

Über die Synthese von 4-Amino-2H-imidazolen aus Imidazolin- Δ^3 -thionen-(5)

(Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel
und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 56. Mitt.¹)

Von

F. Asinger, W. Schäfer und G. Kriebel²

Aus dem Institut für Technische Chemie der Rheinisch-Westfälischen
Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 22. April 1966)

2,4,5-substituierte 4-Alkylamino-2H-imidazole entstehen mit
guten Ausbeuten aus 2-Methyl-2,4-diaryl-imidazolin- Δ^3 -thionen-
(5) durch Umsetzung mit prim. bzw. sek. aliphatischen oder
heterocyclischen Aminen in Benzol bei Rückflußtemperatur.

2.4.5-substituted 4-alkylamino-2H-imidazoles are formed in
good yields by the reaction of 2-methyl-2.4-diaryl- Δ^3 -imid-
azoline-5-thiones with prim. or sec. aliphatic or heterocyclic amines
in boiling benzene.

Die vor einigen Jahren von uns aufgefundene Verbindungsklasse der
Imidazolin- Δ^3 -thione-(5) ist auf Grund des Tautomeriegleichgewichtes*
 $1 \rightleftharpoons 2$ zahlreichen Reaktionen zugänglich³⁻⁵.

* Bei der Tautomerisierung wandert natürlich nicht der Phenylrest von 4
nach 5, sondern es ändert sich der Anfangspunkt der Bezifferung, weil die
NH-Gruppe verschwindet. In früheren Arbeiten^{4, 5} bezeichneten wir die
4-Amino-2H-imidazole wegen ihres genetischen Zusammenhangs mit den
Imidazolin- Δ^3 -thionen-(5) als 5-Amino-2H-imidazole (vgl. Fußnote in der 54.
Mitt. dieser Reihe, u.zw. S. 793).

¹ 55. Mitt.: F. Asinger, E.-Chr. Witte und W. Schäfer, Ann. Chem., im
Druck.

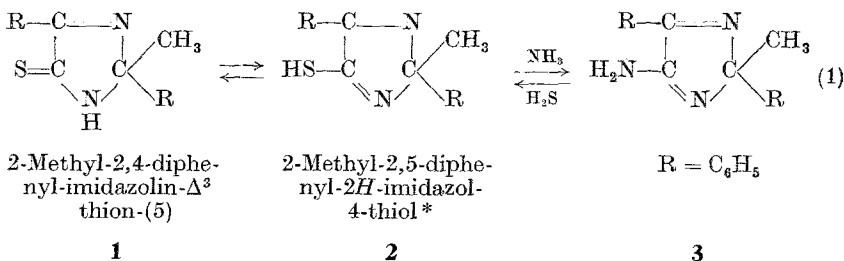
² Teil der Dissertation G. Kriebel, Techn. Hochschule Aachen, 1965.

³ F. Asinger, W. Schäfer und F. Haaf, Ann. Chem. **672**, 134 (1964).

⁴ F. Asinger, W. Schäfer und A. V. Grenacher, Mh. Chem. **96**, 741 (1965).

⁵ F. Asinger, W. Schäfer, A. Wegerhoff und G. Kriebel, Mh. Chem. **97**,
792 (1966).

So erhält man bei der Umsetzung des aus Acetophenon, Schwefel und Ammoniak in methanolischer Lösung bei Raumtemperatur entstehenden 2-Methyl-2,4-diphenyl-imidazolin- Δ^3 -thions-(5) (**1**) mit Ammoniak bei 80° in Glykol mit guten Ausbeuten das 2-Methyl-2,5-diphenyl-4-amino-2*H*-imidazol (**3**). Diese Reaktion besteht formal in einem Austausch der Mercaptogruppe des 4-Mercapto-2*H*-imidazols (**2**) gegen die Aminogruppe.



Zwischen **2** und **3** liegt ein Gleichgewicht vor, das sich völlig zugunsten von **3** verschieben läßt, wenn man den entstehenden Schwefelwasserstoff laufend aus dem Reaktionsgemisch austrägt. Dies geschieht bei der oben geschilderten Methode am einfachsten durch Anwendung eines Ammoniaküberschusses und Arbeiten bei etwa 80° in einer offenen Apparatur⁴.

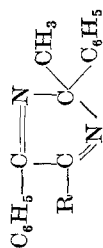
Analog reagieren auch prim. und sek. Amine mit **1** glatt zu den entsprechenden 4-Alkylamino-2*H*-imidazolen. Die Reaktionen werden am zweckmäßigsten durch 24stdg. Kochen der benzolischen Lösung von **1** in Gegenwart des betreffendenamins im Überschuß bewerkstelligt; in allen Fällen arbeitet man im offenen System, so daß der freigesetzte Schwefelwasserstoff entweichen kann. Die auf diese Weise mit **1** und verschiedenen Aminen erzielten Umsetzungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Von den eingesetzten Aminen reagieren tert. Butylamin und Diäthylamin unter den gegebenen Bedingungen nicht. Außerdem versagt die Reaktion mit aromatischen Aminen; es ist jedoch in einigen Fällen möglich, die entsprechenden 4-Amino-2*H*-imidazole glatt aus dem sich von **1** (**2**) ableitenden 4-Chlor-2*H*-imidazol und Aminen zu erhalten (s. dazu⁵).

Auch aus kernsubstituierten Acetophenonen entstandene Imidazolin- Δ^3 -thione-(5) reagieren mit Aminen zu 4-Alkylamino-2*H*-imidazolen (Tab. 2).

Die Struktur der neuen Verbindungen ist einmal durch die unabhängige Synthese aus den 4-Chlor-2*H*-imidazolen mit Aminen sichergestellt⁵; zum anderen wird sie durch die am Beispiel des 2-Methyl-2,5-diphenyl-4-piperidino-2*H*-imidazols (**21**) durchgeführte reversible Umsetzung mit

Tabelle 1. 2-Methyl-2,5-diphenyl-4-alkylamino-2*H*-imidazolo aus 66 g (0,25 Mol) 2-Methyl-2,4-diphenyl-imidazolin- Δ^3 -thion-(5) (1) und 1,25 Mol Amin in 500 ml Benzol unter Rückflußtemp. bei einer Reaktionszeit von 24 Stdn.



2-Methyl-2,5-diphenyl-4--2 <i>H</i> -imidazol	R—	Ausb. g	% d. Th.	Schmp., °C	umkristallisiert aus
methylamino	(4) CH ₃ NH—	51,3	78	105—106	PÄ *
äthylamino	(5) C ₂ H ₅ NH—	52,0	75	92—93	PÄ
n-propylamino	(6) n-C ₃ H ₇ NH—	55,6	76	100—101	PÄ
i-propylamino	(7) i-C ₃ H ₇ NH—	46,0	63	87—88	PÄ
N-butylamino	(8) n-C ₄ H ₉ NH—	69,0	90	48—49	n-Hexan
2-methylpropylamino	(9) CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ NH—	75,0	98	61—62	PÄ
allylamino	(10) CH ₂ =CH—CH ₂ NH—	52,1	72	71—72	Cyclohexan:PÄ (1:4 Vol)
n-hexylamino	(11) n-C ₆ H ₁₃ NH—	81,0	97	Öl **	—
cyclohexylamino	(12) C ₆ H ₁₁ NH—	68,5	83	121—122	PÄ
benzylamino	(13) C ₆ H ₅ CH ₂ NH—	68,0	80	Öl **	—
furfurylamino	(14) CH—CH C—CH ₂ —NH— O	78,0	95	Öl **	—

* Petroläther (60—80°)

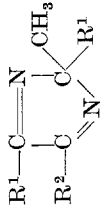
** Nicht unzersezt destillierbar; es wurden keine Derivate erhalten (vgl. *)

Fortsetzung von Tabelle 1

2-Methyl-2,5-diphenyl-4--2H-imidazol	R—	Ausb. g	% d. Th.	Schmp., °C	umkristallisiert aus
2-aminoäthylamino	(15) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH—}$	69,8	95	104	Cyclohexan
2-hydroxyäthylamino	(16) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH—}$	55,0	76	117	Benzol:PA (1:2 Vol)
3-hydroxypropylamino	(17) $\text{HOC}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH—}$	51,0	66	116	Benzol:PA (1:2 Vol)
3-dimethylaminopropylamino	(18) $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH—}$	79,0	95	Öl**	PA
dimethylamino	(19) $(\text{CH}_3)_2\text{N—}$	19,0	27	47—48***	PA
pyrrolidino	(20) $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—N—} \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{array}$	67,2	88	104—105	Isopropylalkohol
piperidino	(21) $\begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2\text{—CH}_2 \diagdown \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \quad \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{array}$	72,0	90	103—104	Isopropylalkohol
morpholino	(22) $\begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2\text{—CH}_2 \diagdown \\ \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \quad \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{array}$	56,2	70	97—98	PA

*** Sd_{p.oss}: 176—178°C

Tabelle 2. 2-Methyl-2,5-diaryl-4-alkylamino-2*H*-imidazole aus 0,25 Mol 2-Methyl-2,4-diaryl-imidazolin- Δ^3 -thionen-(5) und 1,25 Mol Amin in 500 ml Benzol unter Rückflußtemperatur bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden



2-Methyl-2,5-di- <i>H</i> -imidazol	R ¹ —	R ² —	Ausb., g % d.Th.	Schmp., °C	umkristallisiert aus
p-tolyl-4- <i>n</i> -propylamino	(23) p-CH ₃ · C ₆ H ₄ —	<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH—	40,0	50	73 PÄ*
p-tolyl-4-allylamino	(24) p-CH ₃ · C ₆ H ₄ —	CH ₂ =CH—CH ₂ NH—	75,0	94	Öl**
p-tolyl-4-piperidino	(25) p-CH ₃ · C ₆ H ₄ —	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	51,0	58	101 PÄ
p-isopropylphenyl-4- <i>n</i> -propylamino	(26) p-(CH ₃) ₂ CH · C ₆ H ₄ —	<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH—	67,3	50	100—101 PÄ
p-isopropylphenyl-4-allylamino	(27) p-(CH ₃) ₂ CH · C ₆ H ₄ —	CH ₂ =CH—CH ₂ NH—	51,5	55	98 PÄ
p-isopropylphenyl-5-piperidino	(28) p-(CH ₃) ₂ CH · C ₆ H ₄ —	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	42,8	41	104—105 PÄ
(3,4-dimethylphenyl)-4- <i>n</i> -propylamino	(29) 3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ —	<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH—	78,6	90	82—83 PÄ
(3,4-dimethylphenyl)-4-allylamino	(30) 3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ —	CH ₂ =CH—CH ₂ NH—	75,0	87	92 PÄ

* Petroläther (60—80°)

** vgl. Tab. 1

Fortsetzung von Tabelle 2

2-Methyl-2,5-di- -2 <i>H</i> -imidazol	R ¹ —	R ² —	Ausb. g	Schmp., °C	umkristallisiert aus
(3,4-dimethylphenyl)-4-piperidino	(31) 3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ —		87,5	93 110—111	<i>n</i> -Hexan
p-chlorphenyl-4- <i>n</i> -propylamino	(32) p-Cl · C ₆ H ₄ —	<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH—	85,0	74—75	<i>n</i> -Hexan
p-chlorphenyl-4-allylamino	(33) p-Cl · C ₆ H ₄ —	CH ₂ =CH—CH ₂ NH—	55,0	96—97	<i>P</i> Ä
p-chlorphenyl-4-pyrrolidino	(34) p-Cl · C ₆ H ₄ —		75,0	80 150—151	<i>P</i> Ä
p-chlorphenyl-4-piperidino	(35) p-Cl · C ₆ H ₄ —		67,5	70 130	<i>P</i> Ä
p-methoxyphenyl-4- <i>n</i> -propylamino	(36) p-CH ₃ O—C ₆ H ₄ —	<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH—	73,5	83 70	<i>n</i> -Hexan
p-methoxyphenyl-4-allylamino	(37) p-CH ₃ O—C ₆ H ₄ —	CH ₂ =CH—CH ₂ NH—	74,0	84 82	<i>n</i> -Hexan
p-methoxyphenyl-4-piperidino	(38) p-CH ₃ O—C ₆ H ₄ —		80,0	85 111	<i>P</i> Ä
(3,4-dichlorphenyl)-4-allylamino	(39) 3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ —	CH ₂ =CH—CH ₂ NH—	69,0	64 76	<i>P</i> Ä

Tabelle 3. Analysen der 2-Methyl-2,5-diaryl-4-alkylamino-2H-imidazole (Analysendaten zu den Tab. 1 und 2)

Nr.	Summenformel	ber.	Mol.-Gew.		Ber.			Gef.				
			gef.	in	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
4	C ₁₇ H ₁₇ N ₃	263,4	270	Benzol	77,53	6,51	15,96	—	77,31	6,44	16,04	—
5	C ₁₈ H ₁₉ N ₃	277,4	278	Benzol	77,95	6,90	15,15	—	77,61	6,76	15,35	—
6	C ₁₉ H ₂₁ N ₃	291,4	289	Benzol	78,31	7,27	14,42	—	78,09	7,17	14,51	—
7	C ₁₉ H ₂₁ N ₃	291,4	—	—	78,31	7,27	14,42	—	78,36	7,26	14,45	—
8	C ₂₀ H ₂₃ N ₃	305,4	294	Benzol	78,65	7,59	13,76	—	78,31	7,51	13,85	—
9	C ₂₀ H ₂₃ N ₃	305,4	297	Benzol	78,65	7,59	13,76	—	78,30	7,71	13,83	—
10	C ₁₉ H ₁₉ N ₃	289,4	280	Benzol	78,86	6,62	14,52	—	79,04	6,54	14,30	—
11	C ₂₂ H ₂₇ N ₃	333,5	—	—	79,24	8,16	12,60	—	77,46	8,03	12,33	—
12	C ₂₃ H ₂₅ N ₃	331,5	316	Benzol	79,72	7,60	12,68	—	79,85	7,69	12,42	—
13	C ₂₃ H ₂₁ N ₃	339,4	317	Benzol	81,37	6,24	12,39	—	81,36	6,26	12,25	—
14	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O	329,4	340	Benzol	76,57	5,81	12,75	—	76,34	5,60	12,74	—
15	C ₁₈ H ₂₀ N ₄	292,4	308	Benzol	73,94	6,90	19,16	—	73,90	6,97	19,07	—
16	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	293,4	298	Benzol	73,69	6,14	14,32	—	73,51	6,58	14,27	—
17	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O	307,4	316	Benzol	74,23	6,89	13,67	—	74,54	6,80	13,62	—
18	C ₂₁ H ₂₆ N ₄	334,5	289	Benzol	75,39	7,85	16,76	—	75,18	7,76	16,76	—
19	C ₁₈ H ₁₉ N ₃	277,4	268	Benzol	77,95	6,90	15,15	—	77,90	6,89	15,43	—
20	C ₂₀ H ₂₁ N ₃	303,4	302	Benzol	79,17	6,98	13,85	—	78,95	6,92	13,77	—
21	C ₂₁ H ₂₃ N ₃	317,4	320	Benzol	79,46	7,30	13,24	—	79,54	7,24	13,23	—
22	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O	319,4	312	Benzol	75,21	6,63	13,16	—	75,28	6,18	13,00	—

Nr.	Summenformel	Mol.-Gew.		Ber.			Gef.					
		ber.	gef.	in	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
23	C ₂₁ H ₂₅ N ₃	319,4	325	Aceton	78,96	7,89	13,16	—	78,71	7,98	13,03	—
24	C ₂₁ H ₂₃ N ₃	317,4	—	—	79,46	7,30	13,24	—	79,21	7,19	13,38	—
25	C ₂₃ H ₂₇ N ₃	345,5	346	Aceton	79,95	7,88	12,16	—	80,26	7,82	11,87	—
26	C ₂₅ H ₃₃ N ₃	375,5	392	Benzol	79,95	8,86	11,19	—	80,16	9,03	11,48	—
27	C ₂₅ H ₃₁ N ₃	373,5	360	Aceton	80,40	8,37	11,25	—	80,12	8,35	10,93	—
28	C ₂₇ H ₃₅ N ₃	401,6	407	Benzol	80,75	8,79	10,46	—	80,43	9,03	10,65	—
29	C ₃₃ H ₂₉ N ₃	347,5	349	Benzol	79,49	8,41	12,09	—	79,31	8,32	12,35	—
30	C ₃₃ H ₂₇ N ₃	345,5	354	Benzol	79,95	7,88	12,16	—	80,02	7,73	12,16	—
31	C ₂₅ H ₃₁ N ₃	373,5	377	Benzol	80,37	8,37	11,26	—	80,84	8,38	11,08	—
32	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ Cl ₂	360,3	358	Benzol	63,34	5,32	11,66	19,68	63,43	5,34	11,71	19,39
33	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ Cl ₂	358,3	333	Benzol	63,69	4,78	11,73	19,79	63,89	4,71	11,53	19,77
34	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ Cl ₂	372,3	319	Benzol	64,52	5,14	11,29	19,03	65,48	5,34	11,28	18,61
35	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ Cl ₂	386,3	385	Benzol	65,29	5,48	10,48	18,36	65,07	5,44	10,78	18,62
36	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂	351,4	347	Aceton	71,77	7,17	11,96	—	72,22	7,30	11,73	—
37	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂	349,4	343	Aceton	72,18	6,63	12,03	—	72,15	6,64	12,04	—
38	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂	377,5	362	Aceton	73,18	7,21	11,13	—	73,14	7,33	10,48	—
39	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ Cl ₄	427,2	481	Benzol	53,42	3,54	9,84	33,20	53,62	3,67	9,92	31,88

Schwefelwasserstoff zum entsprechenden Imidazolin- Δ^3 -thion-(5) (**1**) (vgl. Gl. 1) bewiesen.

Dem Landesamt für Forschung Nordrhein-Westfalen schulden wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit Dank. Frau Dr. *E. Bendel* danken wir für die Durchführung der analytischen Arbeiten.

Experimenteller Teil

2-Methyl-2,5-di-(3,4-dimethylphenyl)-imidazolin- Δ^3 -thion-(5) (**40**)

296 g (2 Mol) 3,4-Dimethylacetophenon und 512 g (16 gAt.) Schwefel werden in 1,25 l Methanol nach der allgemeinen Vorschrift zur Darstellung von 2-Methyl-2,4-diarylimidazolin- Δ^3 -thionen-(5)⁶ umgesetzt. Man erhält so 255 g (79% d. Th.) **40** vom Schmp. 156° C. Nach Kristallisation aus Methanol schmilzt **40** bei 161° C.

$C_{20}H_{22}N_2S$ (322,5). Ber. C 74,49, H 6,88, N 8,69, S 9,94.
Gef. C 74,05, H 6,91, N 8,78, S 9,94.
Mol-Gew. 338 (Benzol).

2-Methyl-2,4-diphenyl-imidazolin- Δ^3 -thion-(5) (**1**), 2-Methyl-2,4-di-(p-tolyl)-imidazolin- Δ^3 -thion-(5), 2-Methyl-2,4-di-(p-chlorphenyl)-imidazolin- Δ^3 -thion-(5) und 2-Methyl-2,4-di-(p-methoxyphenyl)-imidazolin- Δ^3 -thion-(5) wurden nach⁶, 2-Methyl-2,4-di-(p-isopropylphenyl)-imidazolin- Δ^3 -thion-(5) und 2-Methyl-2,4-di-(3,4-dichlorphenyl)-imidazolin- Δ^3 -thion-(5) wurden nach⁷ dargestellt.

4-Alkylamino-2H-imidazole aus Imidazolin- Δ^3 -thionen-(5) und Aminen *Allgemeine Arbeitsvorschrift*

0,25 Mol Imidazolin- Δ^3 -thion-(5) und 1,25 Mol Amin werden in 500 ml Benzol 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird, gegebenenfalls nach Abtrennen der wäßr. Phase, zunächst 2mal mit je 250 ml Wasser, dann 2mal mit je 200 ml 10proz. NaOH und anschließend noch 2mal mit je 250 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert.

Ausb. und Schmp. s. Tab. 1 und 2, Analysendaten s. Tab. 3.

Umsetzung von 2-Methyl-2,5-diphenyl-4-piperidino-2H-imidazol (**21**) *mit Schwefelwasserstoff*

37,1 g (0,1 Mol) **21** werden in 250 ml Methanol gelöst. In diese Lösung wird während 12 Stdn. H_2S (2,5 l/Stde.) eingeleitet, wobei zum Sieden erhitzt wird. Nach dem Erkalten wird mit 500 ml Wasser verdünnt und 2mal mit je 250 ml Benzol extrahiert. Durch Abdestillieren des Benzols erhält man 25 g (94% d. Th.) **1** (Schmp. 172° C), das nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 180° schmilzt. Mischschmp. mit authent. **1**: 180° C.

⁶ *F. Asinger, W. Schäfer, G. Baumgarte und P. F. Müting*, Ann. Chem. **661**, 95 (1963)

⁷ *F. Asinger, W. Schäfer und G. Kriebel*, Mh. Chem. **96**, 69 (1965).