

Hans Beyer, Annemarie Hetzheim, Horst Honeck, Dchi-ling Ling und Theodor Pyl

Über Reaktionen von α -Halogen-ketoverbindungen mit dem Guanidin-System, I

Synthesen neuer Imidazol-Derivate

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 22. März 1968)

Aromatische α -Halogen-ketone reagieren mit Benzaldehyd- oder Acetophenon-guanylhydrazon in äthanolischer Lösung zu den Imidazol-Derivaten **1a**—**j**. Durch Hydrazinhydrat werden **1a**—**e** bzw. **1f**—**j** zu den 1,2-Diamino-imidazolen **3a**—**e** gespalten, dagegen mit methanolischer Salzsäure nur **1f**—**j**. — Beim Einsatz von ω -Brom-acetophenonen entstehen in einigen Fällen außer **1** als Nebenprodukte die betreffenden 2,2'-Azo-imidazole **5a**—**c**, die andererseits auch aus **1a**, **f** bzw. **i** durch Oxydation mit aktivem Mangandioxid zugänglich sind. — Nimmt man die analoge Umsetzung mit 4-Alkyl-guanylhydrazonen (**7**) vor, so erhält man die dem Typ **1** entsprechenden Imidazol-Derivate **8**.

Aus ω -Brom-acetophenon und Benzamidin¹⁾ entsteht 2,4(5)-Diphenyl-imidazol. Auf dem gleichen Wege haben später andere Autoren²⁾ ähnliche Imidazol-Derivate dargestellt. Demgegenüber erhält man aus α -Halogen-ketonen und Guanidin keine 2-Amino-imidazole^{3,4)}, da unter dem Einfluß der starken Base aus den Halogen-ketonen sofort Halogenwasserstoff abgespalten wird. Lediglich mit Anilino-guanidin⁴⁾, Thiazolyl-(2)-guanidinen⁵⁾ sowie mit Di- bzw. Triphenyl-guanidin⁶⁾ reagieren α -Halogen-ketone zu Imidazolen. Aminoguanidin bildet mit α -Halogen-ketonen im sauren Medium nur die entsprechenden Guanylhydrazone^{7,8)}. Wird jedoch die Hydrazingruppierung des Aminoguanidins durch Hydrazonbildung blockiert, so entstehen mit aromatischen α -Halogen-ketonen wieder Imidazol-Derivate.

1) F. Kunckell, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 637 (1901).

2) N. P. Buu-Hoi und J. Lecocq, Bull. Soc. chim. France **1946**, 139; J. W. Cornforth und H. T. Huang, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1960; R. M. Dodson, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2753 (1948); B. Krieg, L. Brandt, B. Carl und G. Manecke, Chem. Ber. **100**, 4042 (1967).

3) R. Burtles und F. L. Pyman, J. chem. Soc. [London] **127**, 2012 (1925).

4) Th. Pyl, H. Lahmer und H. Beyer, Chem. Ber. **94**, 3217 (1961).

5) H. Beyer et al., Unveröffentl. Versuche.

6) S. I. Burmistrov und Ju. W. Suchorutschkin, J. org. Chem. (russ.) **1**, 185 (1965), C. A. **62**, 14657 (1965).

7) J. Thiele und E. Dralle, Liebigs Ann. Chem. **302**, 275 (1898).

8) H. Beyer und Th. Pyl, Chem. Ber. **89**, 2556 (1956).

Die Umsetzung von 1 Mol des aromatischen α -Halogen-ketons, wie ω -Chlor-, ω -Chlor-4-brom-, 4- ω -Dibrom-, 4- ω -Dichlor- und ω -Chlor-4-methyl-acetophenon sowie Desylchlorid und Desylbromid mit 2 Mol Benzaldehyd-guanylhydrazon⁹⁾ oder Acetophenon-guanylhydrazon führt in siedendem Äthanol zu den gelben 2-Amino-1-arylidenamino-imidazolen **1a–j**, wobei 1 Mol Hydrazon die freiwerdende Halogenwasserstoffsäure bindet. Aus Desylchlorid entsteht in äthanolischer Lösung mit Acetophenon-guanylhydrazon dabei nur das Acetophenon-2-desyl-guanylhydrazon, das andererseits auch aus Benzoin und Acetophenon-guanylhydrazon darstellbar ist. Erst beim Erhitzen von Acetophenon-guanylhydrazon und Desylchlorid in Amylalkohol entsteht **1j** in geringer Menge. Setzt man bei dieser Reaktion Desylbromid ein, so erfolgt schon in siedendem Äthanol Bildung von **1j** in ca. 40proz. Ausbeute.

Anfangs nahmen wir an, daß in **1a–j** Imidazolyl-(2)-hydrazone (**A**)⁹⁾ vorliegen, jedoch gelang es uns neuerdings, die gleichen Verbindungen auf einem anderen Wege darzustellen. Es zeigte sich, daß die durch Ringumwandlung von 2-Amino-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazolium-halogeniden mit Ammoniak erhaltenen 1.2-Diamino-4-aryl-imidazole mit Benzaldehyd 2-Amino-1-benzylidenamino-4-aryl-imidazole ergeben¹⁰⁾, die mit **1a–d** identisch sind.

Während bei der Acetylierung von 2-Amino-imidazolen bisher nur Monoacetyl-Derivate¹¹⁾ erhalten wurden, bilden **1a, c, h** beim Erhitzen mit Acetanhydrid Diacetyl-Verbindungen, denen wir auf Grund der hohen Carbonylfrequenz von 1720–1755/cm die Konstitution **2a–c** zuschreiben. Eine hydrolytische Spaltung der Schiffschen Basen mit methanolischer Salzsäure gelang nur bei den α -Methyl-benzylidenamino-Derivaten, und zwar erhält man aus **1f–j** die 1.2-Diamino-imidazole **3a–e**. Demgegenüber lassen sich die Benzylidenamino-Derivate **1a–e** durch Erwärmen mit 98proz. Hydrazinhydrat in Diäthylenglykol auf 160–170° sehr glatt spalten. Desgleichen gehen auch **1f–j** mit Hydrazinhydrat in **3a–e** über. **3a–d** sind mit den aus 2-Amino-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazolium-Salzen und Ammoniak nach anschließender Hydrolyse erhaltenen 1.2-Diamino-imidazolen identisch¹⁰⁾.

Der Versuch, die 2-Amino-Gruppe in **1a, f** auch mit Aldehyden oder Ketonen zu kondensieren, gelang bei der bekannten geringen Reaktivität der 2-Amino-Gruppe in Imidazolen^{10,11)} nur mit Salicylaldehyd unter Bildung von **4a, b**. Die reduktive Spaltung von **1a, d, e** mit Zink und Eisessig führte zu 2-Amino-4(5)-phenyl-, 2-Amino-4(5)-[*p*-brom-phenyl]- bzw. 2-Amino-4.5-diphenyl-imidazol und Benzylamin⁹⁾.

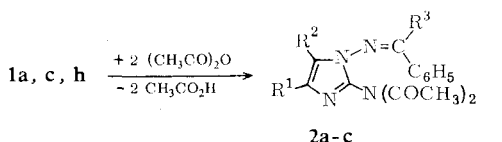
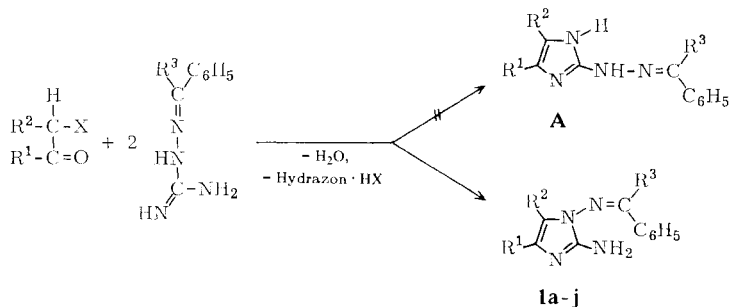
Bei der Umsetzung von α -Chlor-ketonen mit Guanylhydrazonen entstehen in Äthanol gelbbraune Lösungen, aus denen die Imidazol-Derivate vom Typ **1** auskristallisieren. Dagegen erhält man bei der Reaktion von ω -Brom-acetophenon mit Benzaldehyd-guanylhydrazon sowie ω -Brom-acetophenon und 4- ω -Dibrom-acetophenon mit Acetophenon-guanylhydrazon dunkelrote Lösungen, aus denen sich **1a, f, i** nur in relativ geringer Ausbeute isolieren lassen. Bei der chromatographi-

⁹⁾ Vgl. dazu *Th. Pyl, S. Melde und H. Beyer, Liebigs Ann. Chem.* **663**, 108 (1963).

¹⁰⁾ *A. Hetzheim, O. Peters und H. Beyer, Chem. Ber.* **100**, 3418 (1967).

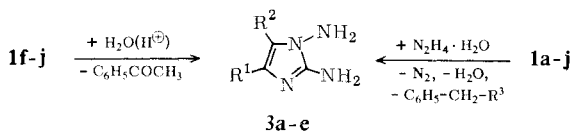
¹¹⁾ *R. G. Fargher und F. L. Pyman, J. chem. Soc. [London]* **115**, 217 (1919).

schen Trennung dieser Ansätze erhält man daneben in einer Ausbeute von 2–8% rote Substanzen (**5a–c**), die nach den Analysendaten und dem Molekulargewicht formal durch dehydrierende Verknüpfung aus **1a, f, i** entstanden sein müssen. Eine bessere Kristallisationsfähigkeit zeigen **5a–c**, wenn man während der Reaktion Sauerstoff einleitet. Obwohl auch hier die Ausbeute jeweils nicht wesentlich höher liegt, erübrigt sich dann die chromatographische Reinigung.

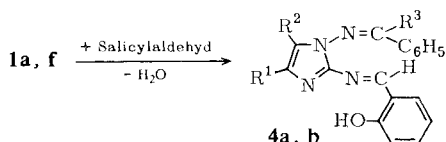


	R ¹	R ²	R ³
2a	C ₆ H ₅	H	H
b	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	H	H
c	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	H	CH ₃

	R ¹	R ²	R ³
1a	C ₆ H ₅	H	H
b	C ₆ H ₄ -CH ₃ -(<i>p</i>)	H	H
c	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	H	H
d	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	H	H
e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H
f	C ₆ H ₅	H	CH ₃
g	C ₆ H ₄ -CH ₃ -(<i>p</i>)	H	CH ₃
h	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	H	CH ₃
i	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	H	CH ₃
j	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃



	R ¹	R ²
3a	C ₆ H ₅	H
b	C ₆ H ₄ -CH ₃ -(<i>p</i>)	H
c	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	H
d	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	H
e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅



	R ¹	R ²	R ³
4a	C ₆ H ₅	H	H
b	C ₆ H ₅	H	CH ₃

Die von uns angenommene Struktur von **5a–c** als 2,2'-Azoimidazole wurde zunächst dadurch gestützt, daß sie auch aus **1a, f, i** durch Oxydation mit aktivem

Mangandioxid¹²⁾ erhalten werden. Nach dem gleichen Verfahren sind aus **1d**, **e** die 2,2'-Azo-imidazole **5d**, **e** zugänglich. Andere Oxydationsmittel, wie Hypochlorit, Kaliumhexacyanoferrat(III) oder Eisen(III)-chlorid bewirken keine Oxydation. Ein weiterer Beweis für die Azostruktur ist die reduktive Spaltung mit Hydrazinhydrat in Diäthylenglykol bei 160–170°, z. B. erhält man aus **5a**–**c** das 1,2-Diamino-4-phenyl- bzw. 1,2-Diamino-4-[*p*-brom-phenyl]-imidazol (**3a**, **d**). Eine Reduktion im sauren Medium mit Zink in Eisessig oder Zinn(II)-chlorid in Salzsäure führte am Beispiel **5b** nicht zum Erfolg. Bereits *Fargher* und *Pyman*¹¹⁾ beobachteten bei der Reduktion des 2-Benzolazo-4-methyl-imidazols im sauren Medium eine Reihe von Nebenreaktionen. Offenbar treten auch bei der Reduktion von **5b** benzidin- bzw. semidinartige Umlagerungen und Ringspaltungen auf. Ist dagegen die 5-Stellung besetzt, so ist die Reduktion auch im sauren Medium möglich, z. B. erhält man aus **5e** mit Zink und Eisessig in Gegenwart von Acetanhydrid das 2-Acetamino-4,5-diphenyl-imidazol (**6**), wobei gleichzeitig die 1-Benzylidenamino-Gruppe als Benzylamin abgespalten wird⁹⁾.

Die katalytische Hydrierung der Azoverbindungen vom Typ **5** führte mit Raney-Nickel oder Palladium/ bzw. Platin/Tierkohle zu farblosen Dihydro-Derivaten, die sich jedoch in Substanz nicht isolieren lassen, da sie bei Luftzutritt sofort wieder zu den roten 2,2'-Azo-imidazolen oxydiert werden. Die gleiche Erscheinung beobachtete *Kreutzberger*¹³⁾ an in 1-Stellung unsubstituierten 2,2'-Hydrazo-imidazolen, jedoch gelang hier die katalytische Spaltung zum 2-Amino-imidazol-Derivat.

Die überraschende Bildung der 2,2'-Azo-imidazole **5a**–**c** läßt sich z. Zt. noch nicht befriedigend erklären, da selbst die als Ausgangssubstanz benutzten α -Brom-ketone nicht einheitlich reagieren. Während z. B. 4- ω -Dibrom-acetophenon mit Acetophenon-guanylhydrazon als Nebenprodukt **5c** liefert, tritt mit Benzaldehyd-guanylhydrazon keine Rotfärbung auf. Desgleichen ergibt Desylbromid keine roten Verbindungen. Setzt man anstelle von ω -Brom- das ω -Jod-acetophenon mit Acetophenon-guanylhydrazon um, so fällt **5b** schon aus der heißen Lösung kristallin aus. Demnach beeinflusst offenbar das jeweilige Halogen (Brom, Jod) die Bildung der 2,2'-Azo-imidazole. Eine direkte oxydative Verknüpfung der 2-Amino-Gruppe in **1a**, **f**, **i** ist jedoch weniger wahrscheinlich, da z. B. **1f** in Dimethylsulfoxid/tert.-Butylalkohol bei Gegenwart von Kalium-tert.-butylat¹⁴⁾ oder der Natriumverbindung in flüssigem Ammoniak¹⁵⁾ keine Autoxydation erleidet.

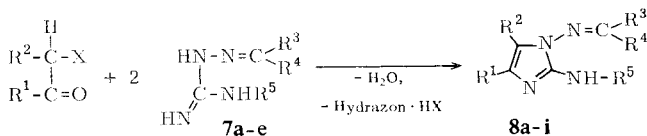
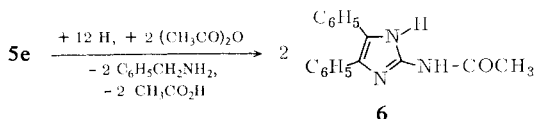
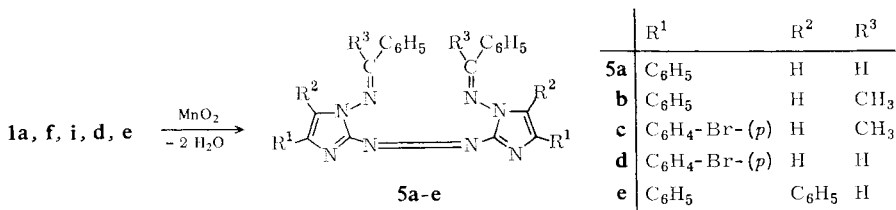
Entsprechend den Guanylhydrazonen setzten sich auch 4-Alkyl-guanylhydrazone mit aromatischen α -Halogen-ketonen zu 2-Alkylamino-1-arylidenamino-imidazolen (**8a**–**i**) um. Die hierfür eingesetzten 4-Alkyl-guanylhydrazone **7a**–**e** wurden durch Kondensation von 4-Alkyl-aminoguanidin-hydrobromiden mit Benzaldehyd, *p*-Nitro-benzaldehyd bzw. *p*-Brom-acetophenon dargestellt. Die Umsetzung erfolgt in äthanolischer Lösung z. T. schon als exotherme Reaktion und ist meist nach kurzem

12) E. F. Pratt und T. P. McGovern, J. org. Chemistry **29**, 1540 (1964).

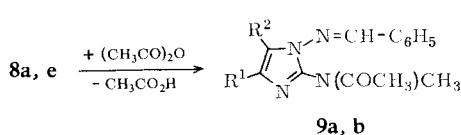
13) A. Kreutzberger, J. org. Chemistry **27**, 886 (1962).

14) G. A. Russell, E. G. Janzen, H.-D. Becker und F. J. Smentowski, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2652 (1962); L. Horner und J. Dehnert, Chem. Ber. **96**, 786 (1963).

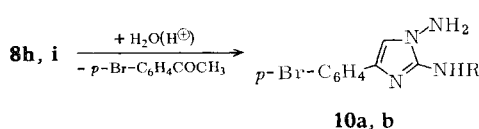
15) A. F. Poscharskij, E. A. Swesdina und A. N. Simonow, J. org. Chem. (russ.) **2**, 1900 (1966), C. A. **66**, 55437 (1967); Tetrahedron Letters [London] **1967**, 2219.



	R ³	R ⁴	R ⁵		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
7a	H	C ₆ H ₅	CH ₃	8a	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃
b	H	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(<i>p</i>)	CH ₃	b	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	H	H	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(<i>p</i>)	CH ₃
c	H	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(<i>p</i>)	C ₂ H ₅	c	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃
d	CH ₃	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	CH ₃	d	C ₆ H ₄ -CH ₃ -(<i>p</i>)	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃
e	CH ₃	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	C ₂ H ₅	e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	CH ₃
				f	C ₆ H ₅	H	H	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(<i>p</i>)	C ₂ H ₅
				g	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	H	H	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(<i>p</i>)	C ₂ H ₅
				h	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	H	CH ₃	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	CH ₃
				i	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	H	CH ₃	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	C ₂ H ₅



	R ¹	R ²
9a	C ₆ H ₄ -Br-(<i>p</i>)	H
b	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅



	R
10a	CH ₃
b	C ₂ H ₅

Erhitzen beendet. Die erhaltenen 2-Alkylamino-1-arylideneamino-imidazole **8a–i** sind in ihrer Konstitution gesichert, da **8a, b, g** mit den aus Benzaldehyd bzw. *p*-Nitrobenzaldehyd und 1-Amino-2-alkylamino-imidazolen erhaltenen Imidazol-Derivaten⁽¹⁰⁾ identisch sind. In Übereinstimmung mit ihrer Struktur bilden sich bei dieser Umsetzung neben **8a–i** keine 2,2'-Azo-imidazole.

In ihrer Reaktivität schließen sich **8a–i** weitgehend den 2-Amino-1-arylidenaminoimidazolen **1a–j** an. So ergeben **8a, e** bei der Acetylierung erwartungsgemäß die Monoacetyl-Verbindungen **9a, b**, und die hydrolytische Abspaltung von *p*-Bromacetophenon aus **8h, i** in saurem Medium führt zu den 1-Amino-2-alkylaminoimidazolen **10a, b**, die bereits auf anderem Wege dargestellt wurden¹⁰⁾.

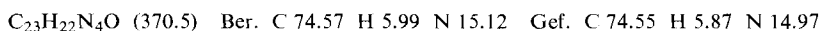
Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Privatdozent Dr. G. Snatzke und Herrn Dr. H.-W. Fehlhaber, Bonn, sowie Herrn Prof. Dr. K. Hafner und Herrn Dr. N. Neuner-Jehle, Darmstadt.

Beschreibung der Versuche*)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 1a–j (s. Tab. 1): 10 mMol des α -Halogen-ketons werden mit 20 mMol des betreffenden Guanylhydrazons in 10 ccm Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Der in der Kälte ausfallende Niederschlag wird durch Waschen mit siedendem Wasser vom Guanylhydrazon-hydrohalogenid befreit.

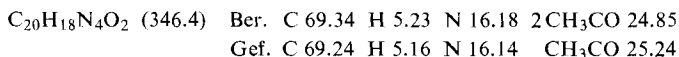
Acetophenon-2-desyl-guanylhydrazon

a) 2.3 g (10 mMol) Desylchlorid und 3.5 g (20 mMol) Acetophenon-guanylhydrazon werden in 15 ccm Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. In der Kälte fällt ein gelber Niederschlag aus: 0.6 g (16%). Aus Äthanol gelbe Tafeln, Schmp. 213–215° (Zers.).



b) 2.1 g (10 mMol) Benzoin und 1.8 g (10 mMol) Acetophenon-guanylhydrazon werden in 20 ccm n-Butanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Auf Zugabe von Aceton fällt ein gelber Niederschlag aus: 0.8 g (22%); aus Äthanol gelbe Tafeln, Schmp. und Misch-Schmp. 213 bis 215° (Zers.).

2-Diacetylamino-1-benzylidenamino-4-phenyl-imidazol (**2a**)⁹⁾: 1.3 g (5 mMol) **1a** werden in 5 ccm Acetanhydrid $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen 1.5 g (88%) Substanz aus. Aus Benzol farblose Nadeln, Schmp. 206°, ν_{CO} (KBr) 1720, 1740/cm.



2-Diacetylamino-1-benzylidenamino-4-[*p*-chlor-phenyl]-imidazol (**2b**): Aus 1.5 g (5 mMol) **1c** werden analog 1.8 g (94%) **2b** erhalten. Aus Äthanol farblose Prismen, Schmp. 216–217°, ν_{CO} (KBr) 1750/cm.



2-Diacetylamino-1-[α -methyl-benzylidenamino]-4-[*p*-chlor-phenyl]-imidazol (**2c**): Aus 1.6 g (5 mMol) **1h** werden analog 2 g (quantitativ) **2c** erhalten. Aus verd. Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 158–159°, ν_{CO} (KBr) 1755/cm.



Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 3a–e

 (s. Tab. 2).

Methode A: 10 mMol **1f–j** werden mit 10 ccm methanol. Salzsäure (Methanol: konz. Salzsäure = 3:1) 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Lösung wird mit Ammoniak neutralisiert.

Methode B: 10 mMol **1a–j** werden in 10 ccm Diäthylenglykol mit 2 ccm 98proz. Hydrazinhydrat 2 Stdn. auf 160–170° (Badtemperatur) erhitzt und **3a–e** mit Wasser gefällt.

*) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Tab. I. Aus α -Halogen-ketonen und Guanylhydrazonen erhaltene Imidazole **1a**—**j**

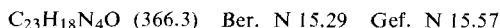
Nr.	-imidazol	Ausgangsstoffe: Benzaldehyd-guanylhydrazon und	Reaktions- dauer (Stdn.)	% Ausb.	Schmp. (umkristallisiert aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	Analyse C H N
1a	2-Amino-1-benzylidenamino-4-phenyl-	ω -Chlor-acetophenon	1 1/2	78	213° (Zers.) ^{a)} (Dioxan/Wasser, 2:1)	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ (262.3)	73.26 5.38 21.36 73.52 5.42 21.34	— — 20.28
1b	2-Amino-1-benzylidenamino-4-[<i>p</i> -tolyl]-	ω -Chlor-4-methyl-acetophenon	3/4	75	219—220° (Zers.) ^{a)} (Äthanol)	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ (276.4)	— — 20.40	— — 20.40
1c	2-Amino-1-benzylidenamino-4-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-	4, ω -Dichlor-acetophenon	1	60	235—236° (Zers.) ^{a)} (verd. Dioxan)	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄ (296.8)	64.76 4.42 18.88 64.67 4.53 19.09	56.32 3.84 16.42
1d	2-Amino-1-benzylidenamino-4-[<i>p</i> -brom-phenyl]-	4, ω -Dibrom-acetophenon	1 1/2	79	238—239° (Zers.) ^{a)} (Dioxan)	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₄ (341.2)	56.25 3.69 16.20	78.08 5.36 16.56
1e	2-Amino-1-benzylidenamino-4,5-diphenyl-	Desylechlorid	2	60	203° ^{b)} (Dioxan/Äthanol, 2:1)	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ (338.4)	78.35 5.29 16.42	— — —
		Acetophenon-guanylhydrazon und						
1f	2-Amino-1-[α -methyl-benzyliden-amino]-4-phenyl-	ω -Chlor-acetophenon	1	40	174° (Benzol)	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ (276.4)	73.89 5.84 20.28 73.79 5.68 20.20	— — 19.30
1g	2-Amino-1-[α -methyl-benzyliden-amino]-4-[<i>p</i> -tolyl]-	ω -Chlor-4-methyl-acetophenon	1	24	186—187° (Aceton)	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ (290.4)	— — 19.37	— — 19.37
1h	2-Amino-1-[α -methyl-benzyliden-amino]-4-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-	4, ω -Dichlor-acetophenon	1	24	189—190° (Zers.) (verd. Dioxan)	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ (310.8)	65.70 4.86 18.03	65.77 4.92 18.02
1i	2-Amino-1-[α -methyl-benzyliden-amino]-4-[<i>p</i> -brom-phenyl]-	ω -Chlor-4-brom-acetophenon	1	23	196° (Zers.) (Aceton)	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₄ (355.3)	57.48 4.26 15.77 57.54 3.99 15.97	78.38 5.72 15.90
1j	2-Amino-1-[α -methyl-benzyliden-amino]-4,5-diphenyl-	Desylbromid ^{b)}	2	44	221—222° (Aceton)	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ (352.4)	78.39 5.72 16.09	— — —

a) Ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit der auf anderem Wege erhaltenen Substanz¹⁰⁾ identisch.

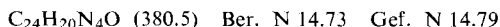
b) Das Äthanol wird abdestilliert. Auf Zusatz von Aceton erhält man Kristalle, die mit heißem Wasser-gewaschen werden.

Bei der Reduktion von **1f** wurde Äthylbenzol nachgewiesen: Die ätherischen Auszüge der Mutterlauge geben bei der Oxydation mit sodaalkalischer KMnO_4 -Lösung 0.2 g (17%) *Benzoesäure*, Schmp. 122°.

1-Benzylidenamino-2-salicylidenamino-4-phenyl-imidazol (4a): 1.3 g (5 mMol) **1a** werden mit 0.7 g (6 mMol) *Salicylaldehyd* in 5 ccm Äthanol 1 Stde. erhitzt. In der Kälte fällt ein gelber Niederschlag aus: 1.3 g (88%), aus Aceton gelbe Stäbchen, Schmp. 195–196°.

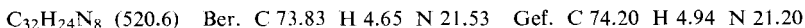


1-[\alpha-Methyl-benzylidenamino]-2-salicylidenamino-4-phenyl-imidazol (4b): Aus **1f** analog zu **4a**, Ausb. 81%, aus Aceton gelbe Stäbchen, Schmp. 145°.



2,2'-Azo-[1-benzylidenamino-4-phenyl-imidazol] (5a)

a) 4.0 g (20 mMol) *\omega*-Brom-acetophenon und 6.6 g (40 mMol) *Benzaldehyd-guanylhydrazon* werden in 20 ccm Äthanol $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der in der Kälte ausfallende Niederschlag wird in wenig siedendem Chloroform gelöst. Beim Erkalten scheiden sich zunächst 1.8 g **1a** aus. Die Lösung wird an Al_2O_3 mit Benzol/Chloroform (3 : 2) chromatographiert. Man gewinnt 0.1 g (2%) **5a**, das aus Acetanhydrid in roten Nadeln kristallisiert, Schmp. 218–220° (Zers.), λ_{max} (in Chloroform) 515 nm ($\log \epsilon = 4.24$).



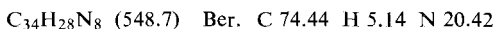
Aus der Säule werden noch 0.5 g **1a** gewonnen. Gesamtausb. an **1a**: 2.3 g (44%), Schmp. 213° (Zers.) (aus Dioxan/Wasser, 2:1).

b) 19.8 g (0.1 Mol) *\omega*-Brom-acetophenon und 32.8 g (0.2 Mol) *Benzaldehyd-guanylhydrazon* werden in 100 ccm Äthanol unter Einleiten von *Sauerstoff* 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man saugt heiß ab und isoliert 1.6 g (6%) einer roten Substanz, die aus Acetanhydrid rote Nadeln vom Schmp. 218–220° (Zers.) bildet. Nach längerem Stehenlassen bei 0° fällt aus der Mutterlauge ein Niederschlag aus, der mit heißem Wasser gewaschen wird: 7.8 g (33%) **1a**, Schmp. 213° (Zers.) (aus Dioxan/Wasser, 2:1).

c) 2.6 g (10 mMol) **1a** werden mit 7 g *aktivem Mangandioxid*¹²⁾ in 50 ccm wasserfreiem Benzol unter Verwendung eines Wasserabscheiders 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Aus der heiß abgesaugten Lösung scheiden sich 0.45 g ab. Der MnO_2 -Rückstand wird mit siedendem Acetanhydrid extrahiert: 0.15 g. Gesamtausb. 0.6 g (23%) **5a**. Aus Acetanhydrid rote Nadeln, Schmp. 218–220° (Zers.), die nach Misch-Schmp. sowie IR- und UV-Spektrum mit der nach a) und b) erhaltenen Verbindung identisch sind.

2,2'-Azo-[1-(\alpha-methyl-benzylidenamino)-4-phenyl-imidazol] (5b)

a) 4.0 g (20 mMol) *\omega*-Brom-acetophenon werden mit 7.0 g (40 mMol) *Acetophenon-guanylhydrazon* in 20 ccm Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit siedendem Chloroform extrahiert. Nach Erkalten saugt man das ungelöste Acetophenon-guanylhydrazon-hydrobromid ab und chromatographiert die Lösung an Al_2O_3 mit Benzol/Chloroform (2:1). Hierbei lassen sich 0.4 g (7%) **5b** isolieren, das aus Acetanhydrid rote Nadeln vom Schmp. 242° (Zers.) bildet. λ_{max} (in Chloroform) 521 nm ($\log \epsilon = 4.17$).



Nach Abtrennung von **5b** wird die Säule mit Äthanol eluiert und die Lösung stark eingengt: 0.9 g (17%) **1f**, Schmp. 174° (aus Benzol).

Tab. 2. Aus **1a**–**j** erhaltene 1,2-Diamino-imidazole **3a**–**e**

Nr.	1,2-Diamino-	Ausgangs-	Methode	% Ausb.	Schmp. (umkristallisiert aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. C Gef.	Analys H N	
3a	-4-phenyl-imidazol	1a	B	88	242–243° (Zers.) ^{a)} (Äthanol)	C ₉ H ₁₀ N ₄ (174.2)	62.05 62.07	5.79 5.93	32.16 32.33
		1f	A	87					
		1f	B	83					
3b	-4-[<i>p</i> -tolyl]-imidazol	1b	B	84	258–259° (Zers.) ^{a)} (Methanol)	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ (188.2)	63.81 63.85	6.42 6.24	29.77 29.81
		1g	A	82					
		1g	B	100					
3c	-4-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-imidazol	1c	B	80	223–225° (Zers.) ^{a)} (Methanol)	C ₉ H ₉ ClN ₄ (208.7)	—	—	26.85 27.01
		1h	A	90					
		1h	B	100					
3d	-4-[<i>p</i> -brom-phenyl]-imidazol	1d	B	96	240–242° ^{a)} (verd. Methanol)	C ₉ H ₉ BrN ₄ (253.1)	—	—	22.14 22.11
		1i	A	82					
		1i	B	100					
3e	-4,5-diphenyl-imidazol	1e	B	96	227–228° (Methanol)	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ (250.3)	71.98 71.68	5.64 5.94	22.38 22.29
		1j	A	84					
		1j	B	80					

^{a)} Ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit authent. Material¹⁰⁾ identisch.

b) 8.0 g (40 mMol) *o*-Brom-acetophenon werden mit 14.1 g (80 mMol) *Acetophenon-guanylhydrazon* in 40 ccm Äthanol unter Einleiten von *Sauerstoff* $3\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man saugt heiß ab und isoliert 0.7 g einer roten Substanz. In der Kälte scheidet sich erneut ein Niederschlag ab, der mit siedendem Wasser gewaschen und mit 50 ccm siedendem Äthanol ausgekocht wird. Als Rückstand verbleiben 0.2 g. Gesamtausb. 0.9 g (8%) **5b**. Aus Acetanhydrid rote Nadeln, Schmp. 242° (Zers.).

Aus dem äthanolischen Auszug gewinnt man noch 2.4 g (21%) **1f**, Schmp. 174° (aus Benzol).

c) 2.5 g (10 mMol) *o*-Jod-acetophenon werden mit 3.6 g (20 mMol) *Acetophenon-guanylhydrazon* in 20 ccm Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man saugt ab und isoliert 0.3 g (11%) **5b**, aus Acetanhydrid rote Nadeln, Schmp. 242° (Zers.).

d) 5.5 g (20 mMol) **1f** werden in 200 ccm wasserfreiem Benzol mit 14 g *aktivem Mangandioxid* 6 Stdn. unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluß erhitzt. Die heiß abgesaugte Lösung wird stark eingengt und an Al_2O_3 mit Benzol/Chloroform (2:1) chromatographiert: 0.3 g (5%) **5b**, aus Acetanhydrid rote Nadeln, Schmp. 242° (Zers.), die nach Misch-Schmp. sowie IR- und UV-Spektrum mit der unter a), b) und c) erhaltenen Verbindung identisch sind.

*2.2'-Azo-[1-(α -methyl-benzylidenamino)-4-(*p*-brom-phenyl)-imidazol] (5c)*

a) 5.5 g (20 mMol) *4, ω -Dibrom-acetophenon* werden mit 7.0 g (40 mMol) *Acetophenon-guanylhydrazon* in 20 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, das Äthanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Benzol/Chloroform (2:1) aufgenommen und an Al_2O_3 mit Benzol/Chloroform (2:1) chromatographiert. Es werden 0.6 g (8%) **5c** isoliert, aus Dimethylformamid rotviolette Nadeln, Schmp. 266–268° (Zers.), λ_{max} (in Chloroform) 529 nm (log $\epsilon = 4.23$).

$C_{34}H_{26}Br_2N_8$ (706.5) Ber. C 57.80 H 3.71 N 15.86 Gef. C 58.19 H 3.82 N 15.58

Nach Abtrennen von **5c** wird die Säule mit Äthanol eluiert, die Lösung mit Aktivkohle erhitzt und eingengt: 0.8 g (11%) **1i**, Schmp. 196° (Zers.) (aus Aceton).

b) 22.2 g (80 mMol) *4, ω -Dibrom-acetophenon* werden mit 28.2 g (0.16 Mol) *Acetophenon-guanylhydrazon* in 80 ccm Äthanol unter Einleiten von *Sauerstoff* 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wird heiß abgesaugt: 2 g **5c** (7%). Aus Dimethylformamid rotviolette Nadeln, Schmp. 266–268° (Zers.).

c) 3.6 g (10 mMol) **1i** werden in 60 ccm wasserfreiem Benzol mit 7 g *aktivem Mangandioxid* 6 Stdn. unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, der Rückstand mit siedendem Dimethylformamid extrahiert und die Lösung etwas eingengt: 0.2 g (6%) **5c**, aus Dimethylformamid rotviolette Nadeln, Schmp. 266–268° (Zers.), die nach Misch-Schmp. sowie IR- und UV-Spektrum mit der nach a) und b) erhaltenen Verbindung identisch sind.

*2.2'-Azo-[1-benzylidenamino-4-(*p*-brom-phenyl)-imidazol] (5d)*: 3.4 g (10 mMol) **1d** werden mit 7 g *aktivem Mangandioxid* in 100 ccm wasserfreiem Benzol unter Verwendung eines Wasserabscheiders 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wird heiß abgesaugt und das Filtrat stark eingengt: 0.3 g. Der Rückstand wird mit siedendem Dimethylformamid ausgewaschen und die Lösung eingengt: 0.3 g. Gesamtausb. 0.6 g (18%) **5d**. Aus Dimethylformamid rote Stäbchen, Schmp. 266–268° (Zers.). λ_{max} (in Chloroform) 521 nm (log $\epsilon = 4.21$).

$C_{32}H_{22}Br_2N_8$ (678.4) Ber. C 56.68 H 3.27 N 16.48 Gef. C 56.32 H 3.25 N 16.30

2.2'-Azo-[1-benzylidenamino-4.5-diphenyl-imidazol] (5e): 10.1 g (30 mMol) **1e** werden unter Verwendung eines Wasserabscheiders mit 21 g *aktivem Mangandioxid* in 500 ccm wasserfreiem Benzol 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man saugt heiß ab und engt die Lösung stark ein. Der Niederschlag wird in wenig siedendem Dimethylformamid aufgenommen: 0.2 g

Tab. 3. Dargestellte 4-Alkyl-guanylhydrazone 7a - e

Nr.	-guanylhydrazon	-amino-guanidin- hydrobromid	Ausgangsstoffe Carbonylkomponente	Kristallform (umkristallisiert aus)	Schmp. (% Ausb.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	Analyse C H N
7a	Benzaldehyd-4-methyl-	4-Methyl-	C ₆ H ₅ CHO	hellgelbe Kristalle (Xylol)	146° (100)	C ₉ H ₁₇ N ₄ (170.2)	—	—
7b	<i>p</i> -Nitro-benzaldehyd-4-methyl-	4-Methyl-	<i>p</i> -O ₂ N - C ₆ H ₄ - CHO	rote Blättchen (Methanol)	187° (97)	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₂ (221.2)	48.87 48.86	5.01 5.04
7c	<i>p</i> -Nitro-benzaldehyd-4-äthyl-	4-Äthyl-	<i>p</i> -O ₂ N - C ₆ H ₄ - CHO	rote Blättchen (verd. Äthanol)	142° (97)	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂ (235.2)	—	—
7d	<i>p</i> -Brom-acetophenon-4-methyl-	4-Methyl-	<i>p</i> -Br - C ₆ H ₄ - CO - CH ₃	farblose Kristalle (verd. Äthanol)	113 - 114° (78)	C ₁₀ H ₁₃ BrN ₄ (269.2)	—	—
7e	<i>p</i> -Brom-acetophenon-4-äthyl-	4-Äthyl-	<i>p</i> -Br - C ₆ H ₄ - CO - CH ₃	farblose Rhomboeder (verd. Äthanol)	107° (75)	C ₁₁ H ₁₅ BrN ₄ (283.2)	—	—

Tab. 4. Aus 4-Alkyl-guanylhydrazonen dargestellte Imidazole 8a - i

Nr.	-imidazol	Ausgangs- stoffe ^{a)}	Reaktions- dauer (Min.)	Ausb. (%)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	Analyse C H N
8a	2-Methylamino-1-benzyliden-amino-4-[<i>p</i> -brom-phenyl]-	7a + B	5	62	163° b)	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₄ (355.3)	—	—
8b	2-Methylamino-1-[<i>p</i> -nitro-benzylidenamino]-4-[<i>p</i> -brom-phenyl]-	7b + B	5	95	249° b)	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₅ O ₂ (400.3)	—	—
8c	2-Methylamino-1-benzyliden-amino-4-[<i>p</i> -chlor-phenyl]-	7a + C	10	61	140 - 141°	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ (310.8)	65.70 65.72	4.87 4.82
8d	2-Methylamino-1-benzyliden-amino-4-[<i>p</i> -tolyl]-	7a + D	15	90	151°	C ₁₆ H ₁₇ N ₄ (290.4)	—	—
8e	2-Methylamino-1-benzyliden-amino-4,5-diphenyl-	7a + E	90	56	161 - 162° (352.4)	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ (352.4)	78.38 78.65	5.72 5.76
8f	2-Athylamino-1-[<i>p</i> -nitro-benzylidenamino]-4-phenyl-	7c + A	5	70	213° (335.4)	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ (335.4)	64.47 64.68	3.11 3.09
8g	2-Athylamino-1-[<i>p</i> -nitro-benzylidenamino]-4-[<i>p</i> -brom-phenyl]-	7c + B	9	97	230° b)	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₃ O ₂ (415.3)	—	—
8h	2-Methylamino-1-[<i>p</i> -methyl- <i>p</i> -brom-benzylidenamino]-4-[<i>p</i> -brom-phenyl]-	7d + B	30	58	180° (448.2)	C ₁₈ H ₁₆ Br ₂ N ₄ (448.2)	48.23 48.33	3.60 3.67
8i	2-Athylamino-1-[<i>p</i> -methyl- <i>p</i> -brom-benzylidenamino]-4-[<i>p</i> -brom-phenyl]-	7e + B	30	42	141° (462.2)	C ₁₉ H ₁₈ Br ₂ N ₄ (462.2)	49.37 49.45	3.92 3.97

a) A = ω -Brom-acetophenon; B = 4, ω -Dibrom-acetophenon; C = 4, ω -Dichlor-acetophenon; D = ω -Chlor-4-methyl-acetophenon; E = Desethylchlorid.
b) 8a, b, g sind nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit authent. Material¹⁰⁾ identisch.

(2%) **5e**, aus Dimethylformamid rotviolette Nadeln, Schmp. 270–272° (Zers.). λ_{\max} (in Chloroform) 549 nm (log $\epsilon = 4.48$).

$C_{44}H_{32}N_8$ (672.8) Ber. N 16.69 Gef. N 16.72 Mol.-Gew. 672 (Massenspektrum)

Reduktion von 5a–c zu 3a bzw. 3d: 2 mMol **5a–c** werden in 4 ccm *Diäthylenglykol* mit 4 ccm 98proz. *Hydrazinhydrat* 3 Stdn. auf 170–180° (Badtemperatur) erwärmt. In der Kälte wird **3a** bzw. **3d** mit Wasser ausgefällt. Die Ausbeute von **3a** beträgt 36% (aus **5a**) bzw. 50% (aus **5b**) und 58% **3d** (aus **5c**).

2-Acetamino-4,5-diphenyl-imidazol (6): 0.17 g (0.25 mMol) **5e** werden in 8 ccm *Eisessig* und 3 ccm *Acetanhydrid* mit 2 g *Zinkstaub* versetzt und $3\frac{1}{2}$ Stdn. bei 100° gerührt. Die farblose Lösung wird abgesaugt, mit 2 ccm Wasser versetzt und i. Vak. eingedampft. Auf Zusatz von Methanol tritt Kristallisation ein: 0.04 g (33%), aus Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 257–259°, die nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit authent. Material^{9,16)} identisch sind.

$C_{17}H_{15}N_3O$ (277.3) Ber. N 15.15 Gef. N 15.14

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 7a–e (s. Tab. 3): Die wäbr. Lösung des *4-Alkylaminoguanidin-hydrobromids* versetzt man mit der äquimolaren Menge des angegebenen *Aldehyds* bzw. *Ketons*. Nach dem Ansäuern mit *konz. Salzsäure* wird die Reaktionsmischung 15 Min. zum Sieden erhitzt und anschließend im Überschuß mit *konz. Natronlauge* versetzt. Fällt das Reaktionsprodukt ölig an, wie es bei **7a** meist der Fall ist, dekantiert man und digeriert mit *konz. Natronlauge*. Beim Anreiben verfestigt sich das Öl rasch. **7d** und **7e**, die bereits aus der heißen Lösung als Hydrochloride ausfallen, erhitzt man kurz in *konz. Natronlauge*. **7a** kristallisiert man aus Xylol, **7b–e** aus verd. Äthanol um.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 8a–i (s. Tab. 4): 1 mMol **7a–e** und 0.5 mMol α -*Halogen-ke-ton* werden unter Rückfluß in Äthanol erhitzt. **8b, f** fallen bereits aus der siedenden Lösung als tiefrote Nadeln aus und werden aus Aceton umkristallisiert. **8a, c–e, g–i** kristallisieren als Äthanol in gelben Nadeln oder Blättchen.

2-[Methyl-acetyl-amino]-1-benzylidenamino-4-[p-brom-phenyl]-imidazol (9a): **8a** wird in Pyridin mit *Acetanhydrid* 10 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wird Wasser zugesetzt. Ausb. quantitativ. Aus Aceton farblose Nadeln, Schmp. 248°.

$C_{19}H_{17}BrN_4O$ (397.3) Ber. N 14.10 Gef. N 14.22

2-[Methyl-acetyl-amino]-1-benzylidenamino-4,5-diphenyl-imidazol (9b): Analog **9a** erhält man aus **8e** in quantitativer Ausb. farblose Nadeln, Schmp. 175° (aus Äthanol).

$C_{25}H_{22}N_4O$ (394.5) Ber. N 14.20 Gef. N 14.17

1-Amino-2-methylamino-4-[p-brom-phenyl]-imidazol (10a): 0.5 g (0.1 mMol) **8h** erhitzt man in 10 ccm *konz. Salzsäure* $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß. Das gebildete *p*-Brom-acetophenon wird ausgeäthert und die Lösung anschließend mit *2n NaOH* neutralisiert. Aus Äthanol erhält man 0.25 g (85%) farblose Blättchen, Schmp. 212–213°, die nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit authent. Material¹⁰⁾ identisch sind.

1-Amino-2-äthylamino-4-[p-brom-phenyl]-imidazol (10b): Analog **10a** erhält man aus 0.5 g (0.1 mMol) **8i** 0.25 g (81%) farblose Nadeln, Schmp. 176–177° (aus Äthanol), die mit authent. Material¹⁰⁾ identisch sind.

¹⁶⁾ S. Melde, Diplomarb., Univ. Greifswald 1959.