiAlH_4$ dargestellt wurden, für nukleophile Reaktionen aktiviert; dazu gehören die N-Methylanilide [47] und die Pyrazolide [48]. Da die Imidazolide bei nukleophilen Reaktionen noch reaktionsfähiger sind als diese Säureamide und da sie sich aus den freien Carbonsäuren leicht mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol herstellen lassen, erschien die Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden über Imidazolide besonders aussichtsreich.

Tabelle 6 zeigt einige Ergebnisse [49]. Die optimalen Reaktionsbedingungen variieren etwas. In der Regel wurde in Äther oder Tetrahydrofuran mit etwas mehr als 0,25 Mol $LiAlH_4$ pro Mol Imidazolid bei $-20^\circ C$ 30–60 min reduziert. Bemerkenswert sind die guten Ergebnisse, die auch bei der Reduktion ungesättigter

Aldehyd	Ausbeute [%]
	77,5
$CH_3-\langle \text{benzene ring} \rangle-\text{CHO}$	79
$(CH_3)_3C-\langle \text{benzene ring} \rangle-\text{CHO}$	76
$O_2N-\langle \text{benzene ring} \rangle-\text{CHO}$	87,5
$N=\langle \text{benzene ring} \rangle-\text{CHO}$	82
	69,5
	68
$CH_3-(CH_2)_2-\text{CHO}$	60
$CH_3-(CH_2)_{14}-\text{CHO}$	84
$OHC-(CH_2)_4-\text{CHO}$	65
	69,5
$HCO-\langle \text{benzene ring} \rangle-\text{CHO}$	53
$C_2H_5-O-CO-\langle \text{benzene ring} \rangle-\text{CHO}$	72
	51
$CH_3O-CO-\langle \text{benzene ring} \rangle-\text{CHO}$	71

Tabelle 6. Aldehyde aus Imidazoliden

Imidazolide, z. B. bei der Synthese von Vitamin-A-aldehyd (Retinen) aus Vitamin-A-säure-imidazolid (68 % Ausb.), erhalten wurden. Diimidazolide von Dicarbonsäuren ergaben Dialdehyde; aus Ester-imidazoliden von Dicarbonsäuren entstehen Ester-aldehyde, aus N-Acylamino-carbonsäure-imidazoliden die N-Acylamino-

[47] F. Weygand, G. Eberhardt, H. Linden, F. Schäfer u. I. Eigen, Angew. Chem. 65, 525 (1953).

[48] W. Ried u. F. J. Königstein, Liebigs Ann. Chem. 622, 37 (1959); siehe auch W. Ried, G. Deuschel u. A. Kotek, ibid. 642, 121 (1961).

[49] H. A. Staab u. H. Bräunling, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

aldehyde [50]. Wegen ihrer großen Reaktionsfähigkeit kann also die Imidazolidgruppe mit LiAlH_4 selektiv reduziert werden.

Besonders günstig ist es, daß man auch hier in einem „Eintopfverfahren“ ohne Isolierung der Imidazolide arbeiten kann. Man erhält also Aldehyde unmittelbar aus den freien Carbonsäuren, wenn man diese in Tetrahydrofuran oder Äther im Molverhältnis 1:1 mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol umsetzt und die Imidazolid-Lösung sogleich mit LiAlH_4 behandelt. Nur muß in diesem Falle zusätzlich 0,25 Mol LiAlH_4 eingesetzt werden, da sich in der Imidazolid-Lösung von der Umsetzung des N,N'-Carbonyl-di-imidazols mit der Carbonsäure noch 1 Mol

6. Synthese von Ketonen aus Carbonsäuren über Imidazolide

Bei der Umsetzung von Carbonsäure-Derivaten mit Magnesium-Grignard-Verbindungen sind die Ketonausbeuten in der Regel durch Weiterreaktion zur Carbinolstufe und durch andere Nebenreaktionen gering. Aus ähnlichen Gründen, wie sie im Abschnitt 5 für die Reduktion mit LiAlH_4 zu Aldehyden diskutiert wurden, erschien es aussichtsreich, zur Darstellung von Ketonen Imidazolide mit Magnesium-Grignard-Verbindungen umzusetzen. Tabelle 8 [51] enthält Beispiele für die Darstellung aromatischer, aromatisch-aliphatischer und

Imidazolid	Grignard-Verbindung	Keton	Ausbeute [%]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{--CO--Im}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--MgBr}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--CO--C}_6\text{H}_5$	72
3-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{--CO--Im}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--MgBr}$	3-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{--CO--C}_6\text{H}_5$	94
4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{--CO--Im}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--MgBr}$	4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{--CO--C}_6\text{H}_5$	91
3-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{--CO--Im}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--MgBr}$	3-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{--CO--C}_6\text{H}_5$	87
4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{--CO--Im}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--MgBr}$	4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{--CO--C}_6\text{H}_5$	88
$\text{CH}_3\text{--CO--Im}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--MgBr}$	$\text{CH}_3\text{--CO--C}_6\text{H}_5$	50
$\text{CH}_3\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--CO--Im}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--MgBr}$	$\text{CH}_3\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--CO--C}_6\text{H}_5$	69
$\text{CH}_3\text{--(CH=CH)}_2\text{--CO--Im}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--MgBr}$	$\text{CH}_3\text{--(CH=CH)}_2\text{--CO--C}_6\text{H}_5$	5
$\text{CH}_3\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--CO--Im}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{--MgBr}$	$\text{CH}_3\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--CO--C}_2\text{H}_5$	64
$\text{CH}_3\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--CO--Im}$	$\text{CH}_3\text{--MgBr}$	$\text{CH}_3\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--CO--CH}_3$	73,5

Tabelle 8. Ketone aus Imidazolinen und Grignard-Verbindungen [51]

Zerewitinoff-aktives Imidazol pro Mol Imidazolid befindet. Die in Tabelle 7 angegebenen Aldehyd-Ausbeuten gelten für dieses „Eintopfverfahren“ und sind unmittelbar auf die eingesetzte Carbonsäuremenge bezogen. Nach diesem „Eintopfverfahren“ haben sich – wenn auch in mäßigen Ausbeuten – auch Hydroxycarbonsäuren mit ungeschützten Hydroxylgruppen zu Hydroxy-aldehyden reduzieren lassen, z. B. Mandelsäure zu Mandelaldehyd (33,5 % Ausbeute).

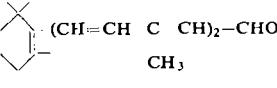
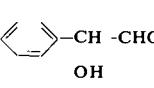
Aldehyd	Ausbeute [%]
	83
$\text{CH}_3\text{O--}\text{CHO}$	65
$(\text{CH}_3)_3\text{C--CHO}$	67
$\text{O}_2\text{N--CHO}$	77
	56
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O--CO--CHO}$	78,5
$\text{CH}_3\text{O--CO--(CH}_2\text{)}_4\text{--CHO}$	59
$\text{CH}_3\text{--CO--NH--CHO}$	55
	33,5
	29,5

Tabelle 7. Unmittelbar aus Carbonsäuren („Eintopfverfahren“) dargestellte Aldehyde

[50] H. A. Staab u. H. Bräunling, unveröffentlicht.

rein aliphatischer Ketone durch Umsetzung von Imidazolinen aromatischer oder aliphatischer Carbonsäuren mit aromatischen oder aliphatischen Grignard-Verbindungen. Die Ausbeuten sind auch für die rein aliphatischen Ketone sehr befriedigend, da selbst hier die Carbinolbildung völlig zurücktritt. Das ungünstige Ergebnis bei der Synthese des Sorbophenons, das auch sonst nur in schlechter Ausbeute zugänglich ist [52], liegt an der Unbeständigkeit dieser Verbindung.

7. Phosgen-analoge Reaktionen des N,N'-Carbonyl-di-imidazols

a) Umsetzung mit Aminen

N,N'-Carbonyl-di-imidazol ist bei der Umsetzung mit Aminen und mit Alkoholen von etwa gleicher Reaktionsfähigkeit wie Phosgen. Daß es sich in so guter Ausbeute aus Phosgen und Imidazol darstellen läßt, beruht (wie bei der Umsetzung von Carbonsäurechloriden mit Imidazol zu Imidazolinen) darauf, daß die Unlöslichkeit des Imidazoliumchlorids in Tetrahydrofuran, Benzol und Chloroform die Bildung des Carbonyl-di-imidazols begünstigt.

Die präparative Verwendung des N,N'-Carbonyl-di-imidazols für phosgen-analoge Reaktionen hat praktisches Interesse natürlich nur für Spezialfälle, bei denen die folgenden Vorteile wichtig sind: 1. Die Umsetzungen des Carbonyl-di-imidazols verlaufen in neutralem Medium ohne Auftreten von HCl ; es entsteht neben dem Reaktionsprodukt nur das chemisch weitgehend indifferente Imidazol, das in der Regel leicht abgetrennt werden kann. 2. N,N'-Carbonyl-di-imidazol ist als ungiftige, kristallisierte Substanz – wenn man es erst einmal vorliegen hat – angenehmer zu handhaben und läßt sich leichter dosieren als das giftige, gasförmige Phosgen.

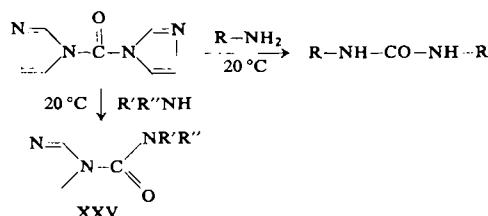
N,N'-Carbonyl-di-imidazol reagiert mit primären aliphatischen und aromatischen Aminen in indifferenten

[51] H. A. Staab u. E. Jost, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

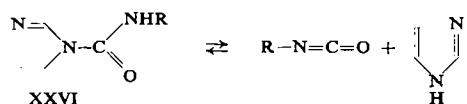
[52] R. Kuhn u. H. A. Staab, Chem. Ber. 87, 262 (1954).

Lösungsmitteln schon bei Raumtemperatur innerhalb weniger Minuten quantitativ zu Harnstoffen [53]. Harnstoffe erhält man auch ohne Lösungsmittel beim Erhitzen einer Mischung der Komponenten; geht man dabei von Diaminen aus, so entstehen hochmolekulare Polyamide der Kohlensäure (Polyharnstoffe).

Mit sekundären Aminen findet bei Raumtemperatur nur ein einseitiger Umsatz zu N-Carbonsäureamiden des Imidazols (XXV) statt.



Mit primären Aminen im Molverhältnis 1:1 erhält man die primären Imidazol-N-carbonsäureamide (XXVI). Sie haben die interessante Eigenschaft, in Lösung schon bei Raumtemperatur in Isocyanate und Imidazol zu dissoziieren:

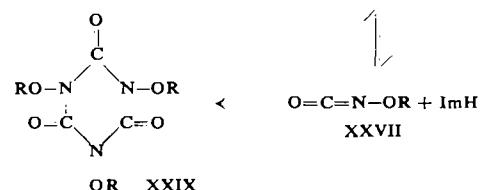
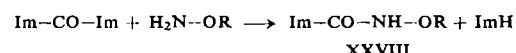


IR-spektroskopisch wurde aus der Extinktion der sehr charakteristischen Isocyanatbande bei 2250 cm^{-1} ermittelt, daß XXVI ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$) in CHCl_3 bei 20°C zu 16,1 % und bei 45°C zu 36,7 % dissoziert ist [54–56]. Diese Dissoziation ist die Grundlage eines einfachen Verfahrens zur Darstellung von Isocyanaten aus primären aliphatischen, alicyclischen und aromatischen Aminen [57]: Man läßt das Amin bei Raumtemperatur im Molverhältnis 1:1 in eine Lösung von $\text{N,N}'\text{-Carbonyl-di-imidazol}$ tropfen und destilliert das Gemisch, wobei die Isocyanate rein und in guter Ausbeute erhalten werden. Man kann das Gemisch auch unmittelbar mit einem Alkohol zu einem Carbaminsäureester (Urethan) oder mit einem zweiten Amin zu einem unsymmetrischen Harnstoff umsetzen. Die Imidazol-N-carbonsäureamide stehen wegen ihrer großen Dissoziationsstendenz an der Spitze der „verkappten Isocyanate“. Während die Dissoziation der Urethane und trisubstituierten Harnstoffe in der Regel höhere Temperaturen erfordert [58], verhalten sich Lösungen der Imidazol-N-carbonsäureamide schon bei Raumtemperatur praktisch wie Isocyanat-Lösungen. Dagegen sind Imidazol-N-carbonsäureamide im festen Zustand gut kristallisierte, stabile Verbindungen, die von den toxischen Nebenwirkungen der Isocyanate frei sind.

- [53] H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. 609, 75 (1957).
 [54] W. Otting u. H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. 622, 23 (1959).
 [55] J. Derkosc, K. Schlägl u. H. Woidich, Mh. Chem. 88, 35 (1957).
 [56] H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. 609, 83 (1957).
 [57] H. A. Staab u. W. Benz, Liebigs Ann. Chem. 648, 72 (1961).
 [58] Vgl. S. Petersen in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., G. Thieme, Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 119.

Ähnlich wie die Imidazol-N-carbonsäureamide verhalten sich die Benzimidazol-Derivate; dagegen ist bei den Verbindungen der 1.2.3-Triazol-, 1.2.4-Triazol- und Benztriazol-Reihe, die bei direkten nukleophilen Reaktionen an der Carbonyl-Gruppe eine größere Reaktionsfähigkeit als die Imidazol-Analogen zeigen, ebenso wie bei den Pyrazol- und Indazol-Verbindungen bei Raumtemperatur keine Dissoziation in Isocyanate nachweisbar [54, 57, 59].

Die Isocyanat-Dissoziation der Imidazol-N-carbonsäureamide veranlaßte uns zu dem Versuch, Alkoxy-isocyanate (XXVII), d. h. Vertreter der bisher unbekannten Monoxim-Reihe des Kohlendioxyds, darzustellen. Diese Verbindungen sollten durch Umsetzung von $\text{N,N}'\text{-Carbonyl-di-imidazol}$ mit O-Alkyl-hydroxylaminen über das Primärprodukt XXVIII entstehen. Tatsächlich bildet sich beim Erhitzen von XXVIII ($\text{R}=\text{CH}_2\text{--C}_6\text{H}_5$) die Trialkoxy-isocyanursäure XXIX durch Trimerisierung von XXVII [60].



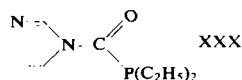
Auch für die Aminolyse von XXVIII, die z. B. mit Cyclohexylamin bei Raumtemperatur innerhalb weniger Minuten zum N-Benzoxyharnstoff führt, ließ sich sehr wahrscheinlich machen, daß die Stufe XXVII durchlaufen wird; denn Verbindungen XXVIII, bei denen der Amid-Wasserstoff durch Alkyl ersetzt ist und bei denen daher die Isocyanat-Dissoziation nicht mehr stattfinden kann, werden unter diesen Bedingungen nicht aminolysiert [61]. Die bisherigen Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß Verbindungen des Typs XXVII existenzfähig sind; ihre Trimerisierungstendenz ist aber offenbar so groß daß, ihr direkter Nachweis auf Schwierigkeiten stößt. Ähnliches gilt auch für die als „Mono-hydrazone des Kohlendioxyds“ aufzufassenden Amino-isocyanate O=C=N-NR_2 , die jedoch nicht trimerisieren, sondern nach vorläufigen Befunden Dimere mit viergliedrigem Ring bilden [61].

Auf der Dissoziationsfähigkeit der Imidazol-N-carbonsäureamide primärer Amine beruht auch der oben erwähnte Unterschied zwischen den Umsetzungen des $\text{N,N}'\text{-Carbonyl-di-imidazol}$ mit primären und sekundären Aminen. Die bei der Reaktion mit sekundären Aminen entstehenden Imidazol-N-carbonsäureamide (XXV) können mit nukleophilen Agentien nur durch direkten Angriff an der Carbonylgruppe weiterreagieren, wozu energischere Bedingungen nötig sind als bei der Umsetzung über ein intermedial gebildetes Isocyanat. So erfordert hier die Bildung der Carbaminsäureester die Umsetzung mit äquimolaren Mengen Alkoholat in der Hitze. Auf diesem Wege wurden z. B. Carbaminsäureester des cytostatisch wirksamen 1-Äthylenimino-2-hydroxy-butens-(3) erhalten [31].

Analog der Umsetzung mit Aminen verläuft auch die Umsetzung von $\text{N,N}'\text{-Carbonyl-di-imidazol}$ mit Phos-

- [59] H. A. Staab u. G. Seel, Liebigs Ann. Chem. 612, 187 (1958).
 [60] H. A. Staab u. W. Benz, Angew. Chem. 73, 657 (1961).
 [61] H. A. Staab u. W. Benz, unveröffentlicht.

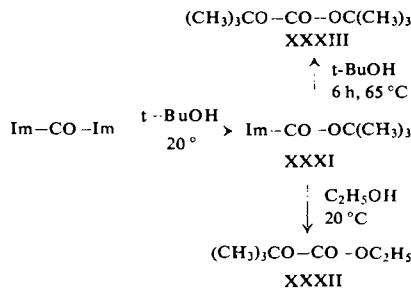
phenen. So entsteht mit Diäthylphosphin die Verbindung XXX, deren Imidazol-Rest auch dann nicht zu er-



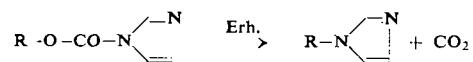
setzen ist, wenn man längere Zeit mit einem Überschuß an Diäthylphosphin erhitzt [62].

b) Umsetzung mit Alkoholen

N.N'-Carbonyl-di-imidazol reagiert bei erhöhter Temperatur mit Alkoholen und Phenolen zu den Kohlensäure-di-estern [53]. Wie bei der Alkoholyse der Imidazolide läßt sich die Reaktion durch katalytische Mengen Alkoholat oder Imidazol-natrium so stark beschleunigen, daß sie bereits bei Raumtemperatur – meist unter Selbsterwärmung – abläuft [30]. Nur tert.-Butanol reagiert mit N.N'-Carbonyl-di-imidazol unter diesen Bedingungen selbst im Überschuß nur zum Imidazol-N-carbonsäure-tert.-butylester (XXXI), der kürzlich von *W. Klee* und *M. Brenner* [63] zur tert.-Butyloxy-carbonylierung von Aminosäuren vorgeschlagen wurde. Während Äthanol mit XXXI nach dem katalysierten Verfahren bei Raumtemperatur in glatter Reaktion Kohlensäure-äthyl-tert.-butylester (XXXII) ergibt, erfordert die katalysierte Umsetzung mit tert.-Butanol zum Kohlensäure-di-tert.-butylester (XXXIII) mehrstündigiges Erhitzen auf 65 °C.



Mit nur einem Mol Alkohol entstehen aus N.N'-Carbonyl-di-imidazol Imidazol-N-carbonsäureester, die auch aus Imidazol und Chlorkohlensäureestern zugänglich sind [64]. Wie schon für XXXI erwähnt wurde, lassen sich über diese Verbindungen auch unsymmetrische Kohlensäureester darstellen; mit Aminen entstehen Carbaminsäureester. Benzyl- und Benzhydrylester der Imidazol-N-carbonsäure sind wie die entsprechenden Chlorkohlensäureester thermisch nicht sehr stabil, sondern gehen unter CO_2 -Abspaltung in substituierte Imidazole über [30]:



XXXI zerfällt bei 160–170 °C in CO_2 , Isobutylein und Imidazol.

Mit bifunktionellen Partnern reagiert N.N'-Carbonyl-di-imidazol zu Polycarbonaten [54] oder Polyurethanen.

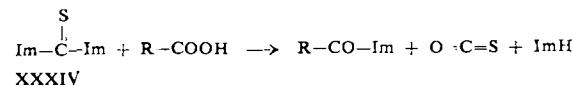
[62] *H. A. Staab u. D. W. Müller*, unveröffentlicht.

[63] *W. Klee u. M. Brenner*, *Helv. chim. Acta* 44, 2151 (1961).

[64] *H. A. Staab*, *Liebigs Ann. Chem.* 609, 83 (1957); *A. Patchornik, A. Berger u. E. Katchalski*, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 6416 (1957); vgl. auch *W. John*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 68, 2283 (1935).

8. Thiophosgen-analoge Reaktionen des N.N'-Thiocarbonyl-di-imidazols [65]

N.N'-Thiocarbonyl-di-imidazol (XXXIV), aus Thiophosgen und Imidazol leicht zugänglich, verhält sich bei etwas geringerer Reaktionsfähigkeit ähnlich wie N.N'-Carbonyl-di-imidazol. Durch Wasser wird es bei Raumtemperatur langsam zu Imidazol und Kohlenoxysulfid hydrolysiert. Mit Carbonsäuren entstehen unter COS-Entwicklung Imidazolide:

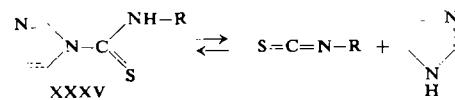


Mit primären aliphatischen und aromatischen Aminen im Molverhältnis 2:1 erhält man bei Raumtemperatur in praktisch quantitativer Ausbeute Thioharnstoffe (Tabelle 9); sekundäre Amine reagieren auch im Überschuß mit XXXIV nur zu Imidazol-N-thiocarbonsäure-amiden. Das weist schon darauf hin, daß die Thioharn-

Thioharnstoff	Ausbeute [%]
$\text{C}_4\text{H}_9-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_9$	91
$\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	94
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$	90
	90

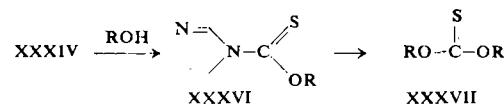
Tabelle 9. Thioharnstoffe aus XXXIV und primären Aminen [65]

stoff-Bildung bei der Umsetzung mit primären Aminen über die Isothiocyanate zustande kommt. Tatsächlich erhält man in Analogie zur Isocyanatsynthese in sehr guten Ausbeuten Isothiocyanate (Senföle), wenn man bei Raumtemperatur XXXIV im äquimolaren Verhältnis mit primären aliphatischen oder aromatischen Aminen umsetzt. Dabei ist bemerkenswert, daß das Dissoziationsgleichgewicht der Imidazol-N-thiocarbonsäure-amide (XXXV)



schnell bei Raumtemperatur ganz auf der rechten Seite liegt [66].

Mit Alkoholen und Phenolen entstehen aus XXXIV in glatter Reaktion die Imidazol-N-thiocarbonsäure-O-ester (XXXVI), die erst bei längerem Erhitzen mit einem zweiten Mol Alkohol oder Phenol zu Thiokohlensäure-O,O-diestern (XXXVII) weiter reagieren.

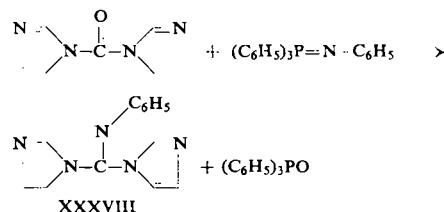


[65] *H. A. Staab*, *Angew. Chem.* 73, 148 (1961); *H. A. Staab u. G. Walther*, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck; siehe auch *W. Ried u. B. M. Beck*, *Liebigs Ann. Chem.* 646, 96 (1961).

[66] *H. A. Staab u. G. Walther*, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.

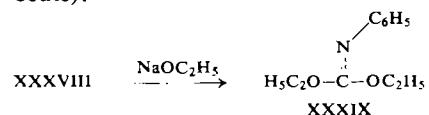
9. Carbimino-Analoga des N,N'-Carbonyl-di-imidazols und der Imidazolide [67]

Zur Darstellung des N-Phenylimino-Analogons XXXVIII des N,N'-Carbonyl-di-imidazols ließ sich die Umsetzung mit Triphenyl-phosphin-N-phenylimin, die von *H. Staudinger* und *E. Hauser* [68] auf Ketene, Isocyanate, Ketone und Aldehyde angewendet worden war, mit guter Ausbeute auf das N,N'-Carbonyl-di-imidazol als Carbonyl-Komponente übertragen:

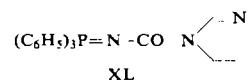


XXXVIII ist eine gut kristallisierte Verbindung ($F_p = 135\text{--}136^\circ\text{C}$), die im Vergleich zum N,N'-Carbonyl-di-imidazol auffallend reaktionsträge ist: sie löst sich in 2 N HCl und kann durch Ammoniak wieder ausgefällt werden. Konzentrierte Salzsäure spaltet XXXVIII in CO_2 , Anilin und Imidazol. Mit Carbonsäuren bilden sich im Molverhältnis 2:1 stabile Salze. Schwermetallsalze (FeCl_3 , CuCl_2) ergeben im Molverhältnis 1:1 schwerlösliche, stabile Komplexverbindungen.

Mit Äthylat in Äthanol reagiert XXXVIII in der Hitze zu N-Phenylimino-kohlensäure-diäthylester (82 % Ausbeute):



Das unsubstituierte N,N'-Carbimino-di-imidazol kann nicht durch eine analoge Reaktion von Carbonyl-di-imidazol mit dem unsubstituierten Triphenylphosphin-imin [69] erhalten werden; bei dieser Umsetzung wird das Triphenylphosphin-imin vielmehr unter Substitution eines Imidazol-Restes zu XL acyliert, einer gut kristallisierten Verbindung ($F_p = 200$ bis 201°C), die gegen Wasser beständig ist, durch 2 N HCl jedoch bereits bei Raumtemperatur in Triphenylphosphinoxid, Ammoniak, CO_2 und Imidazol gespalten wird [70].



Carbonsäure-imidazolide reagieren mit Triphenyl-phosphin-N-phenylimin in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Iminoacylimidazolen (XL), die ganz allgemein

	$F_p [\text{ }^\circ\text{C}]$	Iminoester [% Ausbeute]
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{N} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{Im}$	61–63	53
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{Im}$	111–112	83
$\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{Im}$	108–110	83
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C}(\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{Im}$	138–141	80

Tabelle 10. Einige Iminoacyl-imidazole und Ausbeuten der daraus erhaltenen Iminoestern (XLII) [67]

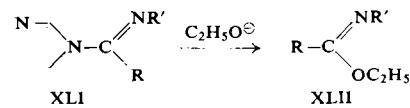
[67] *H. A. Staab u. D. W. Müller*, unveröffentlicht.

[68] *H. Staudinger u. E. Hauser*, *Helv. chim. Acta* 4, 867 (1921).

[69] *R. Appel u. A. Hauss*, *Chem. Ber.* 93, 405 (1960).

[70] *R. Appel u. H. A. Staab*, unveröffentlicht.

auch aus Imidchloriden und Imidazol im Molverhältnis 1:2 in Tetrahydrofuran erhältlich sind (siehe Tabelle 10). Mit Alkoholaten findet auch hier Alkoholyse statt, die in guten Ausbeuten zu Iminoestern (XLII) führt (Tabelle 10):



10. Sulfonsäure-imidazolide

Sowohl die Darstellung als auch die wesentlichsten Reaktionen der Carbonsäure-imidazolide lassen sich in die Sulfonsäure-Reihe übertragen [71].

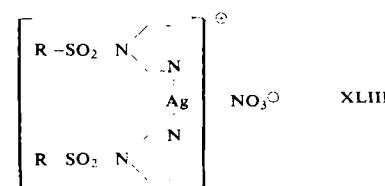
a) Darstellung und Eigenschaften

Man erhält Sulfonsäure-imidazolide analog der Darstellung von Carbonsäure-imidazoliden (Abschnitt 2a) in nahezu quantitativen Ausbeuten durch Reaktion von Imidazol mit Sulfonsäurechloriden oder aus Sulfonsäuren mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol (allerdings erst bei höherer Temperatur und im Molverhältnis 2:1). Auch Sulfonsäureanhydride lassen sich mit Imidazol im Molverhältnis 1:2 in Tetrahydrofuran unter gleichzeitiger Bildung der unlöslichen sulfonsauren Imidazol-Salze zu den Imidazoliden umsetzen. Das aus pharmakologischen Gründen interessierende Sulfanilsäure-imidazolid, dessen Darstellung von russischen Autoren [72] schon vor längerer Zeit vergeblich versucht worden war, wurde über das Sulfanilsäure-fluorid sowie durch Hydrierung des Azobenzol-sulfonsäure-4-imidazolids mit Raney-Nickel erhalten.

	$F_p [\text{ }^\circ\text{C}]$
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{Im}$	83–84
4– $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{Im}$	78–78,5
4– $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{Im}$	182–183 (Zers.)
4– $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{Im}$ [72]	167
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}=\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{Im}$	168–168,5
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{Im}$	140–141 (Zers.)

Tabelle 11. Einige Imidazolide aromatischer Sulfonsäuren

Sulfonsäure-imidazolide (Tabelle 11) sind bei Raumtemperatur relativ hydrolysebeständig; sie werden jedoch beim Erhitzen durch reines Wasser hydrolysiert. Alkalische Hydrolyse erfolgt schon bei Raumtemperatur in kurzer Zeit, während normale Sulfonamide gegen alkalische Hydrolyse extrem stabil sind. Aromatische Sulfonsäure-imidazolide bilden mit AgNO_3 sehr schwerlösliche Komplexe im Molverhältnis 2:1, denen wahrscheinlich die Struktur XLIII zukommt und die insofern



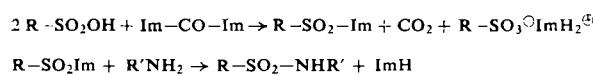
[71] *H. A. Staab u. K. Wendel*, *Chem. Ber.* 93, 2902 (1960).

[72] *S. I. Lure, M. G. Kuleshova u. N. K. Kochetkov*, *J. Gen. Chem. (U.S.S.R.)* 9, 1933 (1939); *Chem. Abstr.* 34, 4388 (1940).

interessant sind, als sie sehr viel schneller zu Sulfonamiden aminolysiert werden als die Sulfonsäure-imidazolide selbst [73]. Die Beanspruchung der einsamen Stickstoff-Elektronenpaare durch die Komplexbildung führt also ähnlich wie die Protonierung der Imidazolide in saurer Lösung zu einer Steigerung der Reaktivität, die auf eine Erhöhung der Elektronegativität der beteiligten Ring-Stickstoffatome zurückzuführen ist.

b) Aminolyse zu Sulfonamiden

Die Aminolyse der Sulfonsäure-imidazolide erfordert längeres Erhitzen auf mehr als 100 °C. Die Ausbeuten sind in der Regel sehr gut. Auch hier ist es möglich, unmittelbar von den freien Sulfonsäuren auszugehen, indem man diese mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol zu den Imidazoliden umsetzt und letztere ohne Reinigung zu den Sulfonamiden aminolysiert:

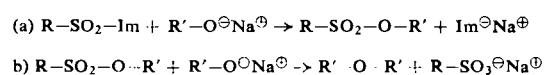


c) Alkoholyse zu Sulfonsäureestern

Im Vergleich zu den Carbonsäure-imidazoliden zeigen die Sulfonsäure-imidazolide auch bei der Alkoholyse eine sehr viel geringere Reaktionsfähigkeit. Sie reagieren zwar mit Phenolen bei mehrständigem Erhitzen der Schmelze auf 100 °C quantitativ zu den Sulfonsäureestern. Mit Alkoholen wird aber unter diesen Bedingungen nur eine ganz geringfügige Alkoholyse beobachtet. Um so eindrucksvoller ist der Befund, daß Sulfonsäure-imidazolide mit Alkoholen bei Zusatz von 0,05 Äquivalenten Alkoholat oder Imidazol-natrium schon bei Raumtemperatur exotherm, innerhalb kürzester Zeit und praktisch quantitativ zu Sulfonsäureestern reagieren (z. B. Azobenzol-4-sulfonsäure-äthylester: 91 % Ausbeute nach 2 min bei 20 °C). Der Mechanismus dieser Basenkatalyse entspricht dem bei der Synthese von Carbonsäureestern nach der Imidazolidmethode (Abschnitt 4a). Wegen der stärkeren Nukleophilie der Alkoholat-Ionen lassen sich Sulfonsäureester durch Alkoholyse der Imidazolide mit guten Ausbeuten auch in Gegenwart von Hydroxyl-Ionen, d. h. mit wäßrig-alkoholischer Na-tronlauge darstellen.

d) Verätherung mit Sulfonsäure-imidazoliden

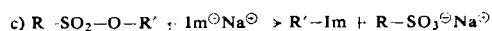
Gibt man bei Raumtemperatur eine Lösung von p-Toluolsulfonsäure-imidazolid in Benzol im Molverhältnis 1:2 zu einer Aufschämmung von Zimtalkoholat in Benzol, so läßt sich der Dicinnamyl-äther in 71-proz. Ausbeute isolieren [73, 74]. Es entsteht offenbar zunächst der sehr reaktionsfähige und bisher nicht isolierte Cinnamylester der Sulfonsäure (a), der dann nach (b) mit dem zweiten Mol Alkoholat zum Äther weiterreagiert:



[73] H. A. Staab u. K. Wendel, unveröffentlicht.

[74] H. A. Staab u. K. Wendel, Angew. Chem. 72, 708 (1960).

Mit Benzylalkoholat wurde Dibenzyläther in 63 % Ausbeute erhalten; daneben entsteht N-Benzyl-imidazol (24 %), das sich bildet, indem die Umsetzung des Sulfonsäure-esters mit dem im Schritt (a) gebildeten Imidazol-natrium mit der zweiten Stufe der Äthersynthese (b) konkurriert (c):



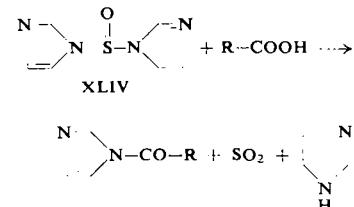
Dementsprechend läßt sich die Umsetzung bevorzugt im Sinne einer N-Alkylierung des Imidazols lenken, wenn man dafür sorgt, daß die Alkoholatkonzentration klein und die Konzentration an Imidazol-natrium groß ist. Unter diesen Bedingungen läßt sich z. B. N-Benzyl-imidazol in 90 % Ausbeute gewinnen.

11. N,N'-Thionyl-di-imidazol und N,N'-Sulfuryl-di-imidazol

a) N,N'-Thionyl-di-imidazol [75]

Analog der Synthese des N,N'-Carbonyl-di-imidazols werden Thionylchlorid und Imidazol im Molverhältnis 1:4 unter Feuchtigkeitsausschluß umgesetzt. Das entstehende N,N'-Thionyl-di-imidazol (XLIV) läßt sich nur schlecht reinigen. Man erhält es in reiner Form (Fp = 78–79 °C), wenn man Thionylchlorid mit N-Trimethylsilyl-imidazol umsetzt [76]. XLIV ist äußerst hygroskopisch und reagiert mit Wasser bei Raumtemperatur unter starker Erhitzung. Seine Reindarstellung ist für weitere Reaktionen nicht erforderlich; man verwendet vielmehr unmittelbar die XLIV-Lösung, die bei der Umsetzung von Imidazol mit SOCl_2 nach Abtrennen des Imidazolium-chlorids erhalten wird.

XLIV reagiert mit Alkoholen und Phenolen bei Raumtemperatur exotherm zu Estern der schwefligen Säure, z. B. Dimenthylester 94 %, Di- α -naphthylester 91 % Ausbeute. Mit Carbonsäuren entstehen bei Raumtemperatur nahezu quantitativ unter SO_2 -Entwicklung N-Acyl-imidazole [75]:



XLIV läßt sich daher ebenso wie Carbonyl-di-imidazol zur Synthese von Estern, Amiden und Peptiden nach der Imidazolidmethode einsetzen. Zur Peptidsynthese wurde XLIV kürzlich von Th. Wieland und K. Vogeler [77] verwendet.

Die im Vergleich zum N,N'-Carbonyl-di-imidazol größere Reaktionsfähigkeit von XLIV zeigt sich besonders bei der Umsetzung mit Sulfonsäuren, die hier schon bei Raumtemperatur zu den Sulfonsäure-imidazoliden führt.

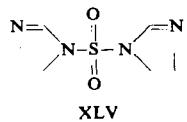
[75] H. A. Staab u. K. Wendel, Angew. Chem. 73, 26 (1961).

[76] L. Birköfer, W. Gilgenberg u. A. Ritter, Angew. Chem. 73, 143 (1961).

[77] Th. Wieland u. K. Vogeler, Angew. Chem. 73, 435 (1961).

b) N,N'-Sulfuryl-di-imidazol [78]

Die Darstellung von N,N'-Sulfuryl-di-imidazol (XLV) gelingt analog der von XLIV aus Sulfurylchlorid und Imidazol. XLV ist viel weniger reaktionsfähig als XLIV; es läßt sich aus Äthanol umkristallisieren ($F_p = 141^\circ\text{C}$)



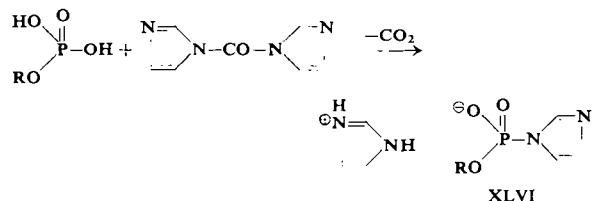
und wird erst durch siedende verdünnte Salzsäure hydrolysiert. Mit Carbonsäuren reagiert es auch in der Wärme nicht zu Carbonsäure-imidazoliden. Das p-Toluolsulfonsäure-imidazolid ließ sich jedoch in 87-proz. Ausbeute erhalten, als p-Toluolsulfonsäure mit XLV im Molverhältnis 2:1 ohne Lösungsmittel auf 90°C erhitzt wurde.

12. Phosphorsäure-imidazolide

Die synthetischen Methoden, die sich durch die Übertragung der Imidazolid-Reaktionen auf das Phosphorsäure-Gebiet ergeben haben, erhalten durch die Bedeutung, die Phosphorsäure-Derivate in der Biochemie haben, besonderes Interesse. Es ließ sich zeigen, daß die gefundenen Reaktionen zur Synthese von Nucleotid-Coenzymen und anderen biochemisch wichtigen Phosphorsäure-Verbindungen geeignet sind.

a) Darstellung und Eigenschaften

Phosphorsäuremonoester und Orthophosphorsäure selbst setzen sich mit N,N'-Carbonyl-di-imidazol in Aceton bei Raumtemperatur unter CO_2 -Entwicklung in sehr guten Ausbeuten zu den Imidazolium-Salzen der Imidazolide (XLVI) um [79, 80]:



R	Kation	Ausbeute [%]
C_6H_5-	Na^\ominus	98
	$\text{CH}_3\text{A}^\ominus$	100
$p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-$	Na^\ominus	94
$\beta\text{-C}_10\text{H}_7-$	Na^\ominus	94
	$\text{CH}_3\text{A}^\ominus$	95
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2-$	Na^\ominus	96
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$	Na^\ominus	70
5-Adenosyl-	Na^\ominus	67
H-	Na^\ominus	92

Tabelle 12. Phosphorsäure-imidazolide XLVI aus Phosphorsäuren und N,N'-Carbonyl-di-imidazol

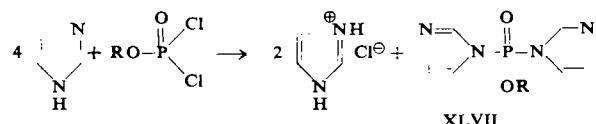
[78] H. A. Staab u. K. Wendel, unveröffentlicht.

[79] H. A. Staab, H. Schaller u. F. Cramer, Angew. Chem. 71, 736 (1959).

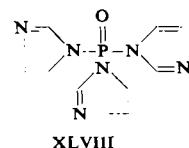
[80] F. Cramer, H. Schaller u. H. A. Staab, Chem. Ber. 94, 1612 (1961).

Die Salze XLVI sind in Aceton löslich; die Lösungen lassen sich unmittelbar für Phosphorylierungen verwenden. Die Imidazolide können aber auch als unlösliche Natrium- oder Cyclohexylammonium-Salze isoliert werden (Tabelle 12).

Phosphorsäurediester reagieren unter diesen Bedingungen infolge der geringeren Nukleophilie der Diesterphosphat-Anionen nicht mit Carbonyl-di-imidazol. Man kann aber Diesterphosphorsäure-imidazolide aus Diesterphosphorsäure-chloriden und Imidazol darstellen [81, 82]. Entsprechend erhält man Monoesterphosphorsäure-diimidazolide (XLVII) nach der Gleichung:



Das Triimidazolid der Phosphorsäure (Triimidazolylphosphinoxyd, XLVIII) entsteht aus Phosphoroxytrichlorid und Imidazol [80, 83].

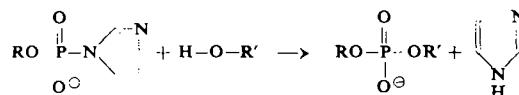


Während Monoesterphosphorsäure-imidazolide in alkalisch-wässriger Lösung stabil sind, werden Diesterphosphorsäure-imidazolide in Wasser rasch hydrolysiert. Besonders hydrolyseempfindlich sind die Diimidazolide und das Triimidazolid der Phosphorsäure; letzteres reagiert mit Wasser unter Aufzischen und zeigt auch sonst eine Reaktionsfähigkeit, die etwa der des N,N'-Thionyl-di-imidazols entspricht [80, 84].

b) Phosphorylierungen mit Phosphorsäure-imidazoliden [85]

Die Aminolyse der Phosphorsäure-imidazolide führt in guten Ausbeuten zu den Amiden der Phosphorsäuren. Beispielsweise ergibt das Imidazolid der Adenosinmono-phosphorsäure (AMP), dargestellt aus AMP und N,N'-Carbonyl-di-imidazol, mit wässrigem Ammoniak in 86-proz. Ausbeute das AMP-Amid [86].

Die Alkoholyse der Monoesterphosphorsäure-imidazolide ergibt in glatter Reaktion Diester der Phosphorsäure, für die in Tabelle 13 einige Beispiele angegeben sind:



[81] T. Wagner-Jauregg u. B. E. Hackley, J. Amer. chem. Soc. 75, 2125 (1953).

[82] J. Baddiley, J. G. Buchanan u. R. Letters, J. chem. Soc. (London) 2812 (1956).

[83] L. Birkofe, W. Gilgenberg u. A. Ritter, Angew. Chem. 73, 143 (1961).

[84] F. Cramer u. H. Schaller, Chem. Ber. 94, 1634 (1961).

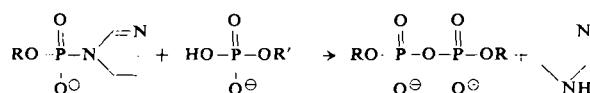
[85] H. Schaller, H. A. Staab u. F. Cramer, Chem. Ber. 94, 1621 (1961).

[86] L. Goldman, J. W. Marsico u. G. W. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 82, 2969 (1960).

R	R'	Ausbeute [%]
C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	95
C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	75
C ₆ H ₅ -	i-C ₃ H ₇ -	80
C ₆ H ₅ -	n-C ₄ H ₉ -	79
C ₆ H ₅ -	n-C ₅ H ₁₁ -	95
C ₇ H ₇ -	CH ₃ -	74
5-Adenosin-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	93
5-Adenosin-	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	62

Tabelle 13. Darstellung einiger Diester der Phosphorsäure [80, 87]

Mit einem Mol einer Phosphorsäure reagieren Phosphorsäure-imidazolide schon bei Raumtemperatur fast quantitativ zu Pyrophosphaten:



Nach dieser Methode hat sich z. B. Adenosinmonophosphat über das Imidazolid mit Orthophosphat zu Adenosindiphosphorsäure (ADP) [86, 87] umsetzen lassen; aus Riboflavinphosphat und dem AMP-Imidazolid konnte das Coenzym Flavin-adenosin-dinucleotid (FAD) synthetisiert werden [87]. Auch andere Dinucleotide wurden erhalten, und es ist zu erwarten, daß diese Reaktion auf dem Nucleotid-Gebiet weitere Synthesen ermöglichen wird. Phosphorsäure-imidazolide reagieren mit Carbonsäuren primär zu Acyl-phosphaten, die selbst „energiereiche“ Acyl-Verbindungen im Sinne der biochemischen Terminologie sind. Diese stehen im Transacylierungsgleichgewicht mit Carbonsäure-imidazoliden, die durch Übertragung des Acyl-Restes auf das im ersten Schritt gebildete Imidazol entstehen [80, 84].

[87] F. Cramer u. H. Neunhoeffer, Chem. Ber., im Druck.

13. Imidazolide in der Biochemie

Im allgemeinen unterscheiden sich die Synthesewege der Natur und des organischen Chemikers in sehr einschneidender Weise. Die meisten präparativen Methoden der organischen Chemie erfordern Reaktionsbedingungen und Reagentien, die es von vornherein unwahrscheinlich machen, daß die Natur zum Aufbau der gleichen Verbindungen den gleichen Weg beschreitet. Die hier beschriebenen Synthesen über Imidazolide, die sich durch besonders milde Bedingungen auszeichnen, scheinen eine Ausnahme von dieser Regel zu bilden; denn es gibt Anhaltspunkte dafür, daß Imidazolide auch in der Natur eine Rolle spielen, indem sie an enzymatischen Transacylierungen und Transphosphorylierungen beteiligt sind. Auf die umfangreichen Untersuchungen, die zu dieser Frage veröffentlicht wurden, kann hier nicht näher eingegangen werden [88].

Die eigenen Arbeiten, über die in dieser Übersicht berichtet wurde, sind das Ergebnis gemeinsamer Untersuchungen mit meinen Mitarbeitern W. Benz, H. Bräunling, Dr. F. H. Dürr, Dr. E. Jost, Dr. M. Lüking, A. Mannschreck, D. W. Müller, B. Polenski, Dr. W. Rohr, Fräulein G. Seel, N. Sommer, G. Walther, Dr. K. Wendel und Frau D. Wurmb-Gerlich, denen ich auch an dieser Stelle für ihre fleißige und interessierte Mitarbeit sehr herzlich danken möchte. Ich danke ferner der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für großzügige Unterstützung sowie der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik, AG. Ludwigshafen/Rhein, die diese Arbeiten ebenfalls gefördert hat.

Eingegangen am 26. März 1962 [A 196]

[88] Vgl. die Übersicht von E. A. Barnard u. W. D. Stein, Adv. Enzymology 20, 51 (1958).

Prephensäure, Konfiguration und Stand der Synthese

VON PROF. DR. H. PLIENINGER
ORGANISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Georg Wittig zum 65. Geburtstag gewidmet

Prephensäure ist ein Zwischenprodukt bei der Biosynthese aromatischer Naturstoffe. Durch Vergleich mit synthetischen Verbindungen konnte gezeigt werden, daß die tertiäre Carboxylgruppe zur Hydroxylgruppe cis-ständig ist. Der Synthese der Prephensäure stellt sich die Schwierigkeit entgegen, daß sich die Substanz sowohl unter sauren als auch unter alkalischen Bedingungen leicht aromatisiert. Die Synthese führte zu einem bisher nicht trennabaren Gemisch von (wenig) Prephensäure, epi-Prephensäure und Dihydroprephensäure.

Die Natur bedient sich zweier Wege zum Aufbau aromatischer Stoffe. Einmal ist Acetat der kleinste Baustein, aus dem ähnlich wie bei der Fettsäuresynthese über β -Ketosäuren längere Ketten aufgebaut werden, die dann zu aromatischen Ringen mit Hydroxylgruppen (vorwiegend in m-Stellung) cyclisieren. Über die Zwischenstufen ist bisher nur wenig bekannt [*].

[*] Vgl. die Übersicht von A. J. Birch, Proc. chem. Soc. (London) 3 (1962).

Der andere Weg ist an Mutanten von Mikroorganismen bis in fast alle Einzelheiten aufgeklärt worden [1, 2]. Er ist im Formelschema 1 skizziert.

Die als Prephensäure (von engl. pre-phenyl) bezeichnete Verbindung wurde als Bariumsalz aus den Kulturfiltraten

[1] B. D. Davis, Adv. Enzymology 16, 247 (1955).

[2] B. D. Davis in W. D. McElroy u. H. B. Glass: A Symposium on Amino Acid Metabolism. John Hopkins Press, Baltimore 1955, S. 799.