

HANS BEYER und ANNEMARIE HETZHEIM

## Umlagerung von 2-Amino-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumhalogeniden in 1-Acylamino-imidazolone-(2)<sup>1)</sup>

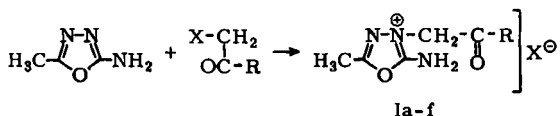
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 5. November 1963)

2-Amino-1.3.4-oxadiazole reagieren mit aromatischen  $\alpha$ -Halogenketonen zu 2-Amino-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumhalogeniden, die sich mit  $2n$   $K_2CO_3$  in 1-Acylamino-4-aryl-imidazolone-(2) umlagern. Durch Hydrolyse mit Bromwasserstoffsäure lassen sich daraus 1-Amino-imidazolone-(2) darstellen.

Die Alkylierung heteroaromatischer Amine mit cyclischer Amidinstruktur findet mit Alkylhalogeniden in neutralem Medium als  $S_N2$ -Reaktion stets am Ringstickstoff statt<sup>2)</sup>.

Entsprechend reagieren 2-Amino-5-methyl-1.3.4-oxadiazole mit aromatischen  $\alpha$ -Halogenketonen zu 2-Amino-3-phenacyl-5-methyl-1.3.4-oxadiazoliumhalogeniden (Ia–f, s. Tab. 1, S. 1034).



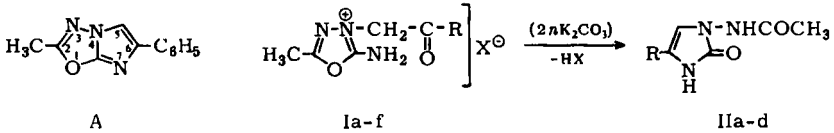
Die Umsetzung verläuft mit  $\alpha$ -Bromketonen mit guten Ausbeuten, sinkt allerdings, wenn man  $\alpha$ -Chlorketone einsetzt, auch bei längerer Reaktionsdauer auf nahezu 10%, was auf die geringere Reaktivität des Chloratoms zurückzuführen ist.

Seit längerer Zeit ist bekannt, daß quartäre Salze von Heterocyclen mit cyclischer Amidinstruktur bei der Hydrolyse leicht bicyclische Systeme bilden. Es erschien daher aussichtsreich, auf diesem Wege aus Ia–f einen bisher unbekanntem Heterobiocyclus, das Imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazol, darzustellen.

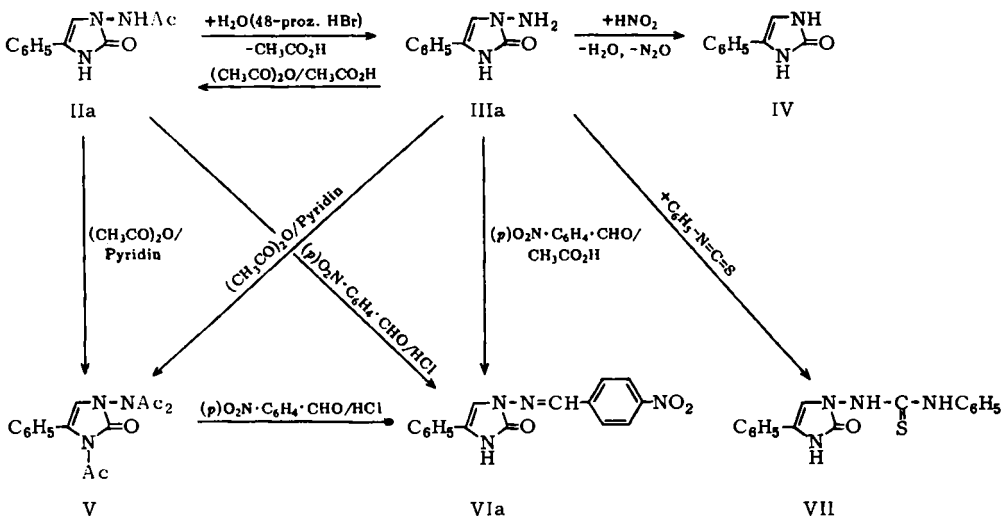
Versetzt man die wäßrige Lösung von Ia bei 70–80° bis zur schwach alkalischen Reaktion mit  $2n$   $K_2CO_3$ , so erhält man nach längerem Stehenlassen oder beim Anreiben quantitativ eine farblose Substanz, deren Summenformel dem Hydrat des 2-Methyl-6-phenyl-imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazols (A) entspricht. Da jedoch auch nach mehrstündigem Erhitzen über Phosphor(V)-oxid i. Vak. keine Gewichtsabnahme festzustellen war, mußte der Substanz eine andere Konstitution zukommen; und zwar konnte einerseits das 5-Methyl-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazolon-(2)-imid und andererseits unter Öffnen des 1.3.4-Oxadiazolrings und erneutem Ringschluß das 1-Acetamino-4-phenyl-imidazolone-(2) (IIa) entstanden sein.

<sup>1)</sup> Vgl. A. HETZHEIM, Dissertat., Univ. Greifswald 1962; H. BEYER und A. HETZHEIM, Z. Chem. 2, 152 [1962].

<sup>2)</sup> J. GOERDELER und W. ROTH, Angew. Chem. 70, 400 [1958]; Chem. Ber. 96, 534 [1963]; G. WERBER und F. MAGGIO, Ann. Chimica 52, 747 [1962].



Träfe die erste Möglichkeit zu, so müßte sich mit Bromwasserstoffsäure Ia zurückbilden. Man isoliert aber beim Lösen in 48-proz. Bromwasserstoffsäure eine halogenfreie Verbindung, die mit der Ausgangssubstanz nicht identisch ist. Unter Annahme der Struktur IIa für das Hydrolyseprodukt von Ia liegt demnach 1-Amino-4-phenylimidazol-2(1H) (IIIa) vor, dessen freie Aminogruppe sich mit *p*-Nitro-benzaldehyd unter Bildung von 1-[*p*-Nitro-benzalmino]-4-phenylimidazol-2(1H) (VIa) nachweisen läßt. Zur gleichen Verbindung gelangt man, ausgehend von IIa, mit *p*-Nitro-benzaldehyd in Gegenwart von konz. Salzsäure. Mit Phenylsenfölbildet IIIa das entsprechend substituierte Thioharnstoff-Derivat (VII). Den endgültigen Beweis für die Konstitution IIIa ergab die Desaminierung mit salpetriger Säure in Äthanol/Salzsäure oder mit siedender 48-proz. Bromwasserstoffsäure zu dem bekannten 4-Phenylimidazol-2(1H) (IV). Unser Produkt ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem nach H. RUPPE<sup>3)</sup> aus  $\omega$ -Amino-acetophenon und Kaliumcyanat dargestellten 4-Phenylimidazol-2(1H) identisch.



Um die Konstitution IIa zu sichern, war es notwendig, zu überprüfen, ob bei der Darstellung von IIIa nicht nachträglich Ringspaltung mit Bromwasserstoffsäure stattgefunden hat. Die Acetylierung von IIIa mit Acetanhydrid in Pyridin ergab eine Triacetylverbindung, die man auch durch Acetylierung von IIa erhält. Entsprechend den Untersuchungen über die Acetylierung von Imidazolonen-(2)<sup>4)</sup> wird dem Produkt

<sup>3)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 251 [1895].

<sup>4)</sup> Vgl. K. HOFMANN in A. WEISSBERGER „Imidazole and its Derivatives“, S. 68, Interscience Publishers, New York 1953.

die Konstitution V zugeordnet. Unter milderen Acetylierungsbedingungen mit Eisessig/Acetanhydrid ist IIa aus IIIa direkt zugänglich. Mit *p*-Nitro-benzaldehyd in Gegenwart von konz. Salzsäure erhält man aus V die *p*-Nitro-benzalverbindung VIa, die mit der aus IIa und IIIa gewonnenen identisch ist. Entsprechend Ia ließ sich die Umlagerung von Ib–f mit  $2n$   $K_2CO_3$  zu den 1-Acetamino-4-aryl-imidazolonen-(2) (IIb–d) durchführen. IIb–d ergeben beim Lösen in 48-proz. Bromwasserstoffsäure die betreffenden 1-Amino-4-aryl-imidazolone-(2) (IIIb–d) und mit *p*-Nitro-benzaldehyd und konz. Salzsäure die in roten Nadeln kristallisierenden *p*-Nitro-benzalverbindungen VIb–d.

1-Amino-4-aryl-imidazolone-(2) besitzen ebenso wie die 1-Acylamino-4-aryl-imidazolone-(2) trotz der Aminofunktion und der beiden Kernstickstoffatome eine auffallend geringe Basizität. Mit Halogenwasserstoffsäuren kann keine Salzbildung festgestellt werden, vielmehr lösen sich die Verbindungen in  $2n$  NaOH. Sie schmelzen relativ hoch unter vorhergehendem Sintern und Zersetzung. In der Literatur sind unseres Wissens weder 1-Acylamino- noch 1-Amino-imidazolone-(2) beschrieben worden. Bisher wurde nur über die Darstellung von 1-Amino-hydantoin berichtet<sup>5)</sup>. Sämtliche Reaktionsstufen bis zu den 1-Acylamino- und 1-Amino-imidazolonen-(2) verlaufen mit guten bzw. sehr guten Ausbeuten, so daß der hier angegebene Weg eine bequeme Methode zu ihrer Darstellung bietet.

Über weitere Ergebnisse auf diesem Gebiet sowie über Reaktionen der 1-Acylamino- und 1-Amino-imidazolone-(2) wird in Kürze berichtet werden.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Amino-3-phenacyl-5-methyl-1.3.4-oxadiazoliumhalogenide (Ia–f, Tab. 1):* 0.01 Mol 2-Amino-5-methyl-1.3.4-oxadiazol wird mit 0.01 Mol  $\alpha$ -Halogenketon in der zur vollständigen Lösung erforderlichen Menge Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Zuweilen kristallisiert bereits während des Siedens ein farbloser Niederschlag aus. Man kühlt ab und versetzt die Äthanol. Lösung mit Äther. Die dabei ausfallenden Substanzen kristallisieren aus Äthanol in Nadeln oder Stäbchen.

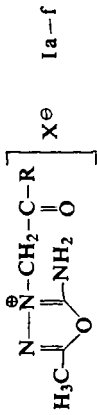
*1-Acetamino-4-phenyl-imidazolone-(2) (IIa):* a) Man löst 0.8 g (0.003 Mol) Ia in 20 ccm heißem Wasser und fügt bis zur schwach alkalischen Reaktion  $2n$   $K_2CO_3$  hinzu. Unter  $CO_2$ -Entwicklung tritt eine milchige Trübung auf, und die wäßr. Lösung färbt sich gelb. Beim Abkühlen und Anreiben oder nach mehrstdg. Stehenlassen fällt ein voluminöser Niederschlag aus. Ausb. 0.6 g (quantitat.). Die Verbindung ist in heißem Äthanol und  $2n$  NaOH gut löslich, mäßig in Aceton und wenig in Äther. Aus Wasser farblose, sechseckige Blättchen, Schmp. 241–243°.

$C_{11}H_{11}N_3O_2$  (217.2) Ber. C 60.82 H 5.11 N 19.35 Gef. C 60.79 H 4.88 N 19.23

b) Auch durch kurzes Erwärmen von IIIa mit Eisessig/Acetanhydrid (2 : 3) erhält man IIa, identifiziert durch Misch-Schmp. und Vergleich der IR-Spektren.

*1-Acetamino-4-[p-brom-phenyl]-imidazolone-(2) (IIb):* 4.0 g (0.01 Mol) Ib werden in 250 ccm siedendem Wasser gelöst und bis zur alkalischen Reaktion mit  $2n$   $K_2CO_3$  versetzt. Der zu Beginn ausfallende farblose Niederschlag färbt sich am Ende der Zugabe leicht gelb.

<sup>5)</sup> D. JACK und G. SUTNO, D. A. S. 1113936 vom 21. 9. 61, C. 1962 I, 9519; D. JACK, J. Pharmacy Pharmacol. 11, Suppl. 108T [1959]; C. A. 54, 13094 [1960].



Tab. 1. Übersicht über die hergestellten 2-Amino-5-methyl-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumhalogenide Ia-f

1.3.4-Oxadiazolium-halogenid	R	X	eingesetztes $\alpha$ -Halogenketon	Reakt.-Dauer Min. d.Th.	Zers.-P. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten
2-Amino-5-methyl-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid (1a)	$C_6H_5$	Br	$\omega$ -Brom-acetophenon	60	241—242	$C_{11}H_{12}N_3O_2$ ]Br (298.2)	Ber. N 14.09 Gef. N 13.87
2-Amino-5-methyl-3- <i>p</i> -brom-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid (1b)	$C_6H_4 \cdot Br(p)$	Br	<i>p</i> - $\omega$ -Dibrom-acetophenon	20	268—269	$C_{11}H_{11}BrN_3O_2$ ]Br (377.1)	Ber. C 35.03 H 2.94 Gef. C 34.92 H 3.16 Ber. N 11.15 Gef. N 11.17
2-Amino-5-methyl-3- <i>p</i> -chlor-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid (1c)	$C_6H_4 \cdot Cl(p)$	Br	<i>p</i> -Chlor- $\omega$ -brom-acetophenon	20	269—270	$C_{11}H_{11}ClN_3O_2$ ]Br (332.6)	Ber. C 39.72 H 3.33 Gef. C 39.69 H 3.22 Ber. N 12.64 Gef. N 12.65
2-Amino-5-methyl-3- <i>p</i> -chlor-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumchlorid (1d)	$C_6H_4 \cdot Cl(p)$	Cl	<i>p</i> - $\omega$ -Dichlor-acetophenon	240	246—247	$C_{11}H_{11}ClN_3O_2$ ]Cl (288.1)	Ber. N 14.59 Gef. N 14.45
2-Amino-5-methyl-3- <i>p</i> -methyl-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumbromid (1e)	$C_6H_4 \cdot CH_3(p)$	Br	<i>p</i> -Methyl- $\omega$ -brom-acetophenon	60	260—261	$C_{12}H_{14}N_3O_2$ ]Br (312.2)	Ber. C 46.16 H 4.52 Gef. C 46.05 H 4.32 Ber. N 13.46 Gef. N 13.52
2-Amino-5-methyl-3- <i>p</i> -methyl-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumchlorid (1f)	$C_6H_4 \cdot CH_3(p)$	Cl	<i>p</i> -Methyl- $\omega$ -chlor-acetophenon	240	239—240	$C_{12}H_{14}N_3O_2$ ]Cl (267.7)	Ber. C 53.84 H 5.28 Gef. C 53.97 H 5.26 Ber. N 15.70 Gef. N 15.69

Die erhaltene Suspension wird zum Sieden erwärmt. Ausb. 2.9 g (quantitat.). Aus viel Wasser kommen farblose Stäbchen, die sich nach vorherigem Sintern bei 270–271° zersetzen.

$C_{11}H_{10}BrN_3O_2$  (296.1) Ber. C 44.61 H 3.41 N 14.19 Gef. C 44.21 H 3.42 N 14.30

*1-Acetamino-4-[p-chlor-phenyl]-imidazon-(-2) (Iic)*: 5.0 g (0.015 Mol) *Ic* in 250 ccm Wasser bringt man zum Sieden und fügt bei 80° 2n  $K_2CO_3$  hinzu. Ausb. 3.4 g (90% d. Th.). Die farblosen Nadeln beginnen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 261° zu sintern und zersetzen sich bei 271–272°.

Analog läßt sich *Iic* aus *Id* darstellen.

$C_{11}H_{10}ClN_3O_2$  (251.7) Ber. C 52.48 H 4.01 N 16.70 Gef. C 52.70 H 4.12 N 16.93

*1-Acetamino-4-[p-tolyl]-imidazon-(-2) (IId)*: Analog *Iic* erhält man aus 2.0 g (0.006 Mol) *Ie* nach 12stdg. Stehenlassen einen voluminösen Niederschlag. Ausb. 1.5 g (quantitat.). Aus Wasser kristallisieren farblose, verfilzte Nadeln, die nach vorherigem Sintern bei 244° schmelzen.

Die erhaltene Verbindung ist mit der nach der gleichen Vorschrift aus *If* dargestellten Substanz identisch.

$C_{12}H_{13}N_3O_2$  (231.3) Ber. N 18.17 Gef. N 17.90

*1-Amino-4-phenyl-imidazon-(-2) (IIIa)*: Zu 0.2 g (0.001 Mol) *Iia* gibt man 1.5 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure. Unter Selbsterwärmung erstarrt alles zu einem festen Brei. Durch vorsichtiges Erwärmen bis nahe 100° bringt man die Substanz in Lösung, läßt langsam abkühlen und fügt 3 ccm Wasser hinzu. Der erhaltene Niederschlag wird mit Wasser gewaschen. Ausb. 0.2 g (quantitat.). Aus Äthanol erhält man farblose Nadeln, die nach vorherigem Sintern bei 235° schmelzen. Die Substanz löst sich in heißem Wasser und Dioxan und ist schwerlöslich in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und Aceton.

$C_9H_9N_3O$  (175.2) Ber. C 61.72 H 5.17 N 23.98 Gef. C 61.90 H 4.95 N 24.18

*1-Amino-4-[p-brom-phenyl]-imidazon-(-2) (IIIb)*: Man löst 0.35 g (0.001 Mol) *Iib* in 5 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure, erwärmt bis zum Sieden, verdünnt mit 10 ccm Wasser und erhitzt nochmals kurz zum Sieden. Ausb. 0.25 g (82% d. Th.). Das mikrokrist., farblose Pulver (aus n-Propanol) schmilzt bei 270–271° (Zers.).

$C_9H_8BrN_3O$  (254.1) Ber. C 42.54 H 3.17 N 16.53 Gef. C 42.70 H 3.16 N 16.68

*1-Amino-4-[p-chlor-phenyl]-imidazon-(-2) (IIIc)*: 2.0 g (0.008 Mol) *Iic* versetzt man mit 10 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure, erwärmt bis zum Sieden und versetzt mit 25 ccm Wasser. Ausb. 1.7 g (quantitat.). Aus Äthanol in Gegenwart von Aktivkohle erhält man farblose, unregelmäßige Kristalle vom Schmp. 264–266°.

$C_9H_8ClN_3O$  (209.6) Ber. C 51.57 H 3.85 N 20.05 Gef. C 51.43 H 4.11 N 19.89

*1-Amino-4-[p-tolyl]-imidazon-(-2) (IIId)*: 0.5 g (0.002 Mol) *IId* werden in 3 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure bis zum Sieden erwärmt. Analog zu *IIIc* erhält man 0.4 g (quantitat.). Aus Äthanol kristallisieren schwach gelbe Lanzetten, die bei 224° sintern und bei 230° schmelzen.

$C_{10}H_{11}N_3O$  (189.2) Ber. N 22.21 Gef. N 22.28

*4-Phenyl-imidazon-(-2) (IV)*: a) 1.0 g (0.0057 Mol) *IIIa* werden in 50 ccm 2n HCl und 30 ccm Äthanol in der Wärme gelöst, vorsichtig auf 0° abgekühlt, um ein Auskristallisieren zu vermeiden, dann tropfenweise eine Lösung von 0.5 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser zugegeben. Dabei resultiert ein Niederschlag, der nach Umkristallisieren aus Eisessig oder Äthanol nach Misch-Schmp. (300° Zers.) und IR-Spektrum mit *4-Phenyl-imidazon-(-2)*<sup>3)</sup> identisch ist. Ausb. 0.5 g (55% d. Th.).

b) 0.5 g (0.0029 Mol) *IIIa* erhitzt man in 5 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* 15 Min. zum Sieden. Man kühlt ab und verdünnt mit Wasser. Ausb. 0.25 g (54% d. Th.). Das IR-Spektrum stimmt mit dem der nach a) erhaltenen Substanz überein.

*1-Diacetylamino-3-acetyl-4-phenyl-imidazol-(2)* (*V*): a) 0.25 g (0.0014 Mol) *IIIa*, in Pyridin gelöst, erhitzt man nach Zugabe von *Acetanhydrid* 10 Min. zum Sieden und verdünnt mit Wasser. Ausb. 0.3 g (71% d. Th.). Farblose Nadeln aus Wasser vom Schmp. 149°.

$C_{15}H_{15}N_3O_4$  (301.3) Ber. C 59.79 H 5.02 N 13.95 Gef. C 59.92 H 5.20 N 13.79

b) Analog a) erhält man die gleiche Substanz aus *IIa*. Der Misch-Schmp. ist ohne Depression, die IR-Spektren stimmen überein.

*1-[p-Nitro-benzalamino]-4-phenyl-imidazol-(2)* (*VIa*): a) 0.7 g (0.003 Mol) *IIa* und 0.5 g (0.003 Mol) *p-Nitro-benzaldehyd* erhitzt man in 10 ccm 50-proz. Äthanol unter Zugabe von 5 ccm konz. Salzsäure 30 Min. zum Sieden. Bereits nach dem Zusammengeben der Komponenten entsteht unter Selbsterwärmung ein roter Niederschlag. Ausb. 0.9 g (97% d. Th.). Die Substanz ist wenig löslich in Äthanol, kaum löslich in Wasser oder Äther. Die tiefroten Nadeln (aus Pyridin) schmelzen bei 277–278°.

$C_{16}H_{12}N_4O_3$  (308.3) Ber. C 62.33 H 3.93 N 18.17 Gef. C 62.19 H 4.10 N 18.15

b) Aus *IIIa* und *p-Nitro-benzaldehyd* in Gegenwart von Essigsäure in quantitat. Ausb. Die Identität mit der nach a) erhaltenen Verbindung wurde durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum bewiesen.

c) *V* und *p-Nitro-benzaldehyd* ergeben analog a) nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum *VIa* in quantitat. Ausb.

*1-[p-Nitro-benzalamino]-4-[p-brom-phenyl]-imidazol-(2)* (*VIb*): 0.7 g (0.0025 Mol) *IIb* werden mit 0.4 g (0.0025 Mol) *p-Nitro-benzaldehyd* in 10 ccm 50-proz. Äthanol und 3 ccm konz. Salzsäure 15 Min. zum Sieden erhitzt, wobei eine rote Fällung eintritt. Ausb. 0.9 g (93% d. Th.). Man kristallisiert aus Pyridin um und wäscht mit Äther, Schmp. 287–288°.

$C_{16}H_{11}BrN_4O_3$  (387.2) Ber. C 49.63 H 2.87 N 14.47 Gef. C 49.45 H 3.13 N 14.52

*1-[p-Nitro-benzalamino]-4-[p-chlor-phenyl]-imidazol-(2)* (*VIc*): Analog zu *VIb* erhält man aus 0.25 g (0.001 Mol) *IIc* und 0.15 g (0.001 Mol) *p-Nitro-benzaldehyd* 0.3 g Substanz (88% d. Th.). Aus Pyridin rote Nadeln, Schmp. 287° (Zers.).

$C_{16}H_{11}ClN_4O_3$  (342.8) Ber. N 16.35 Gef. N 16.45

*1-[p-Nitro-benzalamino]-4-[p-tolyl]-imidazol-(2)* (*VI d*): Aus 0.5 g (0.002 Mol) *II d* und 0.3 g (0.002 Mol) *p-Nitro-benzaldehyd* erhält man analog zu *VI b* in 20 ccm Äthanol nach 30 Min. 0.4 g (63% d. Th.). Aus Pyridin rote Nadeln, Schmp. 265–266°.

$C_{17}H_{14}N_4O_3$  (322.3) Ber. N 17.38 Gef. N 17.33

*N-Phenyl-N'-[4-phenyl-imidazol-(2)-yl-(1)]-thioharnstoff* (*VII*): 0.5 g (0.003 Mol) *IIIa* erhitzt man mit 0.4 g (0.003 Mol) *Phenylsenfö*l in 15 ccm Äthanol 1.5 Stdn. zum Sieden. Nach 45 Min. scheidet sich eine farblose Substanz ab. Ausb. 0.6 g (65% d. Th.). Aus viel Äthanol kristallisieren Nadeln, Schmp. 203–204°.

$C_{16}H_{14}N_4OS$  (310.4) Ber. N 18.05 Gef. N 17.97