

HELLMUT BREDERECK, FRANZ EFFENBERGER,
FRANCISCO MARQUEZ und KARL OCKEWITZ

Säureamid-Reaktionen, XXIII¹⁾

Darstellung von Imidazolen aus Ketonen

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

(Eingegangen am 2. Mai 1960)

Imidazole lassen sich in einem Arbeitsgang aus Ketonen über die α -Bromketone
mit Formamid in guten Ausbeuten darstellen.

In früheren Arbeiten haben wir die Darstellung von Oxazolen und Imidazolen aus α -Halogenketonen und Formamid beschrieben^{2,3,4)}. Jetzt ist uns die Synthese von Imidazolen direkt aus Ketonen ohne Isolierung der α -Halogenketone gelungen.

Wir haben zuerst die optimalen Bedingungen für die Bromierung von gemischt aliphatisch-aromatischen Ketonen in Formamid ermittelt. Die besten Ausbeuten an α -Bromketonen erhält man bei einem Mol.-Verhältnis Keton : Formamid : Brom wie 1 : 6 : 1, wenn man bei 60–70° innerhalb einer Stunde bromiert und eine weitere Stunde bei derselben Temperatur erhitzt. Die Ausbeute an α -Brom-acetophenon betrug 68%, an α -Brom-propiofenon 98% und an α -Brom-butyrophenon 89% d. Th. Bei niedrigerer Temperatur sinken die Ausbeuten, ebenso bei einem größeren Formamid-Überschuß. Da Formamid auch nach der Destillation i. Vak. noch geringe Mengen Wasser enthält, wird bei einem großen Formamid-Überschuß Wasser in die Reaktion gebracht. Wie wir in getrennten Versuchen feststellten, sinkt bei Anwesenheit bzw. Zugabe von Wasser die Ausbeute an α -Bromketon erheblich ab.

Wir werden in einer späteren Arbeit über die Bromierung von Ketonen in Säureamiden als Lösungsmittel berichten.

Die Synthese der Imidazole führten wir nun in der Weise durch, daß wir die Ketone zunächst unter den vorstehend geschilderten Bedingungen in Formamid bromierten, danach so viel Formamid zugaben, daß ein Mol.-Verhältnis Keton : Formamid wie 1 : 30 vorlag, und anschließend unter Durchleiten von Ammoniak mehrere Stunden auf 160–180° erhitzen. Die erzielten Imidazolausbeuten lagen zwischen 42 und 82% (Tab.).

Imidazole aus Ketonen

Ausgangsketon	-imidazol	Ausb. % d. Th.
Acetophenon	4(5)-Phenyl-	61
Desoxybenzoin	4.5-Diphenyl-	67
Propiofenon	4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-	80
Methyl-benzyl-keton		43
Butyrophenon	4(5)-Äthyl-5(4)-phenyl-	81

1) XXII. Mitteil.: H. BREDERECK, R. GOMPPER und B. GEIGER, Chem. Ber. 93, 1402 [1960].

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

3) G. THEILIG, Chem. Ber. 86, 96 [1953].

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

Wie man erkennt, hängen die Ausbeuten von 4(5)-Phenyl-, 4(5)-Methyl-5(4)-phenyl- und 4(5)-Äthyl-5(4)-phenyl-imidazol von den Ausbeuten an α -Bromketonen (s. o.) ab. Die Umsetzung des α -Bromketons zum Imidazol erfolgt demnach wie bei unseren früheren Versuchen³⁾ mit ca. 90% d. Th. Die vereinfachte Imidazolsynthese wird sich stets dort durchführen lassen, wo die Bromierung einheitlich und mit guten Ausbeuten verläuft.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α -Bromketone: Zu 1 Mol Keton und 6 Mol Formamid läßt man innerhalb 1 Stde. 1 Mol Brom bei 60–70° zutropfen und hält die Reaktionsmischung 1 weitere Stde. bei 60–70°. Zur Aufarbeitung wird in Wasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt, mit Calciumchlorid getrocknet und über eine Kolonne destilliert.

α -Brom-acetophenon: Aus 24 g (0.2 Mol) *Acetophenon*, 54 g (1.2 Mol) Formamid und 32 g (0.2 Mol) *Brom*, Ausb. 26.9 g (68% d. Th.), Sdp.₁₂ 135–139°, Schmp. 49–50°, Lit.⁵⁾: 50°.

α -Brom-propiophenon: Aus 9 g (0.07 Mol) *Propiophenon*, 18 g (0.4 Mol) Formamid und 11 g (0.07 Mol) *Brom*, Ausb. 13.9 g (98% d. Th.), Sdp.₁₂ 130–132°, Lit.⁶⁾: Sdp.₁₀ 125–130°.

α -Brom-butyrophenon: Aus 9.9 g (0.07 Mol) *Butyrophenon*, 18 g (0.4 Mol) Formamid und 11 g (0.07 Mol) *Brom*, Ausb. 13.4 g (89% d. Th.), Sdp.₁₂ 135–138°, Lit.⁷⁾: Sdp.₂₀ 154–158°.

Imidazole: Zu ca. 1 Mol Keton und ca. 6 Mol Formamid werden innerhalb von 1 Stde. 1 Mol Brom bei 60–70° gegeben, dann 24 Mol Formamid. Das Reaktionsgemisch wird unter gleichzeitigem Durchleiten von Ammoniak innerhalb von 1 Stde. auf 160–170° gebracht und noch ca. 5 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Dann wird in Wasser gegossen, mit Ammoniak oder Kalilauge alkalisch gemacht, der entstehende Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert.

4(5)-Phenyl-imidazol: Aus 16.5 g (0.14 Mol) *Acetophenon*, 29 g (0.64 Mol) Formamid, 24 g (0.15 Mol) *Brom* und 151 g (3.4 Mol) *Formamid*, Ausb. 12.8 g (64% d. Th.), Schmp. 129–130° (aus Wasser), Lit.²⁾: 128°. (Zur Aufarbeitung wird in 500 ccm siedende, verd. Salzsäure (1:1) gegossen, mit Kohle aufgekocht, filtriert und mit Ammoniak neutralisiert.)

4.5-Diphenyl-imidazol: Aus 20 g (0.1 Mol) *Desoxybenzoin*, 25 g (0.55 Mol) Formamid, 18 g (0.12 Mol) *Brom* und 134 g (2.9 Mol) *Formamid*, Ausb. 15.2 g (67% d. Th.), Schmp. 233–234° (aus Äthanol/Wasser), Lit.²⁾: 231°.

4(5)-Methyl-5(4)-phenyl-imidazol: a) Aus 30 g (0.22 Mol) *Propiophenon*, 42 g (0.9 Mol) Formamid, 49 g (0.3 Mol) *Brom* und 252 g (5.6 Mol) *Formamid*, Ausb. 29 g (83% d. Th.), Schmp. 186–187° (aus Butylacetat), Lit.⁸⁾: 185°, Lit.⁹⁾: 192°.

b) Aus 15 g *Methyl-benzyl-ke-ton*, 25 g Formamid, 18 g *Brom* und 95 g *Formamid*, Ausb. 7.5 g (43% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 185–186° (aus Butylacetat).

4(5)-Äthyl-5(4)-phenyl-imidazol: Aus 20 g (0.13 Mol) *Butyrophenon*, 24.8 g (0.5 Mol) Formamid, 21.6 g (0.14 Mol) *Brom* und 161 g (3.6 Mol) *Formamid*, Ausb. 18.8 g (81% d. Th.), Schmp. 169–170° (aus Butylacetat), Lit.⁹⁾: 174°.

⁵⁾ W. STAEDEL und F. KLEINSCHMIDT, Ber. dtsh. chem. Ges. 13, 836 [1880].

⁶⁾ F. KUNCKELL und W. DETTMAR, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 771 [1903].

⁷⁾ A. COLLETT, Bull. Soc. chim. France [3] 15, 1100 [1896].

⁸⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 1926 [1908].

⁹⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER und F. REICH, Chem. Ber. 93, 723 [1960].