

Synthesen mit Dicyan – ein einfacher Weg zu 4,5-Dichlorimidazolen

Von Dieter Günther und Dieter Bosse^[*]

Professor Rolf Sammet zum 60. Geburtstag gewidmet

Brom- und Iod-Derivate von Imidazolen, die am Stickstoff nicht substituiert sind, lassen sich einfach und in guten Ausbeuten durch Halogenierung^[1] darstellen. Die entsprechenden Chlor-Derivate dagegen sind nahezu unbekannt. So reagiert Imidazol mit Brom in Chloroform oder Ether zu 2,4,5-Tribromimidazol^[2,3], mit elementarem Chlor dagegen zu 2,2,4,5-Tetrachlor-2*H*-imidazol^[4]. Lediglich mit *N*-Chlor-succinimid^[5] oder Natriumhypochlorit^[6] lassen sich einige Imidazole in schlechten Ausbeuten in die 4,5-Dichlor-Derivate umwandeln.

Wir haben nun gefunden, daß sich bei der Umsetzung von Benzaldehyd mit Dicyan und Chlorwasserstoff in Diethylether in guten Ausbeuten 4,5-Dichlor-2-phenylimidazol (*1a*) ($R = C_6H_5$) bildet. Daneben entsteht lediglich Oxamid, das in den üblichen organischen Solventien wenig löslich ist und leicht abgetrennt werden kann.

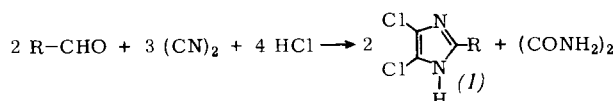


Tabelle 1. Synthese von 2-substituierten 4,5-Dichlorimidazolen (*1*).

	R [a]	Lösungsmittel [b]	Ausb. [%]	Fp [°C]
(<i>1a</i>)	C_6H_5	DME	67	165
(<i>1b</i>)	<i>p</i> -Cl C_6H_4	DEE	71	176
(<i>1c</i>)	<i>m</i> - $C_6H_4OC_2H_5$	DEE	72	175
(<i>1d</i>)	<i>p</i> -O ₂ N C_6H_4	Dioxan	46	235
(<i>1e</i>)	2-Benzo[<i>b</i>]furyl	Dioxan	70	195
(<i>1f</i>)	2-Thienyl	DEE	36	216
(<i>1g</i>)	$(CH_3)_3C$	Dioxan	45	236

[a] Die angegebenen Konstitutionen sind zusätzlich durch ¹H- und/oder ¹³C-NMR-Spektrum, IR- und Massenspektrum gesichert. [b] DME = Dimethoxyethan, DEE = Diethylether.

Um die Anwendungsbreite dieser Reaktion zu zeigen, haben wir einige aliphatische, aromatische und heteroaromatische Aldehyde mit Dicyan und Chlorwasserstoff umgesetzt (siehe Tabelle 1). Aromatische Aldehyde und aliphatische Aldehyde mit einem tertiären α -C-Atom reagieren in guten Ausbeuten zu (*1*). Bei enolisierbaren aliphatischen Aldehyden sowie basischen heteroaromatischen Aldehyden vermindern Nebenreaktionen wie sauer katalysierte Aldolreaktionen und Salzbildung (vgl. ^[7,8]) die Ausbeute stark.

Die 2-Aryl-4,5-dichlorimidazole (*1*) sind kristalline, beständige Substanzen mit den Eigenschaften von schwachen Säuren. Sie bilden nur mit konzentrierten Mineralsäuren Salze, die beim Verdünnen vollständig hydrolysieren.

Während die Umsetzung von (*1*) mit Dimethylsulfat oder Methyljodid unter Phasen-Transfer-Katalyse (NaOH/Toluol) glatt zu den 1-Methyl-Derivaten (*2*) führte, gelangen Acylierungen mit Säurechloriden oder Isocyanaten nicht. Die mit Natriummethanolat gebildeten Salze (*4*) dagegen ließen sich in üblicher Weise zu (*5*) acylieren (Tabelle 2).

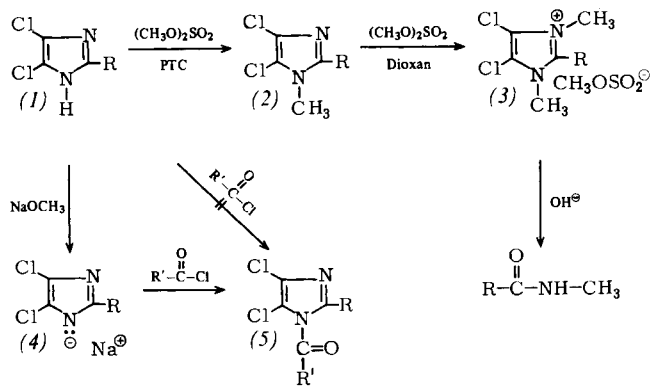


Tabelle 2. Synthese von Derivaten der 2-Aryl-4,5-dichlorimidazole (*1*).

	R	R'	Fp [°C]
(<i>2a</i>)	<i>p</i> -Cl C_6H_4	—	92–93
(<i>2b</i>)	<i>p</i> -O ₂ N C_6H_4	—	126–128
(<i>2c</i>)	<i>p</i> -CH ₃ OCO C_6H_4	—	116
(<i>5d</i>)	2-Benzo[<i>b</i>]furyl	—	138–139
(<i>3a</i>)	<i>p</i> -Cl C_6H_4	—	168
(<i>5a</i>)	<i>p</i> -Cl C_6H_4	C_2H_5O	110–111
(<i>5b</i>)	<i>o</i> -F C_6H_4	C_6H_5O	93–95

Quarternierte 4,5-Dichlorimidazole (*3*) sind extrem baseempfindlich; bereits durch verdünnte Alkalimetallhydroxide werden sie bei Raumtemperatur spontan zu *N*-Methylbenzamidin zersetzt.

Eingegangen am 23. November 1979 [Z 382]

[1] K. Hofmann in A. Weissberger: The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Wiley, New York, Vol. 6, S. 111 ff.

[2] G. Wyss, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 10, 1365 (1877).

[3] J. E. Balaban, F. L. Pyman, J. Chem. Soc. 121, 947 (1922).

[4] K. H. Büchel, H. Erdmann, Chem. Ber. 109, 1625 (1976).

[5] J. J. Baldwin, P. K. Lumma, F. C. Novello, G. S. Ponticello, J. M. Sprague, D. E. Duggan, J. Med. Chem. 20, 1189 (1977).

[6] A. W. Lutz, S. DeLorenzo, J. Heterocycl. Chem. 4, 399 (1967).

[7] J. W. Cornforth in R. C. Elderfield: Heterocyclic Compounds. New York 1957, S. 309 ff.

[8] E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 29, 205 (1896).

Funktionalisierung von α -Methylenketonen

Von Jürgen Sander und Karl Clauß^[*]

Professor Rolf Sammet zum 60. Geburtstag gewidmet

Chlorsulfonylisocyanat (CSI) und Fluorsulfonylisocyanat (FSI) sind gut untersuchte, hochreaktive Verbindungen^[1]. Mit CSI können α -Methylenketone (*1*) in β -Oxonitrile umgewandelt werden^[2]. Mit FSI bilden α -Methylenketone (*1*) *N*-Fluorsulfonyl- β -oxocarboxamide (*2*), die zu 1,2,3-Oxathiazin-4(3*H*)-on-2,2-dioxiden (*3*) cyclisieren^[3].

Wir fanden nun, daß sich die Produkte (*3*) mit Phosphor-pentachlorid zu 4-Chlor-1,2,3-oxathiazin-2,2-dioxiden (*4*) umsetzen lassen, die ihrerseits mit Nucleophilen NuH in einer neuartigen Reaktion unter Ringöffnung und SO₃-Eliminierung die β -substituierten Acrylnitrile (*5*) und/oder (*6*) ergeben. Durch geeignete Auswahl der Reaktionsbedingungen kann die Bildung der Substitutionsprodukte (*7*) weitgehend vermieden oder ausgeschlossen werden.

[*] Dr. D. Günther, Dr. D. Bosse
Hoechst Aktiengesellschaft
D-6230 Frankfurt am Main 80

[*] Dr. J. Sander, Dr. K. Clauß
Hoechst Aktiengesellschaft
D-6230 Frankfurt am Main

Tabelle 1 zeigt Beispiele für die Schritte (3)→(4) und (4)→(5) und/oder (6).

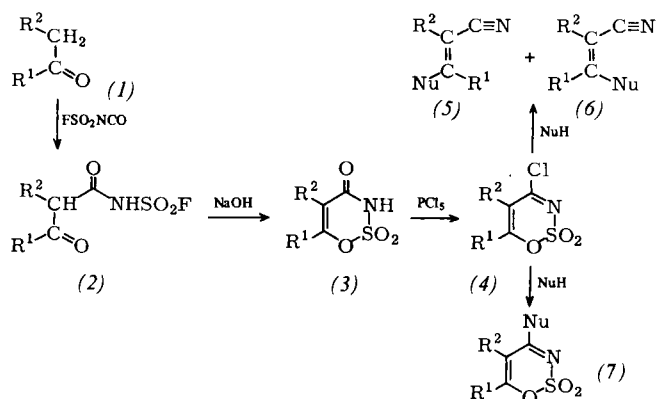


Tabelle 1. Chloroxathiazindioxide (4) aus Oxathiazindioxiden (3) sowie Acrylnitrile (5) und/oder (6) aus Chloroxathiazindioxiden (4). Die Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen. Die Ausbeuten sind nicht optimiert.

	R ¹	R ²	Nu	(4)		(5) und/oder (6)		(1)
				Ausb. [%]	Fp [°C]	Ausb. [%]	Fp [°C] [a]	(5) : (6)
a	CH ₃	H	NHC ₆ H ₅	90	24	58	112–114	90 10
b	CH ₃	CH ₃	NHC ₆ H ₅	80	Öl	46	122–124	1 99
c	CH ₃	C ₆ H ₅	NHC ₆ H ₅	73	85	48	98–99	95 5
d	C ₆ H ₅	CH ₃	NHC ₆ H ₅	82	77	27	144–146	65 35
e	C ₆ H ₅	H	NHC ₆ H ₅	76	126	29	128–130	60 40
f	CH ₃	Cl	NHC ₆ H ₅	87	36	38	134–136	— 100
g	(CH ₂) ₄		NHC ₆ H ₅	75	53	60	95–98	— 100
h	(CH ₂) ₂	<i>o</i> -C ₆ H ₄	NHC ₆ H ₅	30	172	31	147–148	— 100
i	<i>o</i> -C ₆ H ₄	(CH ₂) ₂	NHC ₆ H ₅	89	100	20	158–159	— 100
j	CH ₃	H	OC ₆ H ₅			38	Öl	95 5
k	CH ₃	H	SC ₆ H ₅			40	Öl	90 10
l	CH ₃	H	SC ₂ H ₅			38	Öl	50 50

[a] Bezogen auf das angegebene Isomenverhältnis. [b] Bestimmung des Isomenverhältnisses und Zuordnung der Konfigurationsisomere mit NMR-spektroskopischen Methoden [4]. [c] Zur Synthese von (3) empfiehlt sich die Verwendung der acetylierten Ketone (1), R² = COCH₃.

Arbeitsvorschrift

(4): Eine Mischung aus 0.50 mol (3)^[3], 400 ml CCl₄ und 0.53 mol PCl₅ wird erwärmt und so lange gerührt, bis eine Lösung entstanden und die HCl-Entwicklung beendet ist. Nach Abkühlen werden Solvens und Phosphoroxichlorid im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Produkt (4) wird durch Hochvakuumdestillation im Dünnschichtverdampfer oder durch Kristallisation aus Diisopropylether gereinigt.

(5) und/oder (6): Zu einer Lösung von 30 mmol NuH in 50 ml CH₂Cl₂ und 90 mmol Triethylamin [(j)–(l)] bzw. 60 mmol Triethylamin und 30 mmol 4-Dimethylaminopyridin [(a)–(i)] tropft man bei 20 °C eine Lösung von (4) in 25 ml CH₂Cl₂. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird die organische Phase mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Solvens wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über eine Silicagelsäule chromatographiert (70–230 mesh, Cyclohexan : Essigester = 1 : 1). Die Produkte (5) und/oder (6) werden destilliert oder aus Diisopropylether oder Acetonitril umkristallisiert.

Eingegangen am 23. November 1979 [Z 383]

[1] R. Graf, Angew. Chem. 80, 179 (1968); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 172 (1968); H. Bestian, Pure Appl. Chem. 27, 611 (1971); J. K. Rasmussen, A. Hassner, Chem. Rev. 76, 389 (1976).

[2] G. Lohaus, Chem. Ber. 100, 2719 (1967); J. K. Rasmussen, A. Hassner, Synthesis 1973, 682.

[3] K. Clauß, H. Jensen, Angew. Chem. 85, 965 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 869 (1973); DBP 2001017 (1970), Hoechst.

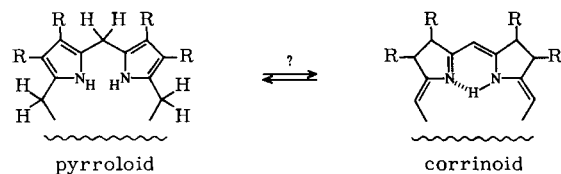
[4] F. Théron, R. Vessière, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 2994; J. C. Chalchat, F. Théron, ibid. 1974, 953; S. Deswarte, C. Bellec, P. Souchay, Bull. Soc. Chim. Belg. 84, 321 (1975); J. Dedina, J. Kuthan, J. Palacek, J. Schraml, Collect. Czech. Chem. Commun. 40, 3476 (1975).

Gegenseitige Umwandlung der Chromophorsysteme des Porphyrinogens und des Isobakteriochlorins^[**]

Von Christof Angst, Masahiro Kajiware, Engelbert Zass und Albert Eschenmoser^[*]

Fragen nach Ursprung und Urform der Corrinstuktur^[1] sowie Einsichten in die Biosynthese von Vitamin B₁₂^[2] führen zur Forderung nach einer Ausweitung unserer Kenntnisse der anaeroben Chemie der Hexahydroporphyrine. Hier und in der nachstehenden Zuschrift^[3] berichten wir über ex-

perimentelle Befunde zur Einstellbarkeit und zur Lage von Gleichgewichten zwischen hydroporphinoiden Ligandsystemen mit pyrroloider und corrinoider Chromophorstruktur (vgl. Schema 1) sowie der Abhängigkeit solcher Gleichgewichte von Metall-Ionen.



Schema 1

Erhitzt man unter bestmöglichem Ausschluß von Sauerstoff^[4] hochverdünnte Lösungen von Octaethylporphyrinogen (1)^[5] in Xylol in Gegenwart von CoCl₂, Essigsäure und Triethylamin im geschlossenen Rohr (Lichtausschluß), so

[*] Prof. Dr. A. Eschenmoser, dipl. Naturwiss. ETH Ch. Angst, Dr. E. Zass, Laboratorium für Organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Dr. M. Kajiware
Shiseido Laboratories
1050 Nippa-cho, Kohoku-ku, Yokohama 223 (Japan)

[**] Chemie der Hexahydroporphyrine, 1. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.