

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER und DIETER HAYER¹⁾

Formamid-Reaktionen, XIII²⁾

Imidazole aus α -Diketonen

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 18. Oktober 1958)

Benzil und substituierte Benzile lassen sich mit Formamid und Aldehyden, ebenso mit Formamid in Gegenwart von Ameisensäure und reduzierenden Schwefelverbindungen, in substituierte Imidazole überführen.

Wir haben früher über eine einfache Darstellung von 4,5-Dialkyl- und 4,5-Diaryl-imidazolen aus α -Hydroxy-, α -Halogen- und α -Aminoketonen mit Formamid berichtet³⁾. Ebenso konnten wir α -Isonitroso-ketone unter reduzierenden Bedingungen z. B. in Gegenwart von Ameisensäure und Natriumhydrogensulfid mit Formamid direkt in Imidazole überführen³⁾. Der Hinweis in unserer Veröffentlichung³⁾ „weitere Anwendungen dieser Synthese werden gegenwärtig bearbeitet“, bezog sich auf die direkte Überführung von α -Diketonen unter reduzierenden Bedingungen in Imidazole. Das Ergebnis dieser Untersuchungen hat einer von uns (D. H.) in seiner Diplomarbeit¹⁾ zusammengefaßt.

Unter Bezugnahme auf unsere Veröffentlichungen haben NOVA und Mitarbb.⁴⁾ 1955 über die direkte Überführung von Benzil in 4,5-Diphenyl-imidazol unter den von uns angewandten reduzierenden Bedingungen berichtet. Da unsere Arbeiten weit darüber hinausgehen und sich insbesondere mit dem Mechanismus der Reduktion befassen, teilen wir im folgenden das Ergebnis unserer Untersuchungen mit.

Die Bedeutung der direkten Umwandlung von α -Diketoverbindungen in Imidazole ergibt sich daraus, daß in der aromatischen Reihe die α -Hydroxy-ketone schwieriger zugänglich sind als die α -Diketone, die durch Friedel-Crafts-Reaktion mit Oxalylchlorid bequem erhältlich sind.

In der Literatur ist eine Imidazolsynthese aus α -Diketonen mit Ammoniak und Aldehyden beschrieben⁵⁾. Diese Synthese verläuft nicht einheitlich: Unter der Einwirkung des Ammoniaks zerfällt das Diketon teilweise, so daß man schwer trennbare

¹⁾ Diplomarb. D. HAYER, Techn. Hochschule Stuttgart 1955.

²⁾ XII. Mitteil.: H. BREDERECK, R. GOMPPER, H. REMPFER, K. KLEMM und H. KECK, Chem. Ber. **92**, 329 [1959], vorstehend.

³⁾ H. BREDERECK und G. THEILIG, Chem. Ber. **86**, 88 [1953].

⁴⁾ G. G. NOVA, M. DE LA MORENA CLAVET und F. M. ACHILLA, An. Real Soc. españ. de Física Quím. **11**, 633 [1955].

⁵⁾ B. RADZISZEWSKI, Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 2706 [1882].

Gemische von di- und trisubstituierten Imidazolen erhält. Die Ausbeuten sind dementsprechend unbefriedigend.

Bei unseren Umsetzungen verwendeten wir zunächst als einfachstes aromatisches α -Diketon das Benzil. Mit Formamid und Formaldehyd (wäßrige 25-proz. Formaldehydlösung, Urotropin oder Paraformaldehyd) im Überschuß erhielten wir 4,5-Diphenyl-imidazol in 67-proz. Ausbeute. Der eingesetzte Formaldehyd wirkte allerdings nicht — wie zunächst erwartet — als Reduktionsmittel: Es konnte während der Umsetzung kein Benzoin nachgewiesen werden. Die Bildung des Imidazols ist in der Weise zu deuten, daß bei der Reaktionstemperatur von 180–200° aus dem Formamid Ammoniak entsteht und nunmehr Ammoniak und Formaldehyd Benzil in 4,5-Diphenyl-imidazol überführen. Es liegen also ähnliche Verhältnisse vor wie bei der Synthese von RADZISZEWSKI⁵⁾, mit dem Unterschied, daß unsere Umsetzung bereits nach 3 Stdn. beendet ist und reine Produkte gibt, während nach Radziszewski eine Reaktionsdauer von mehreren Tagen benötigt wird und Gemische erhalten werden. Bei Verwendung anderer Aldehyde anstelle von Formaldehyd entstehen in 2-Stellung entsprechend substituierte Imidazole. Nach dieser Methode stellten wir die in Tab. 1 aufgeführten Imidazole her.

Tab. 1. Imidazole aus α -Diketonen, Formamid und Aldehyden

Benzil	Aldehyd	Imidazol	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. °C
Benzil	Paraformaldehyd	4,5-Diphenyl-	67	231
2,2'-Dichlor-	Paraformaldehyd	4,5-Bis-[2-chlor-phenyl]-	45	237
4,4'-Dibrom-	Paraformaldehyd	4,5-Bis-[4-brom-phenyl]-	42	261
4,4'-Dimethoxy-	Paraformaldehyd	4,5-Bis-[4-methoxy-phenyl]-	52	184
Benzil	Benzaldehyd	2,4,5-Triphenyl-	61	274
4,4'-Dibrom-	Benzaldehyd	2-Phenyl-4,5-bis-[4-brom-phenyl]-	36	297
Benzil	3,4-Dichlorbenzaldehyd	4,5-Diphenyl-2-[3,4-dichlor-phenyl]-	52	243
Benzil	2-Chlorbenzaldehyd	4,5-Diphenyl-2-[2-chlor-phenyl]-	20	192
Benzil	4-Diäthylamino-benzaldehyd	4,5-Diphenyl-2-[4-diäthylamino-phenyl]-	27	250

Im Anschluß an unsere frühere Synthese des 4,5-Diphenyl-imidazols aus Benzilmonoxim und Formamid in Gegenwart von Ameisensäure/Natriumhydrogensulfid (s. o.) führten wir analoge Versuche mit Benzil durch. Unter Anwendung der gleichen reduzierenden Bedingungen konnten wir aus Benzil das 4,5-Diphenyl-imidazol in einer Ausbeute von 80% erhalten. Bei dieser Reaktion verläuft die Umsetzung über die Stufe des Benzoins: Unterbricht man die Reaktion bald nach Zugabe des Reduktionsmittels (Temp. 90°), so isoliert man Benzoin in einer Ausbeute von 95%. Der Bildungsmechanismus der Imidazole aus den α -Hydroxy-ketonen wurde bereits früher von uns beschrieben^{3,6)}.

⁶⁾ H. BREDERECK und R. GOMPPER, Chem. Ber. **87**, 700 [1954].

Durch Übertragung der Reaktion auf substituierte Benzile stellten wir die in Tab. 2 aufgeführten Imidazole her. Da die substituierten Benzile in Formamid eine geringere Löslichkeit besitzen, wurde zusätzlich Dimethylformamid zugegeben.

Tab. 2. Imidazole aus α -Diketonen und Formamid in Gegenwart von Ameisensäure/Natriumhydrogensulfit

Benzil	Imidazol	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. °C
Benzil	4.5-Diphenyl-	78	231
2.2'-Dichlor-	4.5-Bis-[2-chlor-phenyl]-	40	237
4.4'-Dibrom-	4.5-Bis-[4-brom-phenyl]-	36	261
4.4'-Diphenoxy-	4.5-Bis-[4-phenoxy-phenyl]-	43	214
4.4'-Bis-phenylmercapto-	4.5-Bis-[4-phenylmercapto-phenyl]-	33	174
2.2'-Dimethoxy-	4.5-Bis-[2-methoxy-phenyl]-	57	193

Eine Umsetzung mit 2.2'-Dinitro-benzil und 4.4'-Dinitro-benzil gelang nicht. Die Reaktionslösung färbte sich dunkel, eine Erscheinung, die uns auch aus der Umsetzung anderer Nitroverbindungen mit Formamid bekannt ist. Bei der Umsetzung von Phenanthrenchinon resultierte ein Produkt, dessen Eigenschaften auf Phenanthrenhydrochinon hindeuten. Es entsteht bei der Reduktion nicht die Hydroxyketo-Struktur, sondern das energetisch begünstigte Endiol, das sich nicht zum Imidazol umsetzt. Mit Diacetyl, Pyridil, Isatin, Parabansäure und auch mit Pyridoin fand ebenfalls keine Umsetzung zum Imidazol statt. Versuche, auf dieser Basis aus α -Diketonen Oxazole darzustellen, blieben erfolglos.

Eingehend untersuchten wir den Verlauf der Reduktion sowie Natur und Menge der benötigten Reduktionsmittel. Als reduzierende Schwefelverbindungen erwiesen sich Natriumhydrogensulfit und Natriumdithionit am geeignetsten. Stärker reduzierende Verbindungen ließen sich nicht verwenden, da hierdurch das Benzil über die Stufe des Benzoin hinaus reduziert wurde. Wie bei den früheren Versuchen genügte auch hier in Verbindung mit Formamid/Ameisensäure $1/5$ der äquimolekularen Menge an Hydrogensulfit bzw. Dithionit; ohne Nachteil konnte die Hydrogensulfitmenge sogar bis auf ca. 5% verringert werden. Wurde die Ameisensäure durch andere Säuren ersetzt, so blieb die oben geschilderte Reaktion aus. Die Umsetzung von Benzil mit Formamid nur in Gegenwart von Ameisensäure ohne Hydrogensulfit bzw. Dithionit führte zu einem Gemisch, aus welchem das Imidazol nur in 20–30-proz. Ausbeute isoliert werden konnte. Ohne Ameisensäurezusatz färbte sich die Reaktionslösung schnell dunkel, die Aufarbeitung war erschwert. Die Kombination Formamid/Ameisensäure/Natriumhydrogensulfit erwies sich daher auch für unsere jetzigen Umsetzungen als besonders günstig.

Für die Deutung des Reduktionsvorganges gibt es zunächst mehrere Möglichkeiten: 1. Das eingesetzte Hydrogensulfit wirkt als Reduktionsmittel und wird selbst zum Sulfat oxidiert. Damit wäre jedoch keine Erklärung dafür gegeben, daß in Gegenwart von Ameisensäure/Formamid erheblich weniger als molare Mengen an Hydrogensulfit ausreichen. Es gelang uns auch nicht, Sulfat nachzuweisen. 2. Das eingesetzte Hydrogensulfit wird zunächst von Formamid oder Ameisensäure oder dem Gemisch Formamid/Ameisensäure zu einer niedrigeren Wertigkeitsstufe des Schwefels redu-

ziert, die das Benzil zum Benzoin reduziert und dabei selbst wieder oxydiert wird. Anschließend erfolgt erneut die Reduktion durch Formamid/Ameisensäure.

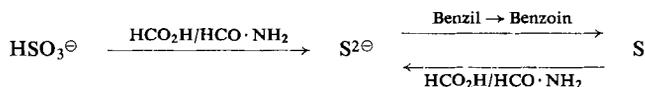
Gibt man zu einem Formamid/Ameisensäure-Gemisch (5:1) bei 80–90° Natriumhydrogensulfit und rührt die Reaktionslösung bei dieser Temperatur 15–20 Min., so kann man Schwefel isolieren. Wird dasselbe Gemisch jedoch eine Stunde unter Rückfluß gekocht, so tritt intensiver Geruch nach Schwefelwasserstoff auf, elementarer Schwefel kann nicht mehr isoliert werden. Der entstandene Schwefelwasserstoff wurde mit Bleinitrat als Bleisulfid nachgewiesen. Es ist bekannt, daß Formamid allein Hydrogensulfit ebenfalls bis zur Schwefelwasserstoffstufe reduziert⁷⁾. Ein Formamid/Ameisensäure-Gemisch, wie es bei unseren Versuchen vorliegt, ist jedoch als Reduktionsmittel bedeutend wirksamer (s. Tab. 3).

Tab. 3. Reduktion von Natriumhydrogensulfit zu Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Bleinitrat

	in Formamid bei 140°	in Formamid/Ameisensäure bei 65°
Beginn der PbS-Dunkelfärbung	nach 12 Min.	nach 2 Min.
PbS-Ausb. nach 1 Stde.	75 %	96 %

Die Entstehung des Schwefels und des Schwefelwasserstoffs kann wie folgt erklärt werden: Das Hydrogensulfit wird von Ameisensäure/Formamid direkt zu Schwefel reduziert oder aber zu Schwefelwasserstoff, der sich mit dem noch im Überschuß vorhandenen Sulfit zu Schwefel umsetzt. Mit Ameisensäure/Formamid wird der Schwefel weiter zu Schwefelwasserstoff reduziert.

Ersetzt man das eingesetzte Hydrogensulfit durch elementaren Schwefel, so gelingt die Darstellung von 4.5-Diphenyl-imidazol unter den angegebenen Reaktionsbedingungen in 58-proz. Ausbeute. Ersetzt man das Hydrogensulfit durch Natriumsulfid oder Kaliumsulfid, so läßt sich 4.5-Diphenyl-imidazol in 50–55-proz. Ausbeute darstellen. Es handelt sich demnach bei der oben angenommenen niedrigen Wertigkeitsstufe des Schwefels um das Sulfid. Die „katalytische“ Wirkung des Hydrogensulfits ist daher so zu verstehen, daß zunächst in Ameisensäure/Formamid eine Reduktion des Hydrogensulfits zum Sulfid erfolgt, das die Reduktion des Benzils zum Benzoin bewirkt und dabei selbst zum elementaren Schwefel oxydiert wird. In Gegenwart von Ameisensäure/Formamid erfolgt danach wieder Reduktion des Schwefels zum Sulfid. Es läßt sich demnach der Reaktionsverlauf wie folgt wiedergeben:



⁷⁾ F. G. FISCHER, W. P. NEUMANN und J. ROCH, Chem. Ber. **85**, 752 [1952].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Imidazole aus α -Diketonen, Aldehyden und Formamid

4.5-Diphenyl-imidazol: 3 g Benzil und 2 g Paraformaldehyd werden in 50ccm Formamid gelöst, innerhalb von 30 Min. zum Sieden erhitzt und 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird in Wasser gegossen, abfiltriert und aus Butylacetat umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (67% d. Th.), Schmp. 231° (Lit.⁸⁾: 231°).

4.5-Bis-[2-chlor-phenyl]-imidazol: Aus 2 g 2.2'-Dichlor-benzil, 2 g Paraformaldehyd in 40ccm Formamid und 10ccm Dimethylformamid. Ausb. 0.95 g (45.3% d. Th.), Schmp. 237°.

$C_{15}H_{10}Cl_2N_2$ (289.2) Ber. C 62.29 H 3.48 N 9.69 Gef. C 61.94 H 4.09 N 9.94

4.5-Bis-[4-brom-phenyl]-imidazol: Aus 3 g 4.4'-Dibrom-benzil und 2 g Paraformaldehyd in 40ccm Formamid und 10ccm Dimethylformamid durch 3stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 1.3 g (42% d. Th.), Schmp. 261°.

$C_{15}H_{10}Br_2N_2$ (378.1) Ber. C 47.65 H 2.73 N 7.41 Gef. C 47.47 H 2.80 N 7.61

4.5-Bis-[4-methoxy-phenyl]-imidazol: Aus 2 g Anisil und 1 g Paraformaldehyd in 50ccm Formamid durch 2 $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 1.05 g (52% d. Th.), Schmp. 184° (Lit.³⁾: 183—184°).

2.4.5-Triphenyl-imidazol: Aus 3 g Benzil und 10ccm Benzaldehyd in 50ccm Formamid durch 3stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 2.6 g (61.5% d. Th.), Schmp. 274° (Lit.⁹⁾: 275°); *Pikrat*: Schmp. 234° (Lit.¹⁰⁾: 234°).

2-Phenyl-4.5-bis-[4-brom-phenyl]-imidazol: Aus 2 g 4.4'-Dibrom-benzil und 10ccm Benzaldehyd in 10ccm Dimethylformamid und 40ccm Formamid durch 4stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 0.9 g (36.5% d. Th.), Schmp. 297°.

$C_{21}H_{14}Br_2N_2$ (454.2) Ber. N 6.17 Gef. N 6.58

4.5-Diphenyl-2-[2-chlor-phenyl]-imidazol: Aus 3 g Benzil und 10ccm 2-Chlor-benzaldehyd in 50ccm Formamid durch 3stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 0.95 g (20.1% d. Th.), Schmp. 192°.

$C_{21}H_{15}ClN_2$ (330.8) Ber. C 76.24 H 4.57 Gef. C 76.34 H 4.58

4.5-Diphenyl-2-[3.4-dichlor-phenyl]-imidazol: Aus 3 g Benzil und 2 g 3.4-Dichlor-benzaldehyd in 40ccm Formamid durch 2stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 2.7 g (51.8% d. Th.), Schmp. 243°.

$C_{21}H_{14}Cl_2N_2$ (365.3) Ber. C 69.05 H 3.86 Gef. C 68.56 H 3.90

4.5-Diphenyl-2-[4-diäthylamino-phenyl]-imidazol: Aus 3 g Benzil und 2 g 4-Diäthylamino-benzaldehyd in 50ccm Formamid durch 3stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 1.4 g (26.7% d. Th.), Schmp. 250°.

$C_{25}H_{25}N_3$ (367.5) Ber. N 11.43 Gef. N 11.70

Imidazole aus α -Diketonen, Natriumhydrogensulfit, Ameisensäure und Formamid

4.5-Diphenyl-imidazol: 3 g Benzil werden in 50ccm Formamid bei 80—90° gelöst, 10ccm Ameisensäure zugegeben, sodann portionsweise 0.4 g Natriumhydrogensulfit. Nach 3stdg. Kochen unter Rückfluß wird in Wasser gegossen, mit Natronlauge bis zur schwach alkali-

8) H. BILTZ, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 2633 [1907].

9) R. WEIDENHAGEN, R. HERRMANN und H. WEGNER, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 570 [1937].

10) B. RADZISZEWSKI, Ber. dtsh. chem. Ges. 10, 71 [1877].

schen Reaktion versetzt, abfiltriert und aus Butylacetat umkristallisiert. Ausb. 2.45 g (77.9 % d. Th.), Schmp. 231° (Lit.⁸⁾: 231°).

Benzoin aus Benzil: 3 g Benzil werden in 50ccm Formamid bei 80–90° gelöst, 10ccm Ameisensäure zugegeben, sodann portionsweise 0.4 g Natriumhydrogensulfit. Die Reaktionslösung wird bei 80–90° ca. 15 Min. gerührt, in Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.88 g (95 % d. Th.), Schmp. 133° (Lit.¹¹⁾: 133°).

4.5-Bis-[2-chlor-phenyl]-imidazol (s. o.): Aus 2 g 2.2'-Dichlor-benzil, 30ccm Formamid, 20ccm Dimethylformamid, 10ccm Ameisensäure und 0.2 g Natriumhydrogensulfit durch 3stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 0.84 g (40 % d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 237°.

4.5-Bis-[4-brom-phenyl]-imidazol (s. o.): Aus 1.8 g 4.4'-Dibrom-benzil, 30ccm Formamid, 20ccm Dimethylformamid, 10ccm Ameisensäure und 0.2 g Natriumhydrogensulfit durch 3stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 0.67 g (36.2 % d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 261°.

4.5-Bis-[4-phenoxy-phenyl]-imidazol: Aus 2 g 4.4'-Diphenoxy-benzil, 30ccm Formamid, 20ccm Dimethylformamid, 10ccm Ameisensäure und 0.2 g Natriumhydrogensulfit durch 2½stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 0.9 g (43.5 % d. Th.), Schmp. 214°.

$C_{27}H_{20}N_2O_2$ (404.4) Ber. N 6.93 Gef. N 7.20

4.5-Bis-[4-phenylmercapto-phenyl]-imidazol: Aus 1.2 g 4.4'-Bis-phenylmercapto-benzil, 30ccm Formamid, 20ccm Dimethylformamid, 10ccm Ameisensäure und 0.2 g Natriumhydrogensulfit durch 3stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 0.4 g (33 % d. Th.), Schmp. 174°.

$C_{27}H_{20}N_2S_2$ (436.6) Ber. N 6.42 Gef. N 6.47

4.5-Bis-[2-methoxy-phenyl]-imidazol: Aus 1.18 g 2.2'-Dimethoxy-benzil, 30ccm Formamid, 20ccm Dimethylformamid, 10ccm Ameisensäure und 0.2 g Natriumhydrogensulfit durch 2½stdg. Kochen unter Rückfluß. Ausb. 0.7 g (57.2 % d. Th.), Schmp. 193°.

$C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280.3) Ber. N 9.99 Gef. N 9.44

¹¹⁾ A. MCKENZIE und H. WREN, J. chem. Soc. [London] **93**, 311 [1908].