

## 4-Amino-imidazole durch *Thorpe*-Cyclisierung

Von

Karl Gewald und Gudrun Heinhold

Sektion Chemie, Technische Universität Dresden, Deutsche Demokratische Republik

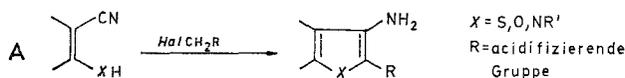
(Eingegangen am 10. Mai 1976)

### 4-Amino-imidazoles by *Thorpe*-cyclization

The alkylation of arylaminomethylenecyanamides **1** or cyano-imidothiocarbamates **2** with  $\alpha$ -halogen carbonyl compounds followed by base catalysed cyclization yields substituted 4-amino-imidazoles **4**. Imidazo[4,5-*d*]pyrimidones **5**, **6** and imidazo[4,5-*b*]pyridines **7** can be obtained from **4**.

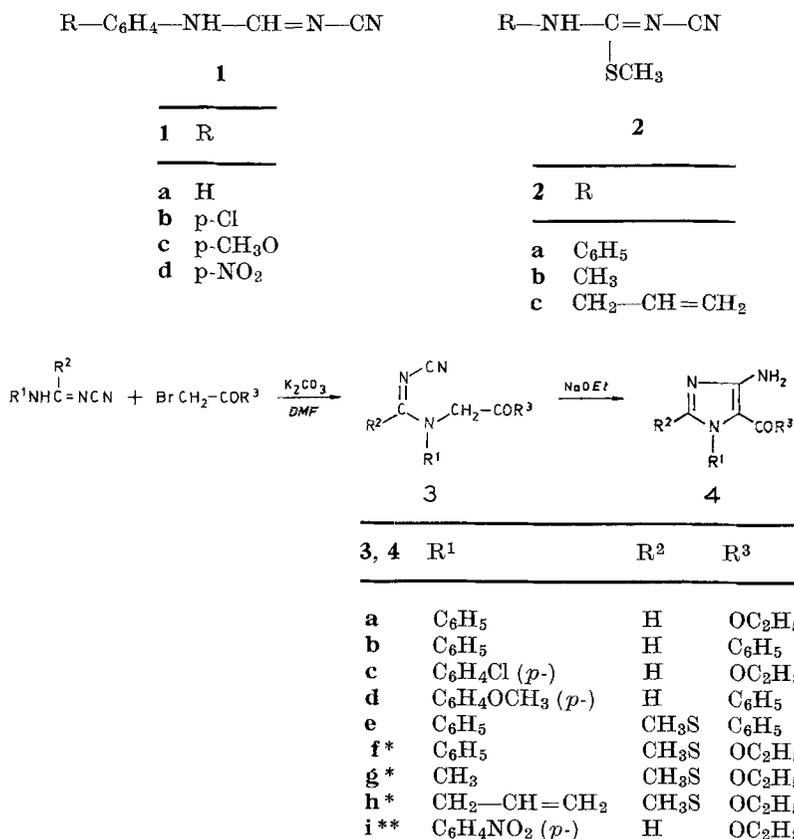
4-Aminoimidazole sind neben anderen Methoden<sup>1</sup> auch durch Nitrilcyclisierung erhältlich<sup>2</sup>. Von *Gompper* und Mitarb. wurde bereits ein Zugang über die *Thorpe*-Reaktion, ausgehend von Cyanimidodithiocarbonat und  $\alpha$ -Amino-carbonylverbindungen, beschrieben<sup>3, 4</sup>. *Edenhofer* hat kürzlich Cyanimidoester nach der gleichen Methode zu 4-Aminoimidazolen umgesetzt<sup>5</sup>, was uns zur vorliegenden Publikation veranlaßt.

Wir haben vor einiger Zeit gezeigt, daß man das für S-Verbindungen häufig benutzte Syntheseprinzip **A** in gewissem Umfange auch auf die O-analogen Nitrile ausdehnen kann<sup>6</sup>.



Inzwischen haben wir den Weg **A** auch zur Darstellung N-analoger Heterocyclen, so zur Synthese von 3-Aminopyrrolen<sup>7</sup> und 4-Amino-1-aryl-pyrazolen<sup>8</sup> heranziehen können. (Zur analogen Reaktion von acylierten o-Aminonitrilen vgl. <sup>9</sup>.) Für die Erweiterung dieses Syntheseweges boten sich auch die leicht zugänglichen Arylaminomethylen-cyanamide (N-Aryl-N'-cyanformamide)<sup>10</sup> **1** sowie die N-Cyan-S-isothioharnstoffe **2**<sup>11, 12</sup> an.

Die Alkylierung von **1** und **2** mit Bromessigester oder Phenacylbromid in Dimethylformamid und in Gegenwart von Kaliumcarbonat bei 60–80° liefert die gewünschten Cyanformamidine **3**. In Gegenwart von Natriumäthylat cyclisieren sich diese in Äthanol glatt zu



\* **3** Nicht isoliert.

\*\* **4** Nicht erhältlich.

den 1-substituierten 4-Aminoimidazolen **4**<sup>13</sup>. (Bei der Alkylierung der Nitrile **1** ist zu beachten, daß diese bei zu hohen Temperaturen in die N,N'-Diarylformamidine übergehen können.)

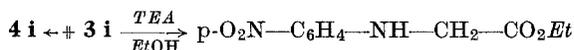
Die Synthese läßt sich — aber nicht in allen Fällen mit brauchbaren Ausbeuten — auch als Eintopfreaktion ausführen; **4 f–h** wurden aber nur so erhalten, da hier eine Isolierung von **3 f–h** Schwierigkeiten bereitete.

Für die N-arylststituierten Imidazole erzielt man Gesamtausbeuten von 55—75%, wobei **3** mit 62 bis 80% und **4** mit 80% anfällt. Die N-Alkyl-imidazole **4 g—h** waren aber nur mit 45 bzw. 41proz. Ausbeute erhältlich.

Über die sterischen Verhältnisse in **1** und **3**, die hier willkürlich wiedergegeben werden, können wir keine Angaben machen. Wir nehmen aber, zumindest für die Arylverbindungen **3**, eine basenkatalysierte Drehbarkeit an. Die geringeren Ausbeuten bei **4 g, h** dürften in der schlechteren Alkylierbarkeit begründet sein.

Die deprotonierten Systeme **1** und **2** sind ambident; auf eine konkurrierende N<sup>2</sup>-Alkylierung von **1** deutete lediglich das Auftreten von Isonitril bei einigen Versuchen hin; am Cyanamid-stickstoff alkylierte Produkte konnten wir aber in keinem Falle isolieren.

**3 i**, das sich vom stark NH-aciden **1 d** ableitet, lieferte bei der Behandlung mit Natriumäthylat in Äthanol p-Nitroanilin, mit tert. Butylat in Toluol N,N'-Di-(nitrophenyl)-formamidin. Daraus könnte man schließen, daß hier in Wirklichkeit die eben erwähnte, zu **3** isomere Struktur vorliegt. Mit Triäthylamin in Äthanol entsteht jedoch der p-Nitro-phenylglycinester<sup>14</sup>. Für die Struktur **3 i** spricht auch das UV- bzw. IR-Spektrum im Vergleich mit **1 d** bzw. **3 a**. Verursacht durch die Acceptorgruppe, dominieren hier Entalkylierung und nucleophiler Angriff am Amidin-kohlenstoff über die gewünschte *Thorpe*-Cyclisierung.



Spektren (Tab. 1) und Folgereaktionen stehen im Einklang mit der Struktur **4**. (**4 g** ist bereits beschrieben worden<sup>4</sup>.) Die Diazotierbarkeit unter üblichen Bedingungen weist die Verbindungen als aromatische Amine aus.

Mit den bekannten, üblichen Methoden erhält man aus den o-

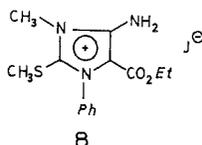
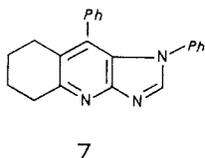
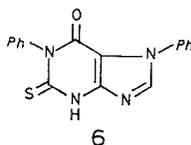
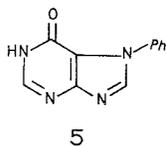


Tabelle 1. UV- und IR-Spektren von Nitrilen **3** und Imidazolinen **4**

Nr.	$\lambda_{\max}$ (EtOH) nm (log $\epsilon$ )	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ CN	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ CO	Nr.	$\lambda_{\max}$ (EtOH) nm (log $\epsilon$ )	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ NH	CO
<b>3 a<sup>a</sup></b>	264 (4,20)	2200	1750	<b>4 a<sup>b</sup></b>	247 (3,76) 291 (4,02)	3470 (3445) 3310, 3210 ass.	1690
<b>3 b</b>	248 (4,51) 270 (4,33) sh	2200	1710	<b>4 b</b>	243 (4,05) 341 (4,00)	3440, 3320	1640
<b>3 c</b>	271 (4,30)	2195	1760	<b>4 c<sup>c</sup></b>	222 (4,13) 290 (4,04)	3470, 3290 3170 ass.	1675
<b>3 d</b>	249 (4,80) 277 (4,28) sh	2200	1700	<b>4 d</b>	230 (4,28) 341 (3,99)	3450, 3300	1640
<b>3 e</b>	285 (4,88) 292 (4,40)	2200	1700	<b>4 e</b>	245 (4,09) 345 (4,02)	3180 ass. 3450, 3290	1670
<b>3 f</b>	—	—	—	<b>4 f</b>	226 (4,13) 303 (4,13)	3460, 3360	1675
<b>3 g</b>	—	—	—	<b>4 g</b>	221 (4,08) 296 (4,23)	3440, 3310	1660
<b>3 h</b>	—	—	—	<b>4 h</b>	225 (4,07) 300 (4,18)	3480, 3310	1670

<sup>a</sup> NMR in  $\text{CDCl}_3$  ( $\tau$ -Werte):  $\text{C}_2\text{H}_5$  8,25 f, 5,7 q,  $\text{CH}_2$  5,45 s, = CH 1,7 s, H arom. 2,7 m.

<sup>b</sup> NMR:  $\text{C}_2\text{H}_5$  8,9 t, 5,9 q,  $\text{NH}_2$  5,0 s, H arom. 2,7 m.

<sup>c</sup> NMR:  $\text{C}_2\text{H}_5$  8,9 t (3), 5,85 (q) (2),  $\text{NH}_2$  4,8 s (2), H arom. 2,7 m (5).

Aminocarbonylverbindungen **4** heterokondensierte Imidazole. Aus dem o-Aminoester **4 a** und Formamid entsteht das Phenylimidazo[4,5-*d*]pyrimidin (N-Phenylhypoxanthin) **5**. Phenylisothiocyanat reagiert mit **4 a** über den substituierten Thioharnstoff zum Imidazopyrimidonthion **6**. Die *Friedländer*-Reaktion von **4 b** mit Cyclohexanon liefert schließlich das substituierte Tetrahydro-imidazo[4,5-*b*]chinolin **7**.

Die Quartärisierung von **4 a** läßt sich bereits mit Methyljodid bewerkstelligen. Ein nucleophiler Austausch der Methylthiogruppe in **8** gelang uns aber nicht, da sowohl mit N- als auch mit C-Basen nur Entalkylierung zu **4 a** eintrat\*.

Der Fa. VEB Chemiekombinat Bitterfeld danken wir für finanzielle Unterstützung.

### Experimenteller Teil

#### *N*-Äthoxycarbonylmethyl-*N'*-cyan-*N*-phenyl-formamidin (**3 a**)

1,5 g **1 a** werden zusammen mit 1,7 g Bromessigsäureäthylester und 1,4 g trockenem, gepulv.  $K_2CO_3$  in 10–15 ml absol. *DMF* 30 Min. bei 75–80° gerührt. Nach dem Erkalten rührt man in 150 ml Wasser ein, versetzt mit wenig Essigsäure, saugt nach einigem Stehen ab und kristallisiert aus Äthanol. Ausb. 1,9 g (85%), Schmp. 84–86°.

#### *5*-Amino-3-phenyl-imidazol-4-carbonsäureäthylester (**4 a**)

2,1 g **3 a** (für die Cyclisierung kann auch das Rohprodukt eingesetzt werden) erwärmt man in einer Lösung von 0,5 g Na in 15 ml absol. Äthanol, bis sich alles gelöst hat (3–5 Min.). Nach 15 Min. wird in das 2–3fache Vol. Wasser eingegossen, angerieben und nach einer Stde. abgesaugt. Nach Umkristallisation aus Äthanol erhält man 1,8 g (85%) nahezu farb. Kristalle, Schmp. 97–99°.

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ . Ber. C 62,32, H 5,67, N 18,17.  
Gef. C 62,53, H 5,83, N 18,03.

#### *N*-Cyan-*N'*-phenacyl-*N'*-phenyl-formamidin (**3 b**)

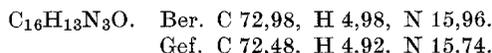
1,45 g **1 a** werden mit 2 g Phenacylbromid und 1,4 g  $K_2CO_3$  in 10 ml *DMF* unter Rühren 40–50 Min. auf 70° erhitzt. Das erkaltete Gemisch rührt man in das 5fache Vol. Wasser ein, säuert mit Eisessig an und saugt ab. Ausb. 2,2 g (84%), Schmp. 137–139° (aus Propanol).

#### (*5*-Amino-3-phenyl-imidazol-4-yl)-phenylketon (**4 b**)

a) 1,6 g **3 b** werden in einer Lösung von 0,4 g Na in 10 ml absol. Äthanol bis zur klaren Lösung erwärmt. Nach 15 Min. rührt man in das 3fache Vol. Wasser ein und saugt nach 4 Stdn. ab. Nach Umkristallisation aus Äthanol erhält man 1,4 g (88%) schwach gelb gefärbte Kristalle, Schmp. 146–148°.

\* Anmerkung nach der Korrektur: Der hier beschriebene Syntheseweg wurde inzwischen auch von R. Gompper und H. U. Wagner, *Angew. Chem.* **88**, 389 (1976), bekanntgegeben.

b) Das unter **3 b** erhaltene, unverdünnte Reaktionsgemisch wird mit einer Lösung von 0,5 g Na in 15 ml absol. Äthanol versetzt, 15 Min. weiter erwärmt und anschließend nach a) aufgearbeitet. Ausb. 1,9 g (73%), Schmp. 145—148°.

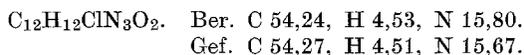


*N*-Äthoxycarbonylmethyl-*N*-*p*-chlorphenyl-*N'*-cyan-formamidin (**3 c**)

Nach der für **3 a** angegebenen Vorschrift erhält man aus 1,8 g **1 b** 2 g (79%) **3 c**, Schmp. 103—105° (aus Äthanol).

*5*-Amino-3-*p*-chlorphenyl-imidazol-4-carbonsäureäthylester (**4 c**)

Analog zu **4 a** werden aus 1,8 g **3 c** 1,5 g (83%) **4 c**, Schmp. 123—125° (aus Äthanol), erhalten.

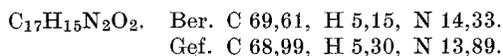


*N*-*p*-Anisyl-*N'*-cyan-*N*-phenacyl-formamidin (**3 d**)

Wie für **3 b** beschrieben, erhält man aus 1,8 g **1 c** 2 g (68%) **3 d**, Schmp. 157—159° (aus Äthanol).

(*5*-Amino-1-*p*-anisyl-imidazol-4-yl)-phenylketon (**4 d**)

Analog zu **4 b** werden aus 1,8 g **3 d** 1,5 g (84%) (oder nach Variante *b* 48%) schwach gelb gefärbte Kristalle, Schmp. 147—149° (aus Propanol), erhalten.



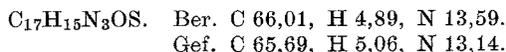
*N*-Cyan-*S*-methyl-*N'*-phenacyl-*N'*-phenyl-isothioharnstoff (**3 e**)

1,9 g **2 a** werden mit 2 g Phenacylbromid und 1,4 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 10 ml absol. DMF 1 Stde. bei 60° gerührt. Nach dem Verdünnen mit dem 4fachen Vol. Wasser versetzt man mit 0,5 ml Eisessig, Ausb. 1,9 g (62%), Schmp. 185 bis 187° (aus Äthanol).

(*5*-Amino-2-methylthio-3-phenyl-imidazol-4-yl)-phenylketon (**4 e**)

a) 1,6 g **3 e** werden in 10 ml absol. Äthanol, in dem man zuvor 0,3 g Na gelöst hat, kurz bis zur völligen Auflösung erwärmt. Nach 15 Min. verdünnt man mit Wasser und saugt ab; 1,4 g (90%) schwach gelb gefärbte Kristalle, Schmp. 137—139° (aus Äthanol).

b) Das unter **3 e** erhaltene Reaktionsgemisch wird nicht mit Wasser verdünnt, sondern mit einer Lösung von 0,5 g Na in 15 ml Äthanol versetzt, 15. Min. bei 60° gerührt und in Eiswasser eingetragen. Ausb. 1,7 g (55%), Schmp. 137—139°.



*5-Amino-2-methylthio-3-phenyl-imidazol-4-carbonsäure-äthylester (4 f)*

Nachdem man ein Gemisch von 1,9 g **2 a**, 1,7 g Bromessigester, 1,4 g  $K_2CO_3$  und 20 ml *DMF* 1 Stde. bei 60° gerührt hat, tropft man eine Lösung von 0,5 g Na in 12 ml absol. Äthanol zu und erhitzt erneut 5 Min. auf 90°. Nach dem Erkalten wird in das 4fache Vol. Wasser eingerührt und abgesaugt. Ausb. 1,9 g (68%), Schmp. 119—121° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{15}N_3O_2S$ . Ber. C 56,31, H 5,45, N 15,16.  
Gef. C 55,85, H 5,39, N 14,92.

*5-Amino-3-methyl-2-methylthio-imidazol-4-carbonsäureäthylester (4 g)*

Ein Gemisch von 1,3 g **2 b**<sup>12</sup> (Schmp. 201—203°), 1,4 g  $K_2CO_3$  und 1,7 g Bromessigsäureäthylester wird in 10 ml absol. *DMF* 2,5 Stdn. bei 60° gerührt. Danach versetzt man langsam mit einer Lösung von 0,5 g Na in 12 ml absol. Äthanol, erwärmt 10—15 Min. auf 60—80° und rührt in das 4fache Vol. Eiswasser ein. Nach beendeter Kristallisation wird abgesaugt. (Nötigenfalls wird die Mutterlauge ausgeäthert.) Ausb. 1 g (45%), Schmp. 112—114° (aus Äthanol), (Lit. <sup>4</sup> 116°).

*3-Allyl-5-amino-2-methylthio-imidazol-4-carbonsäureäthylester (4 h)*

1,6 g **2 c** werden (anstelle von **2 b**) nach der für **4 g** angegebenen Vorschrift umgesetzt. Die verdünnte Lösung wird 4mal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknung des Extraktes und Eindampfen erhält man 1 g (41%) farbl. Kristalle, Schmp. 67—69° (aus Ligroin).

$C_{10}H_{15}N_3SO_2$ . Ber. C 49,78, H 6,27, N 17,42.  
Gef. C 50,02, H 6,45, N 17,84.

*N-Äthoxycarbonyl-N'-cyan-N-p-nitrophenyl-formamidin (3 i)*

In einer Lösung von 1,2 g *K-t*-Butylat in 12 ml *DMF* löst man 1,9 g **1 d**, tropft 1,7 g Bromessigsäureäthylester zu und rührt 1 Stde. bei 60°. Danach wird in viel Wasser eingerührt, und nach dem Anreiben einige Stdn. stehengelassen. Ausb. 1,4 g, Schmp. 117—121° (aus Propanol).

$C_{12}H_{12}N_4O_4$ . Ber. C 52,17, H 4,38, N 20,28.  
Gef. C 52,64, H 4,66, N 19,64.

IR (KBr): CN 2200, CO 1765, C=N 1630  $cm^{-1}$ .

UV (Äthanol),  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ): 228 (4,11), 310 (4,22), 377 sh.

*7-Phenyl-7H-purin-6(1H)-on (5)*

1,7 g **4 a** werden in 8 ml Formamid unter Zusatz von 3 Tropfen  $Ac_2O$  75 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fallen glänzende, grauefärbte Kristalle aus. Ausb. 1 g (66%), Schmp. 295—297° (aus Formamid).

$C_{11}H_8N_4O$ . Ber. C 62,25, H 3,80, N 26,40.  
Gef. C 61,86, H 3,68, N 25,95.

*1,7-Diphenyl-2-thioxo-7H-purin-6(1H)-on (6)*

1,15 g **4 a** werden mit 1,7 g Phenylisothiocyanat in 10 ml absol. Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; farblose Kristalle, Schmp. 174—176°.

Kocht man sie 2 Stdn. in 15 ml 2*N*-NaOH, so erhält man nach Ansäuern mit verd. HCl, Absaugen und Umkristallisation aus Eisessig 0,9 g (55%) 7, Schmp. 301—304° (Zers.).

$C_{17}H_{12}N_4OS$ . Ber. N 17,49, S 10,00. Gef. N 17,43, S 10,20.

5,6,7,8-Tetrahydro-1,9-diphenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinolin (7)

2,7 g **4 b**-Hydrochlorid (erhältlich durch Einleiten von HCl in eine äther. Lösung von **4 b**) erhitzt man mit 12 g Cyclohexanon 20 Min. auf 130—150°. (Die Dampfblasenentwicklung muß völlig beendet sein.) Nach dem Erkalten wird mit absol. Äther verrührt und abgesaugt.

Das Hydrochlorid löst man in DMF und erhält durch Zugabe von verd.  $NH_3$  1,6 g (50%) gelbe Kristalle, Schmp. 249—253°.

$C_{22}H_{19}N_3$ . Ber. C 81,20, H 5,89, N 12,91.  
Gef. C 80,99, H 6,11, N 12,82.

$\lambda_{max}$  (Äthanol), nm (log  $\epsilon$ ): 263 (3,91), 300 (4,05).

4-Amino-5-äthoxycarbonyl-3-methyl-2-methylthio-1-phenylimidazolium-jodid (8)

1 g **4 a** werden zusammen mit 2 g Methyljodid in 10 ml Nitromethan 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vak. erhält man gelbgefärbte Kristalle, Schmp. 140—144°.

$C_{14}H_{18}O_2N_3SJ$ . Ber. C 40,09, H 4,29, N 10,02, S 7,63, J 30,31.  
Gef. C 39,21, H 4,12, N 10,10, S 7,91, J 29,40.

### Literatur

- <sup>1</sup> M. R. Grimmet, Adv. in heterocyclic chem. **12**, 104. New York: Academic Press. 1970.
- <sup>2</sup> A. F. Pozharski, A. D. Garnovski und A. M. Simonov, Usp. Khim. **35**, 261 (1966) (Zusammenf.); F. Johnson und W. A. Nasutavicus, US-Pat. 3 261 873 (1966), Chem. Abstr. **51**, 12211 (1966); M. Julia und H. D. Tam, Bull. Soc. chim. France **1971**, 1303.
- <sup>3</sup> R. Gompper, M. Gäng und F. Saygin, Tetrahedron Letters **1966**, 1885.
- <sup>4</sup> M. Gäng, Dissertation Techn. Hochsch. Stuttgart 1965.
- <sup>5</sup> A. Edenhofer, Helv. chim. Acta **58**, 2192 (1975).
- <sup>6</sup> K. Gewalt und H. J. Jänsch, J. prakt. Chem. **315**, 779 (1973); 5th Symposium on the chemistry of heterocycl. compounds, Bratislava 1975, summaries S. 80.
- <sup>7</sup> K. Gewalt und U. Hain, DDR-Pat. 112 756 (1974); Chem. Abstr. **84**, 164 600 (1976).
- <sup>8</sup> K. Gewalt, H. J. Jänsch und O. Calderon, DDR-Pat. 113 359 (1975); Chem. Abstr. **84**, 135 647 (1976).
- <sup>9</sup> E. E. Garcia, L. E. Benjamin und R. J. Freyer, J. Heterocycl. Chem. **10**, 51 (1973); R. A. Crochet, J. T. Boatright und C. De Witt Blanton, Jr., J. Heterocyclic Chem. **11**, 143 (1974).
- <sup>10</sup> H. Schäfer und K. Gewalt, J. prakt. Chem. **318**, 347 (1976).
- <sup>11</sup> E. Fromm und H. Wenzel, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 804 (1922).

- <sup>12</sup> *C. G. McCarty, J. E. Parkinson und D. M. Wieland, J. org. Chem.* **35**, 2067 (1970), vgl. *R. J. Timmons und L. S. Wittenbrock, ibid.* **32**, 1566 (1967).
- <sup>13</sup> *K. Gewalt und G. Heinhold, DDR-Pat.* 118 640 (1976).
- <sup>14</sup> *P. L. Southwick, H. C. Dimond und R. E. Stansfield, J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 1611 (1956).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Doz. Dr. K. Gewalt*

*Sektion Chemie*

*Technische Universität Dresden*

*Mommsenstraße 13*

*DDR-8027 Dresden*

*Deutsche Demokratische Republik*