

Horst Honeck und Hans Beyer

Über Reaktionen von α -Halogen-ketoverbindungen mit dem Guanidin-System, II¹⁾

Zur Umsetzung von ω -Brom-acetophenon mit Anilino-guanidin

Aus der Sektion Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 21. September 1970)

ω -Brom-acetophenon reagiert mit Anilino-guanidin zu 2-Amino-1-anilino-4-phenyl-imidazol (**1a**), das durch siedende Salzsäure benzidinartig in 2-Amino-4(5)-phenyl-5(4)-[*p*-aminophenyl]-imidazol (**6**) umgelagert wird.

Reactions of α -Halocarboxyl Compounds with the Guanidine System, II¹⁾

Reaction of ω -Bromoacetophenone with Anilinoguanidine

ω -Bromoacetophenone reacts with anilinoguanidine to give 2-amino-1-anilino-4-phenyl-imidazole (**1a**). On treatment with boiling hydrochloric acid **1a** undergoes benzidine-like rearrangement yielding 2-amino-4(5)-phenyl-5(4)-[*p*-aminophenyl]-imidazole (**6**).

Aromatische α -Halogen-ketone reagieren mit Benzaldehyd-guanylhydrazon zu 2-Amino-1-benzylidenamino-imidazol-Derivaten¹⁾. Wir fanden jetzt, daß auch die Umsetzung von ω -Brom-acetophenon mit Anilino-guanidin²⁾ analog zum 2-Amino-1-anilino-4-phenyl-imidazol (**1a**) führt, d. h., das anfangs von uns²⁾ angenommene 2-Phenylhydrazino-4(5)-phenyl-imidazol (**A**) entsteht nicht. Die Methode ließ sich unter Einsparen von 1 Mol Anilino-guanidin verbessern, indem zu einem molaren Gemisch von ω -Brom-acetophenon und Anilino-guanidin-hydrochlorid³⁾ bzw. -hydrobromid, das aus *S*-Äthyl-isothioharnstoffbromid und Phenylhydrazin darstellbar ist, in Methanol 2 Mol methanolische Kalilauge zugetropft werden. Aus Dimethylformamid und Waschen mit Aceton erhält man ein farbloses Produkt, das sich — entgegen früheren Angaben — an der Luft nicht verfärbt.

Die Konstitution von **1a** wird vor allem durch das IR- und Massenspektrum bewiesen. Im IR-Spektrum fehlt die für *N*¹-unsubstituierte Imidazole charakteristische breite Absorption der assoziierten NH-Valenzschwingungen im Bereich von 2400 bis 3000/cm⁴⁾, die bei der Konstitution **A** zu erwarten wäre. Andererseits erscheinen charakteristische scharfe Banden einer primären Amino-Gruppe bei 3255 und 3390/cm

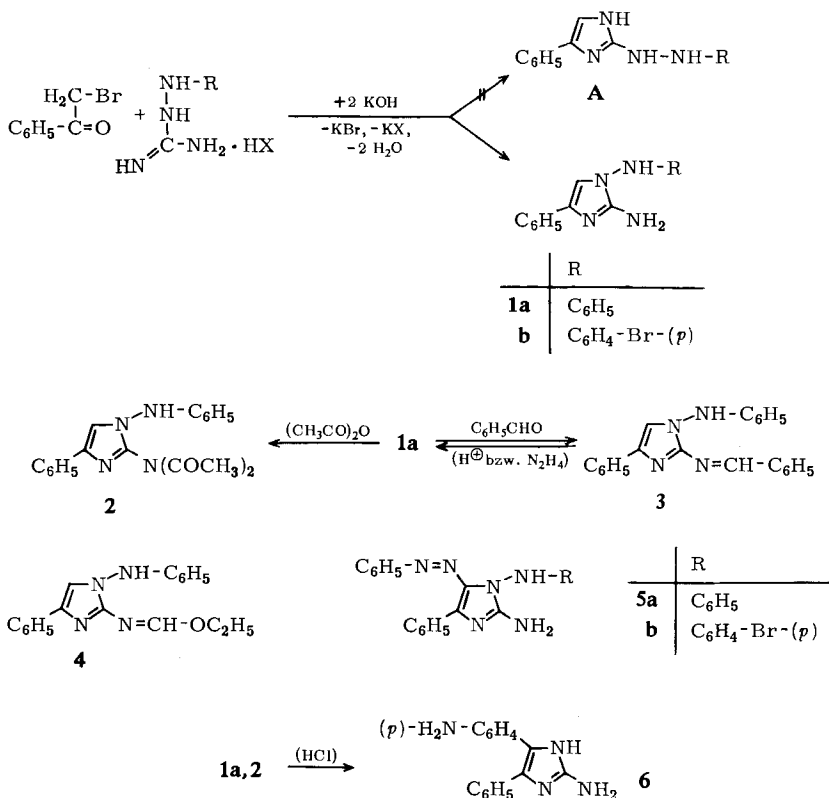
¹⁾ I. Mittel.: H. Beyer, A. Hetzheim, H. Honeck, Dchi-ling Ling und Th. Pyl, Chem. Ber. 101, 3151 (1968).

²⁾ Th. Pyl, H. Lahmer und H. Beyer, Chem. Ber. 94, 3217 (1961).

³⁾ G. Pellizzari, Gazz. chim. ital. 21 I, 335 (1891).

⁴⁾ A. R. Katritzky und A. Pambler in Physical Methods in Heterocyclic Chemistry (Herausgeber A. R. Katritzky), Vol. II, S. 236, Academic Press, Inc., New York, London 1963.

sowie 1635/cm. Wie *Bowie et al.*⁵⁾ eindeutig zeigten, spalten Imidazole im Massenspektrum nur dann aus dem Molekülion HCN ab, wenn sie über eine freie 1- oder 2-Stellung verfügen. Auch das Massenspektrum des früher von uns dargestellten¹⁾ 2-Amino-1-[α -methyl-benzylidenamino]-4-phenyl-imidazols folgt diesem Fragmentierungsschema (s. Tab. 1), indem zunächst der α -Methyl-benzylidenamino-Rest (118) und dann HCN aus 1.5-Position abgespalten wird. Die 2-Amino-Gruppe ist offenbar nur in dem Bruchstück 41 (HCN₂?) enthalten. **1a** verhält sich im Massenspektrum völlig analog (s. Tab. 1): Das Molekülion verliert zunächst 92 (C₆H₅NH), und erst dann erfolgt die charakteristische HCN-Abspaltung sowie der Verlust von 41 Masseneinheiten.



Die Konstitution von **1a** wird durch das chemische Verhalten bestätigt. Die Acetylierung mit Acetanhydrid führt sowohl mit²⁾ als auch ohne Pyridin wie bei den 2-Amino-1-benzylidenamino-imidazolen¹⁾ zur Diacetylverbindung **2**. Außer Salicylaldehyd²⁾ kondensiert auch Benzaldehyd in Gegenwart von Piperidin mit **1a** zum 2-Benzylidenamino-1-anilino-4-phenyl-imidazol (**3**). Aus **3** wird mit verd. Salzsäure oder Hydrazinhydrat wieder **1a** erhalten. Diese Spaltung wäre nicht zu erwarten,

⁵⁾ *J. H. Bowie, R. G. Cooks, S.-O. Lawesson und G. Schroll, Austral. J. Chem.* **20**, 1613 (1967).

Tab. 1. Massenspektren von a) 2-Amino-1-[α -methyl-benzylidenamino]-4-phenyl-imidazol und b) 2-Amino-1-anilino-4-phenyl-imidazol (**1a**)

a)	<i>m/e</i>	77	78	104	116	117	118	131	132	158	159	276	277
	<i>I</i> (%)	10	6	12	3	25	10	10	3	100	12	63	15
b)	<i>m/e</i>	65	77	93	104	117	131	158	159	250	251		
	<i>I</i> (%)	6	10	100	8	22	6	60	8	23	4		

wenn sich die Benzalverbindung von einer tautomeren Form von **A**²⁾ ableiten würde. Mit Orthoameisensäure-triäthylester wird nur die Äthoxymethylenverbindung **4** erhalten. In Dimethylformamid kuppelt **1a** mit Benzoldiazoniumchlorid zum 5-Benzolazo-2-amino-1-anilino-4-phenyl-imidazol (**5a**). Da das 2-Amino-1-[*p*-brom-anilino]-4-phenyl-imidazol (**1b**), analog **1a** aus *p*-Brom-anilino-guanidin-hydrobromid und ω -Brom-acetophenon dargestellt, ebenfalls ein 5-Benzolazo-imidazol **5b** bildet, ist die Kupplung in der 5-Stellung bewiesen.

Demnach liegt im Verhalten von **1a** und der Diacetylverbindung **2** gegenüber konz. Salzsäure²⁾ eine originelle Variante einer benzidin-artigen Umlagerung vor, insofern u. W. erstmalig die Umlagerung einer heterocyclisch gebundenen *N*-Anilino-Gruppe beobachtet wurde, die durch den Abbau²⁾ des 2-Amino-4(5)-phenyl-5(4)-[*p*-amino-phenyl]-imidazols (**6**) zum bekannten 2-Amino-4,5-diphenyl-imidazol⁶⁾ eindeutig gesichert ist. Das 2-Amino-1-[*p*-brom-anilino]-4-phenyl-imidazol (**1b**) wird durch konz. Salzsäure ebenfalls an der N-N-Bindung gespalten, wobei neben *p*-Brom-anilin jedoch nur eine nicht näher charakterisierbare Substanz erhalten wurde, die offenbar von einer Zersetzung des Imidazolkerns herrührt. Ein entsprechender Versuch zeigt, daß 4-Anilino-1,2,4-triazol⁷⁾ von konz. Salzsäure nicht verändert wird.

Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Privatdozent Dr. G. Snatzke und Herrn Dr. H. W. Fehlhaber, Bonn, sowie Herrn Professor Dr. K. Hafner, Herrn Dr. G. Schaden und Herrn Dr. D. Jung, Darmstadt.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Anilino-guanidin-hydrobromid: 184 g (1 Mol) *S*-Äthyl-isothioharnstoffbromid⁸⁾ werden mit 108 g (98,5 ccm, 1 Mol) *Phenylhydrazin* in 50 ccm Isopropylalkohol auf dem Wasserbad 1 Stde. unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der Kolbeninhalt mit 100 ccm Äther/Äthanol (4:1) versetzt, abgesaugt und mit Äther/Äthanol (4:1) gewaschen: 127 g (53%). Nadeln aus wenig Wasser (mit Aktivkohle), Schmp. 204–207° (Zers.).

$C_7H_{11}N_4Br$ (231.1) Ber. C 36,38 H 4,80 Br 34,60 N 24,25
Gef. C 35,97 H 4,56 Br 34,37 N 24,49

p-Brom-anilino-guanidin-hydrobromid: 18,4 g (0.1 Mol) *S*-Äthyl-isothioharnstoffbromid⁸⁾ und 18,7 g (0.1 Mol) *p*-Brom-phenylhydrazin werden in 15 ccm Isopropylalkohol 1 Stde. auf

6) A. De Cat und A. van Dormael, Bull. Soc. chim. belges **59**, 573 (1950); Th. Pyl, S. Melde und H. Beyer, Liebigs Ann. Chem. **663**, 108 (1963).

7) C.-F. Kröger und D. Meißner, unveröffentlicht; D. Meißner, Diplomarbeit, Univ. Greifswald 1959.

8) E. Brand und F. C. Brand, Org. Synthesen **22**, 59 (1942).

dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag mit Äther/Äthanol (4: 1) gewaschen: 13.1 g (42%). Aus Wasser (mit Aktivkohle) flache Nadeln, Schmp. 218–220° (Zers.).

$C_7H_{10}BrN_4]Br$ (310.0) Ber. C 27.12 H 3.25 N 18.07 Gef. C 27.13 H 3.50 N 18.35

2-Amino-1-anilino-4-phenyl-imidazol (1a): 4.6 g (20 mMol) *Anilino-guanidin-hydrobromid* [bzw. 3.7 g (20 mMol) *Anilino-guanidin-hydrochlorid*³⁾] und 4 g (20 mMol) *ω-Brom-acetophenon* werden in 20 ccm Methanol suspendiert und unter Rühren tropfenweise mit 2.1 g (40 mMol) *KOH* in 10 ccm Methanol versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Methanol, Aceton sowie heißem Wasser gewaschen: 3.3 g (66%). Aus Dimethylformamid flache Stäbchen, die mit Aceton gewaschen werden; Schmp. 232–235° (Zers.) [Lit.²⁾: 225 bis 226° (Zers.)]. **1a** ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem von *Pyl* et al.²⁾ erhaltenen Produkt identisch.

2-Amino-1-[p-brom-anilino]-4-phenyl-imidazol (1b): Aus 6.2 g (20 mMol) *p-Brom-anilino-guanidin-hydrobromid* werden analog **1a** 4.2 g (64%) erhalten. Aus Dimethylformamid Nadeln, die mit Aceton gewaschen werden; Schmp. 229–230° (Zers.).

$C_{15}H_{13}BrN_4$ (329.2) Ber. C 54.73 H 3.98 N 17.02 Gef. C 54.43 H 3.72 N 16.84

2-Diacetylamino-1-anilino-4-phenyl-imidazol (2): 5.0 g (20 mMol) **1a** werden 1 Stde. in 25 ccm *Acetanhydrid* unter Rückfluß erhitzt. Mit Wasser wird ein Öl erhalten, von dem dekantiert wird. Es wird in siedendem Methanol aufgenommen. Nach 3 Tagen kristallisieren 5.6 g (83%) aus, die, aus Äthanol/Dimethylformamid (1:1)/Wasser gereinigt, bei 232–234° (Zers.) schmelzen und mit dem von *Pyl* et al.²⁾ mit Pyridin dargestellten Produkt nach dem IR-Spektrum identisch sind. ν_{CO} 1690, 1725/cm.

2-Benzylidenamino-1-anilino-4-phenyl-imidazol (3): 5.0 g (20 mMol) **1a** werden mit 10 ccm *Benzaldehyd* und 4 ccm Piperidin 5 Min. unter Rückfluß erwärmt. Die dunkel gefärbte Lösung wird noch heiß durch den Kühler mit 25 ccm Äthanol versetzt und abgekühlt: 5.3 g (78%). Aus Dimethylformamid/Äthanol (3: 1) gelbe Nadeln, Schmp. 198–199° (Zers.).

$C_{22}H_{18}N_4$ (338.4) Ber. N 16.56 Gef. N 16.83

Spaltung von 3

a) 1.7 g (5 mMol) **3** werden in 10 ccm verd. *Salzsäure* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die Salzsäure wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Aktivkohle aufgekocht und mit konz. Ammoniak versetzt: 0.7 g (56%). Aus Dimethylformamid flache Stäbchen, Schmp. 232–235° (Zers.), nach dem IR-Spektrum mit **1a** identisch.

b) 1.7 g (5 mMol) **3** werden in 5 ccm Diäthylenglykol mit 1 ccm 98proz. *Hydrazinhydrat* im Ölbad unter Rückfluß 25 Min. auf 160–170° erwärmt. Der sich beim Erkalten bildende Kristallbrei wird auf Zusatz von 10 ccm Wasser abgesaugt: 0.6 g (48%). Aus Dimethylformamid Nadeln, Schmp. 232–235° (Zers.), nach dem IR-Spektrum mit **1a** identisch.

2-Äthoxymethylenamino-1-anilino-4-phenyl-imidazol (4): 5.0 g (20 mMol) **1a** werden in 65 ccm *Orthoameisensäure-triäthylester* 1 Stde. unter Rückfluß erwärmt. In der Kälte scheiden sich 3.7 g (73%) aus. Aus Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 161°.

$C_{18}H_{18}N_4O$ (306.4) Ber. C 70.56 H 5.93 N 18.29 Gef. C 70.83 H 6.10 N 18.51

5-Benzolazo-2-amino-1-anilino-4-phenyl-imidazol (5a): 5.0 g (20 mMol) **1a** werden in 50 ccm Dimethylformamid unter Rühren mit 20 mMol *Benzoldiazoniumchlorid* versetzt. Aus der dunkelroten Lösung werden beim Neutralisieren mit verd. Natronlauge 5.5 g (77%) erhalten. Aus Äthanol orangefarbene Nadeln, Schmp. 188–191° (Zers.).

$C_{21}H_{18}N_6$ (354.4) Ber. C 71.17 H 5.12 N 23.72 Gef. C 70.79 H 5.19 N 23.84

5-Benzolazo-2-amino-1-[p-brom-anilino]-4-phenyl-imidazol (5b): Aus 6.6 g (20 mMol) **1b** werden analog **5a** 7.8 g (90%) erhalten. Aus Äthanol orangefarbene Stäbchen, Schmp. 190–191° (Zers.).

$C_{21}H_{17}BrN_6$ (433.3) Ber. C 58.21 H 3.96 N 19.40 Gef. C 58.33 H 4.12 N 19.63

2-Amino-4(5)-phenyl-5(4)-[p-amino-phenyl]-imidazol (6)²⁾

Dihydrochlorid: a) 7.5 g (30 mMol) **1a** werden 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. in 30 ccm konz. *Salzsäure* unter Rückfluß erwärmt. Zunächst entsteht ein öliges Brei, der sich verfestigt und dann unter Braunfärbung in Lösung geht. In der Kälte scheiden sich 2.7 g (28%) aus. Aus Äthanol werden mit Äther farblose Nadeln gefällt, Schmp. 310° (Zers.).

$C_{15}H_{16}N_4]2Cl$ (323.2) Ber. N 17.36 Gef. N 17.28

b) 3.3 g (10 mMol) **2** werden in 30 ccm konz. *Salzsäure* 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt: 1.7 g (53%). Aus Äthanol werden mit Äther farblose Nadeln gefällt, Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt ohne Depression 310°.

Die *freie Base* wird erhalten, indem man **6**·2HCl in viel Wasser löst und langsam mit verd. *Ammoniak* versetzt. Aus Äthanol/Wasser (1:1) nach mehrtägigem Stehenlassen Stäbchen, Schmp. 265° (Zers.).

$C_{15}H_{14}N_4$ (250.3) Ber. C 71.97 H 5.64 N 22.39 Gef. C 71.94 H 5.74 N 22.46

Umsetzung von 1b mit konz. Salzsäure: 3.3 g (10 mMol) **1b** werden in 20 ccm konz. *Salzsäure* 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Es bildet sich zunächst ein Öl, das sich nach kurzer Zeit verfestigt. Dieser Kristallbrei hat sich nach 1 $\frac{1}{2}$ Stdn. aufgelöst. In der Kälte scheiden sich 1.9 g (90%) *p-Brom-anilin-hydrochlorid* aus, das, in Wasser gelöst, mit konz. *Ammoniak* versetzt wurde. Aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, lagen Schmp. und Misch-Schmp. des *p-Brom-anilins* mit authent. Material ohne Depression bei 66°.

Aus der Mutterlauge wird nach Eindampfen i. Vak. eine Substanz vom Schmp. 265–285° (Zers.) gewonnen, nach dem IR-Spektrum offenbar ein Zersetzungsprodukt.

[330/70]