

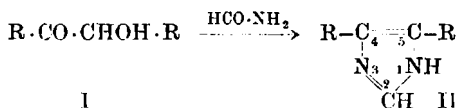
16. Hellmut Bredereck und Gerhard Theilig: Imidazolsynthesen mit Formamid (Formamid-Reaktionen, I. Mitteil.)

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]
(Eingegangen am 26. Juni 1952)

Aus α -Oxy-, α -Halogen-, α -Amino- und unter reduzierenden Bedingungen auch aus α -Isonitroso-ketonen entstehen mit Formamid 4,5-substituierte Imidazole. Formamid dient im Überschuß gleichzeitig als Lösungsmittel.

Bei der Ausarbeitung der Xanthin-Synthese aus Harnsäure¹⁾ waren wir auf die günstigen Eigenschaften des Formamids aufmerksam geworden. Formamid diente dabei als Lösungsmittel und bewirkte zugleich Ringöffnung, Formylierung und erneuten Ringschluß. In anderen Fällen ist Formamid weiterhin in der Lage, aminierend zu wirken, wie bei der Säureamid-Synthese nach S. Sugawara²⁾, nach der man z.B. aus Buttersäure Butyramid, aus Bernsteinsäure Succinimid mit 85 bzw. 87 % Ausbeute erhält, wenn man die Säuren mit überschüssigem Formamid 5–10 Stdn. auf 180–190° erhitzt.

Im folgenden beschreiben wir zunächst die Reaktion von Formamid mit α -substituierten Ketonen. Diese Umsetzung beruht auf einer Kombination der Aminierung und der Formylierung, gefolgt von einem stabilisierenden Ringschluß zum aromatischen Imidazol-System.



Erhitzt man Acyloine (I) mit Formamid im Überschuß zum Sieden und arbeitet durch Vakuum-Destillation auf, so erhält man 4,5-disubstituierte Imidazole (II).

Tafel I. Umsetzung von Acyloinen mit Formamid zu Imidazolen

Acyloin	Substituenten der erhaltenen Imidazole	Sdp. ₁₀	Schmp. Hydrochlorid	Ausbeute %
Acetoin	4,5-Dimethyl-	165–175°	305°	55
Propionoin	4,5-Diäthyl-	150–160°	252°	67
<i>n</i> -Butyroid	4,5-Di- <i>n</i> -propyl-	168–170°	163°	81
<i>i</i> -Butyroid	4,5-Di- <i>i</i> -propyl-	—	221°	85
<i>n</i> -Valeroid	4,5-Di- <i>n</i> -butyl-	197–203°	147°	72
<i>i</i> -Valeroid	4,5-Di- <i>i</i> -butyl-	177–179°	131°	61
<i>n</i> -Capronoin	4,5-Di- <i>n</i> -amyl-	210–216°	142°	51
<i>n</i> -Oenanthoin	4,5-Di- <i>n</i> -hexyl-	218–222°	130°	45
1,6-Diphenyl-propionoin	4,5-Bis-[β -phenyl-äthyl]-	—	112°	66
Cyclodecanol-(1)-on-(2) (Sebacoin)	4,5-Oktamethylen-	—	(Formiat) 270°	87
Cyclohexadecanol-(1)-on-(2) (Thapsoin) ..	4,5-Tetradekamethylen-	—	(Hydrochlorid) 241°	91
			(Hydrochlorid)	

Die Tafel I gibt die Anwendung dieses Verfahrens auf die Reihe der aliphatischen Acyloine wieder.

¹⁾ H. Bredereck, H. G. v. Schulz u. A. Martini, Chem. Ber. **83**, 201 [1950].

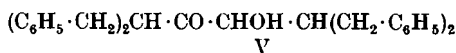
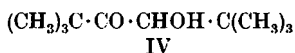
²⁾ Japan. Pat. 154079, C. A. **43**, 3452 [1949].

Von den erhaltenen 4.5-Dialkyl-imidazolen war bisher nur das 4.5-Dimethyl-imidazol³⁾ und das 4.5-Dipropyl-imidazol⁴⁾ bekannt.

Die Ausgangsstoffe wurden durch Kondensation von Carbonsäureestern mit Natrium in Äther⁵⁾ bzw. bei den höheren Gliedern in Xylol⁶⁾ dargestellt. Auf diesem Wege konnten wir auch Ester ω -aryl-substituierter aliphatischer Säuren kondensieren; wir erhielten aus Hydrozimsäureester das 1.6-Diphenyl-propionoin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ (III) in 53-proz. Ausbeute.

Bei der Umsetzung dieser Verbindung und bei der Umsetzung von Isobutyroin mit Formamid erhielten wir beim Abkühlen des Reaktionsgemisches in kristalliner Form das Formiat des entstandenen Imidazols.

Geht man zu Acyloinen mit stark verzweigten Resten über, so bleibt die Reaktion mit Formamid aus. Pivaloin (Hexamethylacetoin, IV) und Tetra-benzyl-acetoin (V) werden beim mehrstündigen Kochen mit Formamid nicht verändert.



Das Stuart-Modell des aus Pivaloin zu erwartenden 4.5-Di-*tert.*-butyl-imidazols zeigt, daß die beiden sperrigen *tert.*-Butyl-Gruppen nicht mehr frei beweglich sind. Pivaloin läßt sich auch nach der Methode von Weidenhagen⁷⁾ mit Ammoniak, Formaldehyd und Kupferacetat nicht in das Imidazol überführen.

Die reaktive Gruppierung $-\text{CHOH} \cdot \text{CO}-$ kann weiterhin auch Bestandteil eines Großrings sein. Großring-Acyloine entstehen unmittelbar in guten Ausbeuten bei der Cyclisierung der ω -Dicarbonsäureester nach Hansley-Prelog⁸⁾. Mit Formamid reagieren sie besonders leicht zu 4.5-Polymethylen-imidazolen (vergl. Tafel 1). Die *cis*-Lage des Großrings scheint die Anellierung eines Imidazolrings zu begünstigen.

A. Novelli⁹⁾ führte Umsetzungen in ähnlicher Weise mit Benzoinen durch. Er stellte sein Formamid durch trockene Destillation von Ammoniumformiat her und verwendete es ohne weitere Reinigung. Aus einem Gehalt an freiem Ammoniak in diesem Reagens dürfte sich die von ihm beobachtete Bildung von Pyrazinen als Nebenreaktion erklären. Wir verwendeten in allen Fällen zweimal im Vakuum destilliertes Formamid und beobachteten niemals nebenher Pyrazin-Bildung; es entstand als Nebenprodukt stets nur eine geringe Menge des entsprechenden Oxazols, das sich in der aliphatischen Reihe schon in großer Verdünnung durch einen starken Rautegeruch bemerkbar machte.

Die Darstellung der 4.5-Diaryl-imidazole gelingt sehr einfach, wenn man von destilliertem Formamid und reinen Benzoinen ausgeht; sie kristallisieren schon verhältnismäßig rein aus dem Reaktionsgemisch aus. Einmaliges Umkristallisieren aus Malonester erwies sich als vorteilhaft und ausreichend. Wir führten diese Reaktion an einer Reihe von Beispielen durch (Tafel 2).

³⁾ A. Windaus, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 758 [1909].

⁴⁾ K. Bernhauer u. R. Hoffmann, J. prakt. Chem. [2] **149**, 322 [1937].

⁵⁾ Zusammenfassung siehe: J. M. Snell u. S. M. McElvain, Org. Syntheses **13**, 24.

⁶⁾ V. L. Hansley, J. Amer. chem. Soc. **57**, 2303 [1935].

⁷⁾ R. Weidenhagen u. R. Herrmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 1953 [1935].

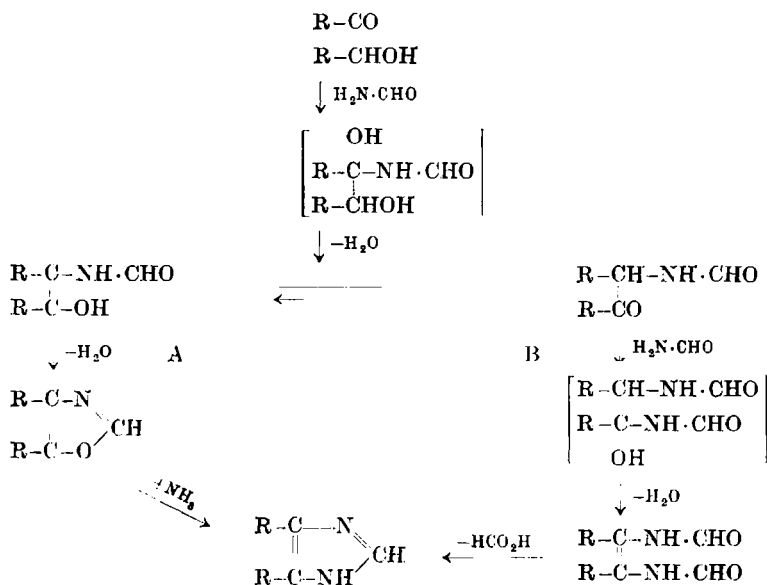
⁸⁾ V. L. Hansley, Amer. Pat. 2228268 (C. 1941 II, 1449); V. Prolog u. Mitarbb., Helv. chim. Acta **30**, 1741 [1947].

⁹⁾ An. Asoc. quim. argent. **27**, 161 [1939] (C. 1940 I, 3112).

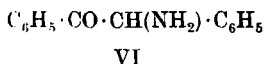
Tafel 2. Umsetzung von Benzoinen mit Formamid zu 4.5-Diaryl-imidazolen

Benzoin	Substituenten der erhaltenen Imidazole	Schmp.	Ausbeute %
Benzoin	4.5-Diphenyl-	231°	91
Furoin	4.5-Di- α -furyl-	163°	89
<i>p</i> -Dimethylamino-benzoin	4(5)- <i>p</i> -Dimethylamino-phenyl-5(4)-phenyl-	230°	62
α -Oxy-butyrophenon	4(5)-Phenyl-5(4)-äthyl-	172°	70

Für den Bildungsmechanismus der Imidazole aus den α -Oxy-ketonen nehmen wir die beiden Möglichkeiten A und B an, wobei der Weg B schon von Novelli⁹⁾ diskutiert wurde. Auf Grund der nachfolgenden Ausführungen ist es durchaus möglich, daß beide Reaktionswege nebeneinander laufen.



In diesem Schema wird als beiden Reaktionswegen gemeinsames Zwischenprodukt die Formyl-Verbindung eines α -Amino-ketons angenommen. Da primäre Amine durch Formamid in Formylamine verwandelt werden¹⁰⁾, durfte man vermuten, daß sich aus α -Amino-ketonen mit Formamid α -Formylamino-ketone bilden, die sofort nach den angegebenen Reaktionswegen weiter zu Imidazolen reagieren. Ein Versuch mit Desylamin (VI) bestätigte diese Erwartung; es bildete sich in glatter Reaktion 4.5-Diphenyl-imidazol (II; R=C₆H₅).



¹⁰⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 449112 [1927], Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 15, 234.

Damit war zugleich die Möglichkeit gegeben, an Stelle der schwer zugänglichen α -Amino-ketone auch andere, leichter zugängliche α -substituierte Ketone in die Synthese einzusetzen. Zunächst verwendeten wir ihre präparative Vorstufe, die α -Isonitroso-ketone unter reduzierenden Bedingungen. Es gelang ohne Isolierung der intermediär anzunehmenden α -Amino-ketone zu den Imidazolen zu kommen, wenn man in Formamid-Lösung zunächst bei 70–100° mit einem Reduktionsmittel arbeitete und dann beim Siedepunkt des Formamids zu Ende reagieren ließ. Als Reduktionsmittel benutzten wir Wasserstoff und Platinoxid oder Natriumhydrogensulfit. Im zweiten Falle genügt für die Reduktion ein Bruchteil der berechneten Salzmenge; Formamid wirkt also in irgendeiner Form bei der Reduktion mit. Es entstand so aus Benzilmonoxim 4,5-Diphenyl-imidazol; weitere Anwendungen dieser Synthese werden gegenwärtig bearbeitet.

Zusätzliche präparative Möglichkeiten eröffneten sich durch die Verwendung der α -Halogen-ketone. ω -Brom-acetophenon lieferte beim Kochen mit Formamid 4(5)-Phenyl-imidazol; weitere Beispiele sind in der Tafel 3 aufgeführt.

Tafel 3. Umsetzung von α -Halogen-ketonen mit Formamid zu Imidazolen

α -Brom-keton	Substituenten der erhaltenen Imidazole	Schmp.	Sdp./Torr	Ausbeute %
ω -Brom-acetophenon..	4-Phenyl-	128°	—	90
α -Brom- <i>i</i> -valerophenon	4(5)-Phenyl-5(4)- <i>i</i> -propyl-	200°	210–215°/15	69
α -Brom-di- <i>n</i> -propyl-keton	4(5)-Äthyl-5(4)- <i>n</i> -propyl-	162° (Hydrochlorid)	185–195°/20	49
3-Brom-butanon	4,5-Dimethyl-imidazol + 4,5-Dimethyl-oxazol	265° (Hydrobromid)	170°/15	47
<i>m</i> -Nitro- ω -brom-acetophenon	4(5)- <i>m</i> -Nitro-phenyl-	— 224°	129–135°/760	22 72
<i>p</i> -Methoxy- ω -brom-acetophenon	4(5)- <i>p</i> -Methoxy-phenyl-	137°	—	62

F. O. Blümlein¹¹⁾ und M. Lewy¹²⁾ hatten aus ω -Brom-acetophenon mit der doppelt molaren Menge Formamid bei 130° das 4-Phenyl-oxazol erhalten. Nach A. Hantzsch¹³⁾ verläuft diese Synthese über die Enolform des Ketons und die Isoform des Säureamids.

Nachdem wir aus den Halogenketonen mit siedendem Formamid Imidazole erhalten hatten, lag die Vermutung nahe, daß die Oxazole mindestens ein mögliches Zwischenprodukt der Imidazol-Synthese darstellen und mit Formamid im Überschuß bei höherer Temperatur weiter zu den Imidazolen umgesetzt werden können. Tatsächlich konnten wir aus einer Reihe von

¹¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 2580 [1884].

¹²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2578 [1887], **21**, 924 [1888].

¹³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 942 [1888].

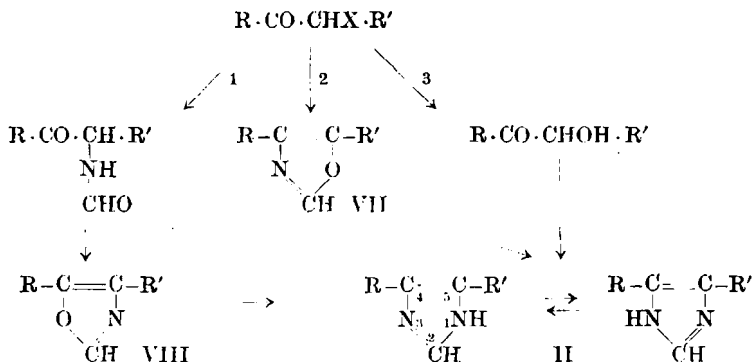
Oxazolen die entsprechenden Imidazole erhalten, wenn wir die Oxazole mit Formamid zum Sieden erhitzten. Wir berichten darüber in einer weiteren Arbeit.

Für die Imidazol-Synthese aus α -Halogen-ketonen scheinen zunächst drei Wege in Betracht zu kommen:

1) Halogen wird gegen die Formamino-Gruppe ausgetauscht, die weitere Reaktion verläuft nach dem oben angegebenen Schema.

2) Es bildet sich zunächst Oxazol, das durch Formamid zum Imidazol aminiert wird.

3) Halogen wird zunächst gegen Hydroxyl ausgetauscht, das α -Oxy-keton reagiert weiter wie oben angegeben. Der Austausch von Halogen gegen Hydroxyl ist gegenwärtig Gegenstand von Untersuchungen. Wir hoffen, darüber demnächst berichten zu können.



Der Weg 1 ist unwahrscheinlich, weil dann als Zwischenprodukte und in geringer Menge als Nebenprodukte Oxazole (VIII) auftreten müßten, die Stickstoff an der Stelle enthalten, wo vorher das Halogen saß; es treten aber stets die isomeren Verbindungen VII auf. Die Wege 2 und 3 verlaufen möglicherweise nebeneinander. Wir hoffen später berichten zu können, daß der Weg 3 in erster Linie in Frage kommt.

Alle hier geschilderten Imidazol-Synthesen sind auf Formamid beschränkt; höhere Säureamide reagieren nicht unter Imidazol-Bildung. Mit α -Halogen-ketonen setzen sie sich nur bis zur Oxazolstufe um^{11, 12}); die Oxazole werden durch höhere Säureamide nicht verändert.

Beschreibung der Versuche¹⁴⁾

Alle Umsetzungen mit Formamid wurden in einem Schliffkolben mit aufgesetztem Steigrohr von 1 m Länge durchgeführt. Bei gelindem Sieden lag die Temperatur im Reaktionsgemisch stets zwischen 175 und 190°. Die Reaktionsdauer belief sich im allgemeinen auf 3 Stdn.; sie ist in den einzelnen Fällen besonders angegeben.

Imidazole aus Acyloinen

4.5-Dimethyl-imidazol: 10 g Acetoin und 50 ccm Formamid wurden 4 Stdn. gekocht. Bei der Vak.-Destillation gingen beim Sdp.₁₁ 165–175° 6 g (55% d.Th.) eines blaßgelben Öls über, das beim Anreiben kristallisierte; Schmp. und Misch-Schmp. 117°. Aus Chloroform + Äther fiel mit Chlorwasserstoff das weiße Hydrochlorid aus; Schmp. aus Amylalkohol 305°.

¹⁴⁾ Alle angegebenen Schmelzpunkte sind korrigiert.

4.5-Diäthyl-imidazol entsteht aus 7.5 g Propionoin und 30 ccm Formamid in 3 Stdn. Ausb. 5.4 g (67% d.Th.), grünlich fluoreszierendes Öl vom Sdp.₁₀ 150–160°; Schmp. (auf Ton abgepreßt) 82–85°.

Hydrochlorid: Schmp. 252–253°.

$C_7H_{12}N_2 \cdot HCl$ (159.7) Ber. N 17.44 Gef. N 17.51

4.5-Di-*n*-propyl-imidazol aus 20 g Butyroin und 40 ccm Formamid in 3 Stdn.; Ausb. 17 g (81% d.Th.), gelbliches Öl vom Sdp.₁₀ 168° und Schmp. 66°.

Hydrochlorid: Schmp. 163° (aus Malonester).

$C_9H_{16}N_2$ (152.2) Ber. C 71.15 H 10.54 N 18.31 Gef. C 70.29 H 10.58 N 17.21

4.5-Di-*n*-butyl-imidazol aus 10 g *n*-Valeroin und 20 ccm Formamid in 3 Stdn.; Ausb. 7.5 g (72% d.Th.), gelbes Öl vom Sdp.₁₁ 197–203°.

Hydrochlorid: Schmp. 147° (aus Malonester).

$C_{11}H_{22}N_2 \cdot Cl$ (216.8) Ber. C 60.95 H 9.77 N 12.92 Cl 16.36

Gef. C 60.73 H 9.92 N 12.87 Cl 16.37

4.5-Di-*i*-butyl-imidazol aus 20 g *i*-Valeroin und 60 ccm Formamid in 3 Stdn.; Ausb. 12.8 g (61% d.Th.), gelbes Öl vom Sdp. 177–179°.

Das Hydrochlorid kristallisierte aus Malonester an der Luft mit 1 Mol. H₂O; Schmp. 72°.

$C_{11}H_{22}ON_2 \cdot HCl$ (234.8) Ber. C 56.27 H 9.87 N 11.93 Cl 15.10

Gef. C 56.42 H 9.71 N 11.93 Cl 15.21

Kristallwasserverlust aus 211.0 mg Substanz bei 70°/11 Torr: Ber. 16.2 mg, gef. 16.2 mg.

Das wasserfreie Hydrochlorid schmilzt bei 131°.

4.5-Di-*n*-amyl-imidazol aus 10 g *n*-Capronoin und 40 ccm Formamid in 3 Stdn.; die Mischung wurde auch in der Hitze nicht völlig homogen. Ausb. 5.3 g (51% d.Th.), hellgelbes Öl vom Sdp.₉ 210–216°.

Hydrochlorid: Schmp. 142° (aus Malonester).

$C_{13}H_{24}N_2 \cdot HCl$ (244.8) Ber. C 63.78 H 10.29 N 11.45 Cl 14.48

Gef. C 63.91 H 10.29 N 11.76 Cl 14.08

4.5-Di-*n*-hexyl-imidazol aus 10 g Oenanthoin und 40 ccm Formamid in 5 Stdn. Die Mischung wurde nicht völlig homogen; Ausb. 4.7 g (45% d.Th.).

Hydrochlorid: 130° (aus Malonester).

$C_{15}H_{28}N_2 \cdot HCl$ (272.9) Ber. C 66.02 H 10.71 N 10.27 Cl 13.00

Gef. C 65.93 H 10.29 N 10.30 Cl 13.10

4.5-Di-*i*-propyl-imidazol aus 15 g Isobutyroin und 25 ccm Formamid in 2 Stdn.; das anfangs gelbliche Gemisch wurde völlig wasserhell. Beim Abkühlen schieden sich weiße Kristalle von 4.5-Di-*i*-propyl-imidazol-formiat ab, die nach dem Waschen mit wenig Alkohol bei 140° schmolzen; Ausb. 17.5 g (85% d.Th.).

$C_9H_{16}N_2 \cdot HCO_2H$ (198.3) Ber. C 60.58 H 9.15 N 14.13 Gef. C 60.63 H 9.19 N 14.35

Mit Chlorwasserstoff in Chloroform + Äther entstand daraus das 4.5-Di-*i*-propyl-imidazol-hydrochlorid vom Schmp. 221° (aus Malonester).

$C_9H_{16}N_2 \cdot HCl$ (188.7) Ber. N 18.79 Cl 14.85 Gef. N 18.81 Cl 14.89

Mit Brom in Chloroform fällt das Hydrobromid vom Schmp. 225° aus (aus Malonester).

Bei der trockenen Destillation des Formiats mit Kaliumcarbonat sublimiert eine farblose, krist. Verbindung, die aus Malonester umkristallisiert bei 214° schmilzt und die freie Base darstellt.

$C_9H_{16}N_2$ (152.2) Ber. C 71.15 H 10.54 N 18.31 Gef. C 71.03 H 10.95 N 18.29

Die Großring-Acyloine wurden nach der Vorschrift von Prelog⁸) dargestellt; die angegebenen Reaktionsbedingungen wurden wie folgt abgeändert:

Das verwendete Natrium wurde durch mehrfaches Umschmelzen unter Xylol von allen oxydhaltigen Einschlüssen befreit, das Xylol wurde durch mehrfaches Kochen über Natrium und Abdestillieren sorgfältig getrocknet. Die Kondensations-Reaktion wurde in einem dreifach tubulierten 2-l-Schliffkolben mit KPG-Rührwerk, Tropftrichter, Rückflußkühler und in die Flüssigkeit eintauchendem Thermometer vorgenommen. Als Schutzgas diente sauerstoff-freier Wasserstoff.

4.5-Oktamethylen-imidazol: 4 g Sebacoïn (Cyclodecanol-(1)-on-(2)) und 15 ccm Formamid wurden 2 Stdn. gekocht. Nachdem anschließend 8 ccm Formamid i. Vak. abdestilliert worden waren, kristallisierten aus dem Rückstand weiße Nadeln aus. Nach dem Umkristallisieren aus Malonester schmolz die Imidazol-Verbindung bei 229°; Ausb. 9.1 g (87% d.Th.).

$C_{11}H_{18}N_2$ (178.3) Ber. C 74.10 H 10.18 N 15.72 Gef. C 73.15 H 10.13 N 15.70

Aus Chloroform + Äther fiel mit Chlorwasserstoff ein Hydrochlorid vom Schmp. 270° (aus Malonester).

$C_{11}H_{18}N_2 \cdot HCl$ (214.8) Ber. C 61.52 H 8.92 N 13.05 Cl 16.51

Gef. C 60.78 H 9.02 N 12.84 Cl 17.86

Cyclohexadecanol-(1)-on-(2) (Thapsoïn) aus 35 g Thapsiasäure-dimethylester in 104 ccm Xylol und 11 g Natrium in 1600 ccm Xylol in 4½ (Eintropfzeit) und 1½ Stdn. (Rühren nach dem Eintropfen) bei 110°. Ausb. 18.5 g (65% d.Th.) „Acyloln-Fraktion“ vom Sdp._{0.03} 156°. Das Rohprodukt schmolz bei 40° und wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

4.5-Tetradekamethylen-imidazol: 8 g Thapsoïn und 50 ccm Formamid wurden 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Stehen über Nacht kristallisierten 9.4 g (91% d.Th.) weiße Blättchen aus; Schmp. 115° (nach Umkristallisieren aus Malonester).

$C_{17}H_{30}N_2$ (262.4) Ber. C 77.80 H 11.52 N 10.68 Gef. C 77.00 H 11.38 N 10.46

Das Hydrochlorid fiel aus Chloroform + Äther mit Chlorwasserstoff und schmolz bei 241° (aus Malonester).

1.6-Diphenyl-propionoin aus 29 g Hydrozimtsäureäthylester und 8 g Natrium in 1400 ccm Xylol in 4 + 1 Stdn. (s. oben) bei 110°; Ausb. 11.6 g (53% d.Th.), Sdp._{0.5} 180–190°.

4.5-Bis-[β-phenyl-äthyl]-imidazol: 5 g 1.6-Diphenyl-propionoin wurden mit 25 ccm Formamid 2 Stdn. gekocht; beim Abkühlen kristallisierte das Formiat des Imidazols in farblosen Kristallen aus. Ausb. 4 g (66% d.Th.); Schmp. 112° (aus Malonester).

$C_{21}H_{20}N_2 \cdot HCO_2H$ (322.4) Ber. N 8.69 Gef. N 8.53

Imidazole aus Benzoinen

4.5-Diphenyl-imidazol: 10 g Benzoin (aus Di-*i*-amyläther umkrist.) und 20 ccm Formamid wurden gekocht; das Reaktionsgemisch wurde homogen und nach 2 Stdn. Sieden nur hellgelb. Beim Abkühlen schied sich rein weiße Blättchen von 4.5-Diphenyl-imidazol ab, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Malonester den richtigen Schmp. 231° zeigten; Ausb. 9.5 g (91% d.Th.).

4.5-Bis-[α-furyl]-imidazol aus 10 g Furoïn und 50 ccm Formamid; das Reaktionsgemisch wurde nach 2stdg. Sieden dunkel. Es wurde noch heiß in 300 ccm siedende verd. Salzsäure (1:10) eingegossen, aufgeköcht und abfiltriert. Nach der Neutralisation mit Ammoniak ließ man einige Stdn. stehen; Ausb. (roh) 9.3 g (89% d.Th.). Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle schmolz das 4.5-Bis-[α-furyl]-imidazol bei 163° in Übereinstimmung mit dem von R. Weidenhagen¹⁵⁾ dargestellten Produkt.

5(4)-Phenyl-4(5)-[p-dimethylamino-phenyl]-imidazol: 5 g *p*-Dimethylamino-benzoin und 30 ccm Formamid wurden 2 Stdn. gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in der vorstehend angegebenen Weise aufgearbeitet. Ausb. 3.2 g (62% d.Th.); gelbliche Kristalle vom Schmp. 230°.

$C_{17}H_{17}N_3$ (263.3) Ber. C 77.45 H 6.50 N 15.95 Gef. C 76.44 H 6.46 N 15.65

4(5)-Äthyl-5(4)-phenyl-imidazol: 4 g α-Oxy-butyrophenon und 20 ccm Formamid wurden 3 Stdn. gekocht, wobei vollständige Lösung eintrat. Nach dem Stehenlassen über Nacht kristallisierten 2.9 g (70% d.Th.) 4(5)-Äthyl-5(4)-phenyl-imidazol aus. Nach Waschen mit wenig Äther + Petroläther (1:1) und Umkristalli-

¹⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 574 [1937].

sieren aus Wasser schmolz es bei 172° in Übereinstimmung mit der schon von A. Hildesheimer¹⁶⁾ dargestellten Verbindung.

$C_{11}H_{13}N_2$ (172.2) Ber. C 76.71 H 7.02 N 16.27 Gef. C 77.13 H 7.17 N 15.99

Imidazole aus Aminoketonen

4.5-Diphenyl-imidazol aus Desylamin-hydrochlorid: 5 g Desylamin-hydrochlorid wurden mit 30 ccm Formamid 2 Stdn. gekocht; der Kolbeninhalt wurde anfangs rötlich, nach 10 Min. wieder hellgelb. Beim Abkühlen kristallisierte 4.5-Diphenyl-imidazol aus. Schmp. und Misch-Schmp. 230°; Ausb. 4.4 g (90% d.Th.).

4.5-Diphenyl-imidazol aus Benzilmonoxim: 10 g Benzilmonoxim, gelöst in 70 ccm Formamid und 3 ccm Ameisensäure, wurden auf 70° erwärmt und unter Rühren allmählich mit 2 g Natriumhydrosulfit versetzt; die Temperatur stieg auf 110° an. Anschließend wurde noch 1 Stde. zum leichten Sieden erhitzt. Die Farbe der Lösung änderte sich über Smaragdgrün nach Hellgelblich. Noch in der Hitze wurde von ausgeschiedenem Natriumsulfat abfiltriert und zur Kristallisation aufbewahrt. Ausb. 7 g (71% d.Th.); Schmp. und Misch-Schmp. 231°.

Imidazole aus Halogenketonen

4(5)-Phenyl-imidazol: 8 g ω -Brom-acetophenon und 50 ccm Formamid wurden 2 Stdn. gekocht. Die Lösung färbte sich in den ersten Min. weinrot und hellte sich nach 10 Min. wieder auf, um bis zum Ende hellorangefarben zu bleiben. Im Steigrohr setzten sich Wassertropfen an. Nach dem Abkühlen wurde in 200 ccm siedende verd. Salzsäure eingegossen, unter Zusatz von Tierkohle aufgeköcht und das Filtrat mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht. Es fielen weiße Blättchen aus, die aus Benzol und Wasser umkristallisiert den Schmp. 128° zeigten; Ausb. 5.2 g (90% d.Th.).

$C_9H_8N_2$ (144.2) Ber. C 74.97 H 5.59 N 19.43 Gef. C 74.76 H 5.70 N 19.77

5(4)-i-Propyl-4(5)-phenyl-imidazol entsteht aus 15 g α -Brom-i-valerophenon und 80 ccm Formamid in 2 Stdn. Die Aufarbeitung erfolgte wie vorstehend; Ausb. 8 g (69% d.Th.) weiße Kristalle. Nach weiterer Reinigung durch Vak.-Destillation Sdp.₁₅ 210–215° und Schmp. 200° (aus Malonester).

$C_{12}H_{14}N_2$ (168.3) Ber. C 77.38 H 7.58 N 15.04 Gef. C 77.60 H 7.80 N 14.86

4(5)-Äthyl-5(4)-propyl-imidazol aus 17 g α -Brom-dipropyl-keton und 100 ccm Formamid. Die Reaktionsdauer betrug 4 Stdn. wegen des niederen Siedepunktes des Bromketons. Der Siedepunkt des Gemisches stieg von 165° allmählich auf 192° an. Nach dem Abdestillieren des Formamids hinterblieb eine dunkle Kristallmasse, die aus dem Hydrobromid des Imidazols und Ammoniumbromid bestand. Im Destillationskolben wurde etwa die gleiche Gewichtsmenge Kaliumcarbonat zugefügt und i. Vak. trocken destilliert. Bei Sdp.₂₀ 185–195° ging ein gelbes Öl über, das im Kühler teilweise erstarrte; Ausb. 6.0 g (49% d.Th.).

Hydrochlorid: Schmp. 162° (aus Malonester).

$C_8H_{14}N_2 \cdot HCl$ (174.7) Ber. C 55.01 H 8.65 N 16.04 Cl 20.30

Gef. C 54.47 H 8.93 N 15.80 Cl 21.54

4.5-Dimethyl-oxazol und 4.5-Dimethyl-imidazol: 25 g 3-Brom-butanon und 100 ccm Formamid wurden 3 Stdn. gekocht; das Gemisch wurde nach 10 Min. dunkelbraun. Bei der Destillation i. Vak. wurden folgende Fraktionen erhalten:

1.) Sdp.₁₅ 40–60°: 4.5-Dimethyl-oxazol, pyridinähnlich riechende, wasserhelle, leichtbewegliche Flüssigkeit,

Sdp.₁₅ 110°: Formamid.

2.) Der Rückstand kristallisierte und bestand aus dem Hydrobromid des Imidazols im Gemisch mit Ammoniumbromid.

Fraktion 1: Das 4.5-Dimethyl-oxazol wurde bei Normaldruck redestilliert: Sdp.₇₆₀ 129–135°; Ausb. 3.5 g (22% d.Th.).

¹⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 2801 [1910].

Das Chloroplatinat schmolz unter Zersetzung bei 240°. Glührückstand aus 78.1 mg Chloroplatinat ($C_5H_7ON \cdot H_2PtCl_6$, 507.1): Ber. Pt 30.5 mg, gef. Pt 30.2 mg.

Fraktion 2: Der krist. Rückstand wurde mehrmals mit siedendem Amylalkohol ausgezogen. Beim Abkühlen der Extrakte kristallisierte 4.5-Dimethyl-imidazol-hydrobromid vom Schmp. und Misch-Schmp. 265°; Ausb. 13.8 g (47% d.Th.). Mit Kaliumcarbonat destilliert, entstand die freie Base vom Sdp.₁₅ 170–175°.

4(5)-*m*-Nitro-phenyl-imidazol aus 8 g *m*-Nitro- ω -brom-acetophenon und 50 ccm Formamid in 2 Stdn. Nach Stehenlassen über Nacht wurden Kristalle abgesaugt und diese aus Wasser, dann aus Malonester umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (72% d.Th.); gelbe Kristalle vom Schmp. 224°.

$C_9H_7O_2N_3$ (189.2) Ber. C 57.14 H 3.73 N 22.22 Gef. C 57.55 H 4.09 N 22.06

4(5)-*p*-Methoxy-phenyl-imidazol aus 7 g *p*-Methoxy- ω -brom-acetophenon und 40 ccm Formamid in 2 Stdn. Das Reaktionsgemisch wurde in Salzsäure (1:10) eingegossen, die Lösung unter Zusatz von Tierkohle aufgeköcht und nach dem Abkühlen das Filtrat mit Ammoniak neutralisiert; die ausgefallenen Kristalle wurden aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Ausb. 3.6 g (62% d.Th.) Blättchen vom Schmp. 137°.

$C_{10}H_{10}ON_2$ (174.1) Ber. N 16.08 Gef. N 15.66

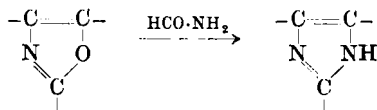
17. Gerhard Theilig: Untersuchungen in der Oxazolreihe und Umwandlungen von Oxazolen in Imidazole mittels Formamids (Formamid-Reaktionen, II. Mitteil.*)

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 26. Juni 1952)

Die Methode der Umwandlung von Oxazolen in Imidazole mittels Formamids wird auf ihre Anwendbarkeit und Grenzen untersucht. Ringspaltungen an Oxazolen führen zu α -Amino-keton-Derivaten.

Mit Hilfe von Formamid ist es möglich, eine Reihe von Oxazolen in die entsprechenden Imidazole umzuwandeln*).



Erhitzt man beispielsweise 4-Phenyl-oxazol mit Formamid im Überschuß 3 Stdn. zum Sieden, so erhält man in 95-proz. Ausbeute das 4(5)-Phenyl-imidazol.

Diese Reaktion wendeten wir auf eine größere Zahl von Oxazolen an, deren Darstellung zunächst beschrieben werden soll.

Darstellung von Oxazolen¹⁾

Die Darstellung der als Ausgangsstoffe dienenden Oxazole erfolgte durch Anwendung und weiteren Ausbau bekannter Methoden. Die in der Literatur bisher nicht bekannten Glieder und Verbesserungen der präparativen Methodik seien hier kurz wiedergegeben:

*) I. Mitteil.: H. Bredereck u. G. Theilig, s. vorstehende Mitteilung.

¹⁾ Mitbearbeitet von U. Kleeborg u. R. Höhn.