

# Herstellung der *N*-Acetylimidazole

I. JEŽO und O. MARKOVIČ

*Chemisches Institut der Slowakischen Akademie der Wissenschaften,  
809 33 Bratislava*

Eingegangen am 15. November 1976

Es wird die Reaktion des Acetanhydrids mit Imidazol, 4(5)-Methylimidazol, 4,5-Dimethylimidazol, 2-Methylimidazolin und 2-Methylbenzimidazol in wasserfreiem Medium in Anwesenheit des Triäthylamins und bei erniedrigten Temperaturen beschrieben.

The reaction of acetic anhydride with imidazole, 4(5)-methylimidazole, 4,5-dimethylimidazole, 2-methylimidazoline, and 2-methylbenzimidazole in anhydrous medium in the presence of triethylamine and at decreased temperatures is described.

Описывают реакцию ацетангирида с имидазолом, 4(5)-метилимидазолом, 4,5-диметилимидазолом, 2-метилимидазолином и 2-метилбензимидазолом в безводной среде в присутствии триэтиламина и при пониженных температурах.

Acetylierung der Imidazole kann man durch die Einwirkung des Ketens in Benzollösungen [1], mittels Reaktion des Isopropenylacetats in Anwesenheit von  $H_2SO_4$  [2], ferner durch die Reaktion des Acylchlorids mit Imidazolen in inerten Lösungen resp. durch die Reaktion einer freien Säure mit *N,N'*-Carbonylimidazolen [3], ebenso durch die Reaktion der Acylchloride mit *N*-(Trimethylsilyl)-imidazolen [4], sowie auch durch Abdampfen der Imidazolelösungen im Acetanhydrid in Vakuum [5], durchführen.

Die Herstellung des *N*-Acetylimidazols und seiner Homologe ist immer relativ schwierig, da die gewonnenen Produkte außerordentlich leicht der Hydrolyse unterliegen [6]. Diese, aus präparativem Standpunkt unangenehme Eigenschaft der obenerwähnten Verbindungen kann man im Gegenteil auch erfolgreich ausnützen. So bei dem Modifizieren der Eiweißstoffe(Enzyme)-Struktur durch Acetylierung wird als Acetylierungsmittel vorteilhaft *N*-Acetylimidazol verwendet [7], da einerseits die Acetylierung dieser Substanzen mit Acetanhydrid nicht selektiv ist [8], andererseits bei Enzymen (z. B. pektolytischen) einen irreversiblen Rückgang ihrer Aktivität verursacht [9].

Durch geeignete Auswahl der Reaktionsbedingungen ist es uns gelungen ein relativ einfaches Verfahren zur Herstellung von *N*-Acetylimidazol, resp. seiner

Homologe, durch die Reaktion der Ausgangsbasis in Dioxan—Äther- (stark-basische Derivate) resp. in Chloroformlösung (schwachbasische Derivate) in Anwesenheit des Triäthylamins mit Acetanhydrid bei erniedrigten Temperaturen auszuarbeiten. So kann man die gewünschten Produkte in sehr guten Ausbeuten (>90%) gewinnen. Im Falle der Acetylierung des 4(5)-Methylimidazols (als Ausgangsstoff) konnten wir ein Produkt gewinnen, welches nach unseren Vermutungen ein Gemisch von *N*-Acetyl-4-methyl- und *N*-Acetyl-5-methylimidazol ist. Die einzelnen Isomere konnten wir chromatographisch leider nicht isolieren.

Experimentell haben wir festgestellt, daß das vorgeschlagene Verfahren für die Herstellung von *N*-Acetyl-2-methylimidazolin nicht geeignet ist, da als einziges Resultat der Reaktion *N,N'*-Diacetyläthylendiamin entsteht.

## Experimenteller Teil

### *N*-Acetylimidazol

In eine Lösung von 3,4 g (0,05 Mol) Imidazol (Sigma Chemical Co., USA) in 50 ml wasserfreiem Dioxan fügt man zuerst 50 ml abs. Äther und nachdem 5,3 g (7,35 ml) Triäthylamin zu. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 0°C gibt man in die Lösung 5,1 g (4,7 ml) Acetanhydrid zu und läßt bei -5°C 48 Stdn stehen. Das ausgeschiedene Produkt (4,42 g; 80,4%) saugt man ab, wäscht mit abs. Äther durch und das Filtrat dampft man im Vakuum zum Trocknen ab. Den Destillationsrückstand löst man in 10 ml wasserfreiem Dioxan und nach Zugabe von 22,5 ml abs. Äther läßt man ihn wieder bei -5°C kristallisieren. Wieder saugt man das ausgeschiedene Produkt ab und wäscht es mit abs. Äther durch, womit man gesamt eine Substanz (5,03 g; 91,5%) mit Schmp. = 105—105,5°C gewinnt.

Literatur [10] gibt Schmp. = 104°C resp. Literatur [3] gibt Schmp. = 105°C an.

Im analogischen Verfahren, wie es bei der Herstellung von *N*-Acetylimidazol angegeben ist, wurde die Synthese folgender Verbindungen durchgeführt.

### *N*-Acetyl-4,5-dimethylimidazol

Aus 0,96 g (0,01 Mol) des 4,5-Dimethylimidazols [11] gewinnt man das gewünschte Produkt (1,28 g; 93%) mit Schmp. = 64—65°C.

Für  $C_7H_{10}N_2O$  (138,16) berechnet: 60,85% C, 7,29% H, 20,28% N; gefunden: 60,77% C, 7,13% H, 20,36% N.

### *N*-Acetyl-4(5)-methylimidazol

Aus 0,82 g (0,01 Mol) des 4(5)-Methylimidazols [12] gewinnt man das gewünschte Produkt (1,10 g; 89%) mit Schmp. ~ 19—21°C.

Für  $C_6H_8N_2O$  (124,13) berechnet: 58,05% C, 6,49% H, 22,56% N; gefunden: 58,10% C, 6,60% H, 22,60% N.

### Bemerkung

Nach Acetylierung von 0,82 g (0,01 Mol) des 2-Methylimidazolins [13] in der obenerwähnten Weise gewinnt man ausschließlich *N,N'*-Diacetyläthylendiamin (1,31 g; 91%) mit Schmp. = 174—175°C.

Literatur [14] gibt für *N,N'*-Diacetyläthylendiamin Schmp. = 173°C an.

### *N*-Acetyl-2-methylbenzimidazol

In eine Lösung von 1,32 g (0,01 Mol) des 2-Methylbenzimidazols [15] in 20 ml abs.  $CHCl_3$  und 1,47 ml Triäthylamin gibt man nach abkühlen auf 0°C 0,94 ml Acetanhydrid zu. Nach 48 Stdn Stehen bei -5°C schüttelt man die Lösung mit kaltem Wasser (3 × 20 ml) durch, trocknet die organische Schicht ( $Na_2SO_4$ ), dampft sie im Vakuum zum Trocknen ab, den Destillationsrückstand löst man im abs. Benzol und nach Zugabe von Petroläther bis zur Trübung läßt man sie kristallisieren. Das gewonnene Produkt (1,64 g; 94%) hat nach Durchwaschen mit Petroläther und nach Trocknen den Schmp. = 84—85°C.

Literatur [15] gibt Schmp. = 85—86°C an.

Wir danken B. Leščáková für die Durchführung der Elementaranalysen.

### Literatur

1. Kimbrough, R. D., *J. Org. Chem.* **29**, 1242 (1964).
2. Boyer, J. H., *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 6274 (1952).
3. Staab, H. A., Lükling, M. und Dürr, F. H., *Chem. Ber.* **95**, 1275 (1962).
4. Birkofer, L., Richter, P. und Ritter, A., *Chem. Ber.* **93**, 2804 (1960).
5. Reddy, G. S., Mandell, L. und Goldstein, J. H., *J. Chem. Soc.* **1963**, 1414.
6. Oddo, B. und Ingrassia, F., *Gazz. Chim. Ital.* **61**, 446 (1931).
7. Riordan, J. F., Wacker, W. E. C. und Valles, B. L., *Biochemistry* **4**, 1758 (1965).
8. Elmore, D. T., *Peptides and Proteins*. Cambridge University Press, London 1969.
9. Markovič, O., unveröffentlichte Ergebnisse.
10. Staab, H. A., *Chem. Ber.* **89**, 1927 (1956).
11. Ježo, I. und Lužák, I., *Chem. Zvesti* **17**, 255 (1963).
12. Ježo, I., *Chem. Zvesti* **17**, 126 (1963).
13. Ježo, I. und Lužák, I., *Chem. Zvesti* **18**, 186 (1964).
14. Bailar, J. C., *J. Amer. Chem. Soc.* **56**, 955 (1934).
15. Phillips, M. A., *J. Chem. Soc.* **1938**, 172, 2395.

Übersetzt von I. Ježo