

Thermisch induzierte Reaktionen von Imidazolderivaten, V¹⁾

Thermische Umlagerungen von 2,4,4-Triaryl-5-methylthio-4H-imidazolen. Ein Kreuzversuch

Ernö Koltai²⁾, József Nyitrai, Károly Lempert* und László Bursics

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest*, 1111 Budapest, XI, Gellért tér 4., Ungarn, und Institut für Isotope der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest

Eingegangen am 26. November 1973

Mit Hilfe eines Kreuzversuchs wird gezeigt, daß die 1,2-Arylverschiebung bei der thermisch induzierten Umlagerung von 2,4,4-Triaryl-5-methylthio-4H-imidazolen (**1**) in 2,4,5-Triaryl-imidazole (**2**) intramolekular verläuft.

Thermally Induced Reactions of Imidazole Derivatives, IV¹⁾

Thermal Rearrangements of 2,4,4-Triaryl-5-methylthio-4H-imidazoles.

A Crossing Experiment

The 1,2 aryl shift in the course of the thermal rearrangement of 2,4,4-triaryl-5-methylthio-4H-imidazoles into 2,4,5-triarylimidazoles has been demonstrated to proceed intramolecularly with the aid of a crossing experiment.

2,4,4-Triaryl-5-methylthio-4H-imidazole (**1**) erleiden sowohl in Gegenwart von Aluminiumchlorid³⁾ als auch rein thermisch⁴⁾ eine Umlagerung unter 1,2-Verschiebung einer der geminalen Arylgruppen und Abspaltung der Methylthiogruppe unter Bildung der 2,4,5-Triarylimidazole (**2**). Für die katalytische Variante der Umlagerung von **1** und verwandter Verbindungen wurde der intramolekulare Verlauf der Arylwanderung durch Kreuzversuche bereits früher erwiesen⁵⁾. Das gleiche wird in der vorliegenden Mitteilung für die thermische Variante gezeigt.

2-(*p*-Chlorphenyl)- (**1b**) und 2-(*p*-Methoxyphenyl)-5-methylthio-4,4-diphenyl-4H-imidazol (**1c**) lassen sich analog **1a**¹⁾ durch Erhitzen in Anisol oder Brombenzol in **2b** bzw. **2c** überführen. (Für die Darstellung von **1b** und **c**, s. Schema weiter unten.)

Die Reaktionsprodukte **2b** und **c** lassen sich dünnschichtchromatographisch voneinander trennen. Daher wurde die in einer der Phenylgruppen radioaktiv markierte Variante **1d** von **1c** hergestellt und im Molverhältnis 1:1 gemeinsam mit **1b** in Anisol

¹⁾ [V. Mittel.: J. Nyitrai, K. Lempert und T. Cserfalvi, Chem. Ber. 107, 1645 (1974), vorstehend.

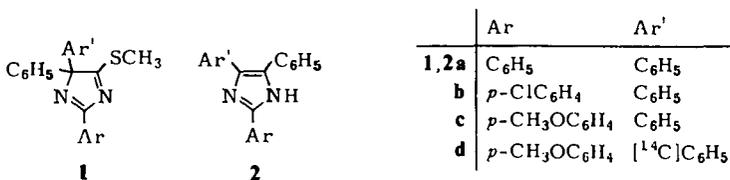
²⁾ Stipendiat des Arzneimittelwerkes Chinoin, Budapest 1970–1972.

³⁾ J. Nyitrai und K. Lempert, Tetrahedron 25, 4265 (1969).

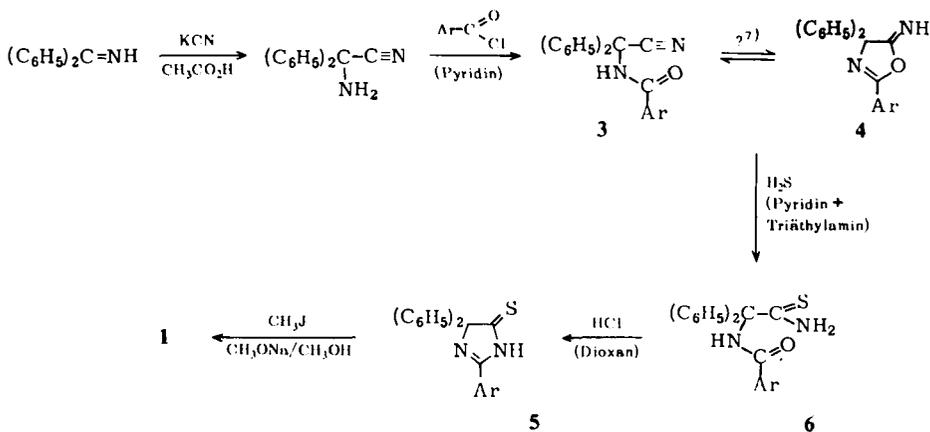
⁴⁾ J. Nyitrai und K. Lempert, Chem. Ber. 107, 1637 (1974).

⁵⁾ E. Koltai, J. Nyitrai, K. Lempert und L. Bursics, Chem. Ber. 104, 290 (1971).

erhitzt. Nach der Aufarbeitung fand sich die gesamte Aktivität des eingesetzten **1d** in **2d** wieder (s. Tabelle), während das aus dem Kreuzversuch isolierte **2b** praktisch völlig inaktiv war.



Das ¹⁴C-markierte Diphenylmethanimin für die Darstellung von **1d** wurde aus [¹⁴C]Benzol⁶⁾ über [¹⁴C]Brombenzol und [¹⁴C]Phenylmagnesiumbromid durch Umsetzen des letzteren mit Benzonitril erhalten.



1, 3-6b: Ar = *p*-ClC₆H₄

c: Ar = *p*-CH₃OC₆H₄

d: wie **c**, jedoch eine der C₆H₅-Gruppen ¹⁴C-markiert

Tab. Spezifische Aktivitäten in $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$

[¹⁴ C]Benzol	166,6
α -Cyan- α -[¹⁴ C]phenylbenzylamin	166,2 \pm 1% (2 Messungen)
3d	171,0
6d	163,8 \pm 1% (2 Messungen)
1d	168,0 \pm <2.2% (5 Messungen)
2d	164,3
2b^{a)}	79,1 $\cdot 10^{-3} \pm 1.7\%$ (2 Messungen)

^{a)} Aus dem Kreuzversuch isoliert.

⁶⁾ Für die Überlassung des [¹⁴C]Benzols danken wir Herrn *F. Kling*, Institut für Isotope der Ungarischen Akademie der Wissenschaften.

⁷⁾ Das Vorliegen der Verbindungen **3b-d** als Tautomeren-Gemisch **3** \rightleftharpoons **4** läßt sich auf Grund der UV- und IR-Spektren nicht ausschließen.

Herrn Dr. Cs. Ömböly danken wir für die Aktivitätsbestimmungen, Fräulein K. Ófalvi, Frau S. Simon-Viszt und Frau I. Zauer-Csüllög für die Ausführung der Mikroanalysen, Herrn Dr. P. Sohár für die IR-, Herrn Dr. L. Láng und Chemotechn. M. Vörös für die UV-Spektren⁸⁾. E. K. dankt der *Arzneimittelfabrik „Chinoín“* für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

[¹⁴C]Brombenzol wurde durch Bromieren von [¹⁴C]Benzol mit elementarem Brom (95proz. Unterschub) in Gegenwart von Eisenpulver erhalten; Ausb. 45–52%.

(Phenyl-[¹⁴C]phenylmethan)imin wurde wie die unmarkierte Substanz⁹⁾ dargestellt. Es erwies sich als günstig, das Reaktionsgemisch nach der Zugabe des Benzonnitrils mit weiterem Äther – 1/4 der bereits zugesetzten Gesamtmenge – zu verdünnen. Ausb. (beim Arbeiten im 1/10-Ansatz der Originalvorschrift): 60–70%.

Aroylierung des α-Cyanbenzhydrylamins: Man versetzte eine Lösung des α-Cyanbenzhydrylamins¹⁰⁾ (20.8 g; 0.1 mol) in absol. Pyridin (100 ml) mit dem betreffenden Aroylchlorid (0.11 mol), ließ über Nacht stehen und goß am nächsten Morgen in Wasser, wobei das entsprechende 3 kristallin ausfiel.

p-Chlor-N-(α-cyanbenzhydryl)benzamid (3b): Ausb. 80%, Schmp. 248–252°C (1-Propanol/DMF, 10:1).

C₂₁H₁₅ClN₂O (346.8) Ber. C 72.72 H 4.36 N 8.08 Gef. C 72.44 H 4.14 N 8.11

N-(α-Cyanbenzhydryl)-p-methoxybenzamid (3c): Ausb. 79%, Schmp. 213–214°C (1-Propanol).

C₂₂H₁₈N₂O₂ (342.4) Ber. C 77.17 H 5.30 N 8.18 Gef. C 77.43 H 5.40 N 8.03

Bei Verwendung von α-Cyan-α-[¹⁴C]phenylbenzylamin – dargestellt analog zum unmarkierten Analogon durch Cyanwasserstoff-Addition¹⁰⁾ an (Phenyl-[¹⁴C]phenylmethan)imin – und Anisoylchlorid wurde beim Arbeiten im 1/3-Ansatz obiger Vorschrift 3d in 61proz. Ausb. erhalten.

N-(α-Thiocarbamoylbenzhydryl)benzamide (6): Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von Fairfull und Lowe¹¹⁾ durch H₂S-Anlagerung an 3.

Man löste etwa 3 g 3c oder 3d in einem Gemisch von Pyridin (25 ml) und Triäthylamin (10 ml) bzw. – wegen seiner Schwerlöslichkeit – etwa 3 g 3b in einem Gemisch von Pyridin/DMF (5:8) (25 ml) und Triäthylamin (10 ml) und leitete H₂S in die Lösung, bis die dünn-schichtchromatographische Untersuchung (Kieselgel G, Merck; Benzol/Essigester 8:2) einer Probe das Verschwinden der Ausgangsverbindung und das Vorliegen einer einheitlichen neuen Substanz anzeigte. Beim Eingießen in Wasser wurde das Produkt in Form eines allmählich erstarrenden Öls abgeschieden.

p-Chlor-N-(α-thiocarbamoylbenzhydryl)benzamid (6b): Ausb. 75%, Schmp. 209–211°C (Äthanol).

C₂₁H₁₇ClN₂OS (380.9) Ber. N 7.36 S 8.42 Gef. N 7.44 S 8.49

⁸⁾ Die UV-Spektren sind in L. Láng (Herausgeber), Absorption Spectra in the Ultraviolet and Visible Regions, Bd. 14 und 15, Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest 1970 und 1971, veröffentlicht.

⁹⁾ P. L. Pickard und T. L. Tolbert, Org. Syn. 44, 51 (1964).

¹⁰⁾ J. Nyitrai und K. Lempert, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 73, 43 (1972) [C. A. 77, 164600 m (1972)].

¹¹⁾ A. E. S. Fairfull und J. L. Lowe, J. Chem. Soc. 1952, 742.

p-Methoxy-*N*-(α -thiocarbamoylbenzhydryl)benzamid (**6c**): Ausb. 86%, Schmp. 212 bis 214°C (Äthanol).

$C_{22}H_{20}N_2O_2S$ (376.5) Ber. C 68.59 H 5.34 N 7.44 S 8.52
Gef. C 68.94 H 5.20 N 7.48 S 8.54

Analog wurde auch *p*-Methoxy-*N*-(α -[^{14}C]phenyl- α -thiocarbamoylbenzyl)benzamid (**6d**) erhalten.

2,4,4-Triaryl-2-imidazolin-5-thione 5: Man löste **6b** in der 15-, **6c** in der 10fachen Menge absol. Dioxan und leitete unter Rückflußkochen 1½ bzw. ½ h trockenes HCl-Gas ein. Die Lösung färbte sich intensiv gelb und beim Erkalten wurden in der **b**-Reihe (in der **c**-Reihe erst nach Versetzen mit Wasser) gelbe Kristalle abgeschieden, die man mit wäbr. Sodalösung verrieb.

2-(p-Chlorphenyl)-4,4-diphenyl-2-imidazolin-5-thion (5b): Gelbe Kristalle, Ausb. 64%, Schmp. 258–260°C (wäbr. Methanol).

$C_{21}H_{15}ClN_2S$ (362.9) Ber. C 69.50 H 4.17 N 7.72 Gef. C 69.70 H 4.08 N 7.94

2-(p-Methoxyphenyl)-4,4-diphenyl-2-imidazolin-5-thion (5c): Cremefarbene Kristalle, Ausb. 90%, Schmp. 172–174°C (wäbr. Äthanol, anschließend CCl_4 /Petroläther).

$C_{22}H_{18}N_2OS$ (358.5) Ber. N 7.82 S 8.94 Gef. N 7.51 S 8.75

Analog wurde auch **5d** erhalten, dieses wurde jedoch ohne weitere Reinigung zu **1d** methyliert, s. unten.

2,4,4-Triaryl-5-methylthio-4H-imidazole 1: Man löste das betreffende Thion **5** (20 mmol) in der 10–20fachen Menge Natriummethylat (25 mmol) enthaltendem Methanol, versetzte mit Methyljodid (30 mmol) und ließ über Nacht stehen. Das kristalline Produkt wurde am nächsten Morgen abgesaugt.

2-(p-Chlorphenyl)-5-methylthio-4,4-diphenyl-4H-imidazol (1b): Ausb. 68%, Schmp. 175 bis 176°C (1-Propanol).

$C_{22}H_{17}ClN_2S$ (376.9) Ber. N 7.97 S 8.51 Gef. N 7.80 S 8.92

2-(p-Methoxyphenyl)-5-methylthio-4,4-diphenyl-4H-imidazol (1c): Ausb. 64%, Schmp. 163–164°C (Äthanol).

$C_{23}H_{20}N_2OS$ (372.5) Ber. C 74.16 H 5.41 N 7.52 Gef. C 74.36 H 5.33 N 7.55

Analog, jedoch aus rohem **5d**, wurde auch **2-(p-Methoxyphenyl)-5-methylthio-4-phenyl-4-[^{14}C]phenyl-4H-imidazol (1d)** erhalten, Ausb. (Ber. auf das eingesetzte **6d**) 44.5%, Schmp. 162–163°C (Äthanol).

Überführung der 2,4,4-Triaryl-5-methylthio-4H-imidazole 1 in die 2,4,5-Triarylimidazole 2: Man erhitzte die Lösung der betreffenden Verbindung **1** (1 mmol) in Anisol oder Brombenzol (5 ml) in einer abgeschmolzenen Ampulle durch Eintauchen in siedendes Brombenzol 8 h auf 155–156°C. Nach Erkalten wurden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und nötigenfalls (nämlich beim Arbeiten in Brombenzol; in Anisollösung erhält man durchwegs reinere Produkte und zudem auch bessere Ausbeuten) aus Toluol umkristallisiert¹²⁾.

2-(p-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol (2b): Schmp. 263–267°C (Lit.¹³⁾ 263–264°C).

2-(p-Methoxyphenyl)-4,5-diphenylimidazol (2c): Schmp. 232–234°C (Lit.¹³⁾ 231–232°C).

Die Produkte waren IR- und DC-identisch mit authent. Material¹³⁾.

¹²⁾ 1 mol Toluol haftet ziemlich fest an **2c**, so daß zu seiner völligen Entfernung etwa 50stdg. Erhitzen auf 100°C i. Wasserstrahl-Vak. notwendig ist.

¹³⁾ L. A. Crescon, G. R. Coraor, R. Dessauer, E. F. Silversmith und E. J. Urban, J. Org. Chem. **36**, 2262 (1971).

Kreuzversuch: Man löste 0.5 mmol **1b** und **d** in Anisol (6 ml) und erhitzte in einer abgeschmolzenen Ampulle, wie oben beschrieben, 8 h auf 155–156°C, verdünnte nach dem Erkalten mit etwa 4 Vol.-Teilen Petroläther, saugte das kristalline Produkt ab, löste es in Essigester/1-Propanol (8:2) und trug die Lösung auf zwei DC-Platten (20×20 cm, 2 mm Kieselgel PF₂₄₄₊₃₆₆, Merck) auf und chromatographierte (Laufmittel Benzol/Essigester, 9:1). Die Wanderungsgeschwindigkeit von **2d** übertrifft unter den genannten Bedingungen die von **2b**. Man eluierte die getrennten Flecken mit Essigester und kristallisierte die getrennten Produkte aus Toluol um.

2b: Schmp. 269–270°C, **2d:** Schmp. 235–237°C (Koffler-Block).

Für die Aktivitäten s. Tabelle.

Aktivitätsbestimmungen: Die Substanzen (1–2 mg) wurden in etwa 2–3 ml Äthanol gelöst, die Lösungen mit Toluol auf 10 ml verdünnt und ihre Aktivität im Packard Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer, Modell 3375, bestimmt.

[453/73]