

# Substituierte 2-Alkoxy-5-amino- und -2,5-diamino-imidazole aus Oxazol-2-yliden-cyanamiden

K. Gewalt, J. Angermann und H. Schäfer

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden, D-01062 Dresden, Bundesrepublik Deutschland

## Substituted 2-Alkoxy-5-amino- and -2,5-diamino-imidazoles from Oxazol-2-yliden-cyanamides

**Summary.** N-Cyano-S-methyl-isothio-ureases (**1**) react with  $\alpha$ -halogen ketones (**2**) by ring closure yielding the (3*H*-oxazol-2-yliden)-cyanamides **3**. by ring transformation, 2-Alkoxy-5-amino-1-phenyl-3*H*-imidazol-4-yl)-ketones (**4**) are formed. Primary and secondary amines react with **3** to give 2-N-alkylated (2,5-Diamino-1-phenyl-3*H*-imidazol-4-yl)-ketones.

**Keywords.** (2-Alkoxy-5-amino-imidazol-4-yl)-ketones; N-Cyano-S-methyl-isothioureases; (2,5-Diamino-imidazol-4-yl)-ketones;  $\alpha$ -Halogenketones; Oxazol-2-yliden-cyanamides.

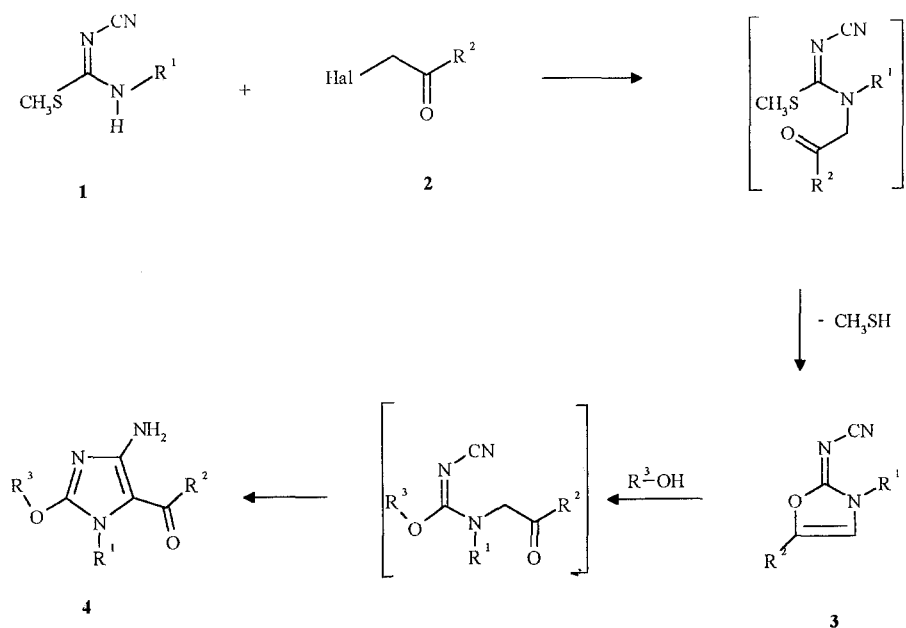
## Einleitung

In einer früheren Arbeit hatten wir u.a. mitgeteilt, daß aus dem N-Cyan-S-methyl-N'-phenacyl-N'-phenyl-isothioharnstoff das (5-Amino-2-methylthio-3-phenyl-imidazol-4-yl)-phenylketon entsteht [1]. In Wirklichkeit handelt es sich um das (5-Amino-2-ethoxy-3-phenyl-imidazol-4-yl)-phenylketon, über dessen Bildung wir im folgenden berichten.

## Ergebnisse und Diskussion

N-Cyan-S-methyl-isothioharnstoff (**1**, [2, 3]) reagiert mit  $\omega$ -Bromacetophenon oder Chloraceton (**2**) zu den (3*H*-Oxazol-2-yliden)-cyanamiden **3a–c** (45–58%). Er steht damit in Analogie zum Anilinomethylen-2-methylthio-malononitril, das beim Umsatz mit Halogenketonen Oxazolin-2-yliden-malononitrile liefert [4]. Oxazol-2-yliden-cyanamide des vorgegebenen Typs sind bisher nicht bekannt, sondern nur Oxazolyl- und Benzoxazolyl-cyanamide [5–7].

(3*H*-Oxazol-2-yliden)-cyanamide erleiden mit Basen eine Ringtransformation. **3** reagiert bei 50 °C mit Alkoholen in Gegenwart von Natriumalkoholat zu den (5-Amino-2-alkoxy-3-phenyl-3*H*-imidazol-4-yl)-ketonen **4a–d** (31–55%). Der Addition des Alkohols folgt hier eine *Thorpe*-Cyclisierung zum Imidazol. Letzteres Reaktionsprinzip ist bereits bekannt [4, 8], 2-Alkoxy-5-amino-imidazole aber nicht.



| 3 | R <sup>1</sup>                      | R <sup>2</sup>                | 4 | R <sup>1</sup>                | R <sup>2</sup>                | R <sup>3</sup>                |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| a | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | a | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>               |
| b | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>       | CH <sub>3</sub>               | b | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| c | CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | c | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |
|   |                                     |                               | d | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               |

Formel 1

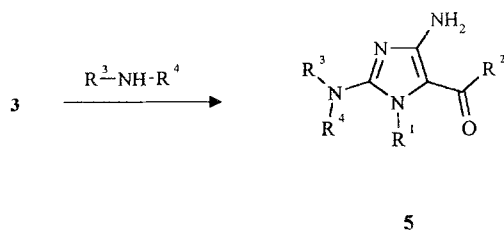
Primäre und sekundäre aliphatische Amine reagieren analog. Man erhält die (5-Amino-2-alkylamino-3-phenyl-3*H*-imidazol-4-yl)-phenyl-und-methylketone (**5**, 20–80%). Diamino-imidazole des Typs **4** sind bisher nicht bekannt. Das 2,4-bis-(Dimethylamino)-1-methyl-imidazol, auf anderem Wege hergestellt, wurde bereits beschrieben [9].

Schließlich ist auch Thiophenol ein geeigneter Partner, der allerdings nur in geringfügiger Ausbeute (5-Amino-3-phenyl-2-phenylthio-3*H*-imidazol-4-yl)-phenylketon (**6**) liefert.

Die dargestellten Verbindungen wurden durch Elementaranalysen und IR-, UV- und NMR-Spektren charakterisiert.

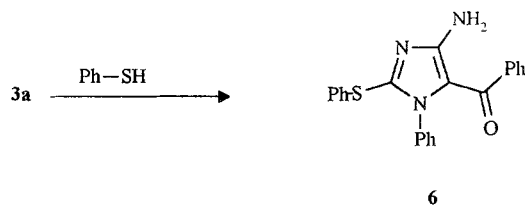
### Experimentelles

Die Schmelzpunkte sind auf dem Heiztisch bestimmt worden. Die NMR-Spektren wurden in *DMSO*-d<sub>6</sub>, die IR-Spektren fest in KBr, die UV-Spektren in Methanol aufgenommen. Die Elementaranalysen (C, H, N) stimmen mit den berechneten Werten innerhalb der Fehlergrenzen überein.

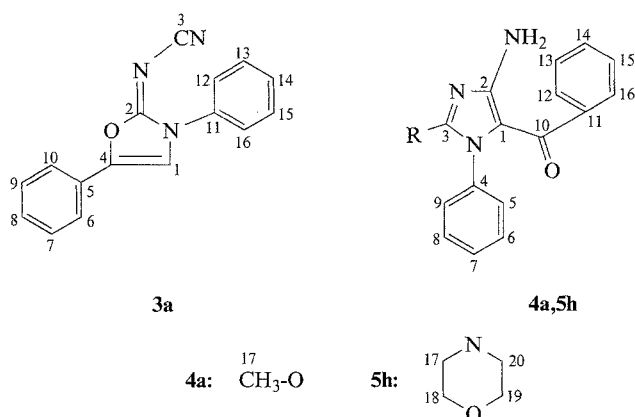


| 5 | R <sup>1</sup>                      | R <sup>2</sup>                | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>                  |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------|
| a | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H  | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |
| b | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H  | C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>  |
| c | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                 |
| d | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>       | CH <sub>3</sub>               | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> |                                 |
| e | CH <sub>3</sub>                     | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> |                                 |
| f | CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> |                                 |
| g | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> |                                 |

Formel 2



Formel 3



Formel 4

<sup>13</sup>C-NMR (δ, ppm): **3a**: 156.21 (2), 142.86 (4), 134.10 (11), 129.44 (13, 15), 129.21 (7, 9), 129.12 (14), 128.30 (8), 125.67 (5), 123.41 (12, 16), 123.21 (6, 10), 114.27 (3), 113.62 (1); **4a**: 180.04 (10), 157.80 (2), 155.59 (3), 139.56 (4), 135.43 (11), 129.37 (14), 128, 21 (6, 8, 13, 15), 127.32 (12, 16), 126, 48 (7), 126.28 (5, 9), 109.92 (1), 55.55 (17); **5h**: 180.02 (10), 158.47 (2), 156,59 (3), 140.76 (4), 138.25 (11), 128.85 (14), 128.50 (6, 8), 128.18 (13, 15), 127.57 (12, 16), 127.50 (7), 126.89 (5, 9), 113.46 (1), 65.37 (18, 19), 48, 42 (17, 20).

*(3H-Oxazol-2-yliden)-cyanamide (3)*

10 mmol N-Cyan-S-methyl-isothioharnstoff (**1**) werden mit 1.4 g (10 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat und 10 mmol  $\omega$ -Bromacetophenon bzw. Chloraceton in 20 ml Dimethylformamid bei 100 °C Badtemperatur 1 h gerührt. Nach dem Erkalten rührt man in 60 ml Wasser ein und saugt nach kurzem Stehen ab.

*(3,5-Diphenyl-3H-oxazol-2-yliden)-cyanamid (3a)*

C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O (261.3); Ausb.: 1.5 g (58%); Schmp.: 188–190 °C (EtOH); <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 7.2–7.6 (m, 10H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.05 (s 1 H, =CH–); IR: 2186 (CN) cm<sup>-1</sup>; MS:  $m/e$  = 261.

*(5-Methyl-3-phenyl-3H-oxazol-2-yliden)-cyanamid (3b)*

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O (199.2); Ausb.: 0.9 g (45%); Schmp.: 168–169 °C (EtOH); <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.40–7.70 (m, 6 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, =CH–); IR: 2194 (CN) cm<sup>-1</sup>.

*(4-Allyl-5-phenyl-3H-oxazol-2-yliden)-cyanamid (3c)*

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O (225.2); Ausb.: 0.35 g (15%); Schmp.: 76–78 °C (EtOH).

*(2-Alkoxy-5-amino-3H-imidazol-4-yl)-ketone (4)*

0.3 g Natrium werden in 10 ml des entsprechenden Alkohols gelöst. Dazu gibt man 5 mmol **3** und erwärmt 20–30 min im Wasserbad auf 50 °C. Nach dem Erkalten wird das Gemisch in 40 ml Wasser eingerührt und abgesaugt.

*(5-Amino-2-methoxy-3-phenyl-3H-imidazol-4-yl)-phenylketon (4a)*

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> (293.3); Ausb.: 0.8 g (55%); Schmp.: 190–191 °C (MeOH); <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 3.95 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.0–7.25 (m, 12 H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>); IR: 3380, 3269 (NH<sub>2</sub>), 1625 (CO) cm<sup>-1</sup>.

*(5-Amino-2-ethoxy-3-phenyl-3H-imidazol-4-yl)-phenylketon (4b)*

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (307.4); Ausb.: 0.5 g (39%); Schmp.: 142–144 °C (EtOH); <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.25 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.40 (q, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.95–7.20 (m, 12 H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>); IR: 3390, 3270 (NH<sub>2</sub>), 1622 (CO) cm<sup>-1</sup>.

*(5-Amino-3-phenyl-2-propoxy-3H-imidazol-4-yl)-phenylketon (4c)*

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (321.4); Ausb.: 0.5 g (31%); Schmp.: 127–130 °C (*n*-PrOH/H<sub>2</sub>O = 2/1); <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 0.80 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.30 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.95–7.40 (m, 12 H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>); IR: 3390, 3275 (NH<sub>2</sub>), 1630 (CO) cm<sup>-1</sup>.

*(5-Amino-2-methoxy-3-phenyl-3H-imidazol-4-yl)-methylketon (4d)*

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (231.3); Ausb.: 0.5 g (42%); Schmp.: 225–227 °C (MeOH); <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 2.70 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.15 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.50–7.70 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); IR: 3390, 3295 (NH<sub>2</sub>), 1632 (CO) cm<sup>-1</sup>.

*(2,5-Diamino-2-N-n-butyl-3-phenyl-3H-imidazol-4-yl)-phenylketon (5a)*

1.3 g (5 mmol) **3a** erwärmt man unter Rühren in 10 ml *n*-Butylamin 4 h auf 60 °C. Nach dem Erkalten verrührt man mit 40 ml Wasser und saugt nach 2-stg. Stehen in der Kälte ab. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O (334.4);

Ausb.: 0.3 g (19%); Schmp.: 155–156 °C (Essigester);  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 0.85 (t, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (q, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.10 (t, 1 H, NH), 6.95–7.10 (m, 12 H,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{NH}_2$ ); UV/Vis:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 241 (4.11), 346 (4.20) nm.

*(2,5-Diamino-2-N-cyclohexyl-3-phenyl-3H-imidazol-4-yl)-phenylketon (5b)*

1.3 g (5 mmol) **3a** und 10 ml Cyclohexylamin werden bei 80 °C 3 h gerührt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 40 ml Wasser und saugt ab.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$  (360.5); Ausb.: 1.5 g (83%); Schmp.: 214–216 °C (*n*-PrOH);  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 1.05–1.80 (m, 11 H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 3.60 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 5.75 (d, 1 H, NH), 7.00–7.10 (m, 10H, 2  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

*(2,5-Diamino-2-N-dimethyl-3-phenyl-3H-imidazol-4-yl)-phenylketon (5c)*

1.3 g (5 mmol) **3a** werden in 10 ml einer 25-proz. ethanolischen Dimethylaminlösung bei 40 °C 4 h gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 40 ml Wasser verrührt und abgesaugt.  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$  (306.4); Ausb.: 0.45 g (30%); Schmp.: 185–187 °C (*n*-PrOH);  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 2.67 (s, 6 H,  $2\text{CH}_3$ ), 6.66 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 6.95–7.20 (m, 10 H,  $2\text{C}_2\text{H}_5$ ); IR: 3350, 3260 ( $\text{NH}_2$ ), 1630 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ ; UV/Vis:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 243 (4.11), 348 (4.22) nm.

*(5-Amino-2-morpholino-3H-imidazol-4-yl)-ketone (5d–g)*

5 mmol **3** werden bei 95 °C Badtemperatur 1 h in 10 ml Morpholin erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 40 ml Wasser verrührt und abgesaugt.

*(5-Amino-2-morpholino-3-phenyl-3H-imidazol-4-yl)-methylketon (5d)*

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$  (286.3); Ausb.: 0.3 g (21%); Schmp.: 147–150 °C (*n*-PrOH); IR: 3370, 3260 ( $\text{NH}_2$ ), 1625 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ ; UV/Vis:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 236 (4.07), 323 (4.21) nm.

*(5-Amino-3-methyl-2-morpholino-3H-imidazol-4-yl)-phenylketon (5e)*

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$  (286.3); Ausb.: 0.6 g (41%); Schmp.: 186–188 °C (*n*-PrOH);  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 2.95 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.25 (t, 4 H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.70 (t, 4 H,  $2\text{CH}_2$ ), 6.45 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.40–7.50 (m, 5 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); IR: 3375, 3260 ( $\text{NH}_2$ ), 1622 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ ; UV/Vis:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 238 (4.00), 344 (4.10) nm.

*(3-Allyl-5-amino-2-morpholino-3H-imidazol-4-yl)-phenylketon (5f)*

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$  (312.4); Ausb.: 1.4 g (42%); Schmp.: 169–171 °C (*n*-PrOH);  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 3.20 (t, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (t, 4 H,  $2\text{CH}_2$ ), 4.15 (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.60–5.65 (m, 3 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.20 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.45–7.55 (m, 5 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); IR: 3400, 3260 ( $\text{NH}_2$ ), 1625 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ ; UV/Vis:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 241 (4.06), 344(4.10) nm.

*(5-Amino-2-morpholino-3-phenyl-3H-imidazol-4-yl)-phenylketon (5g)*

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$  (348.4); Ausb.: 0.8 g (47%); Schmp.: 183–184 °C (*n*-PrOH);  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 3.00 (t, 4 H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.40 (t, 4 H,  $2\text{CH}_2$ ), 6.65 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.00–7.20 (m, 10 H,  $2\text{C}_2\text{H}_5$ ); IR: 3382, 3270 ( $\text{NH}_2$ ), 1633 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ ; UV/Vis:  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 244 (4, 10), 339 (4.21) nm.

*(5-Amino-3-phenyl-2-phenylthio-3H-imidazol-4-yl)-phenylketon (6)*

Ein Gemisch von 1.3 g (5 mmol) **3a**, 2.2 g (20 mmol) Thiophenol und 3 ml abs. Dimethylformamid versetzt man mit 0.3 g Natriummethylat und erhitzt es bei 100 °C Badtemperatur 5 h. Nach dem

Erkalten verrührt man mit 40 ml Wasser und saugt ab.  $C_{22}H_{17}N_3OS$  (371.4); Ausb.: 0.3 g (17%); Schmp.: 181–184 °C (*i*-PrOH);  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 6.65 (s, 2 H,  $NH_2$ ), 7.05–7.75 (m, 15 H, 3  $C_6H_5$ ); IR: 3370, 3260 ( $NH_2$ ), 1624 (CO)  $cm^{-1}$ .

### Literatur

- [1] Gewalt K, Heinhold G (1976) *Monatsh Chem* **107**: 1413–1421
- [2] Gompper R, Gäng M, Saygin F (1966) *Tetrahedron Lett*: 1885–1889; Mc Carty CG, Parkinson JE, Wieland DM (1970) *J Org Chem* **35**: 2067–2069
- [3] Timmons RJ, Wittenbrock LS (1967) *J Org Chem* **32**: 1566–1572; Fromm E, Wenzel H (1922) *Ber Dtsch Chem Ges* **55**: 804–813; Hantzsch A, Wolvekamp M (1904) *Liebigs Ann Chem* **331**: 265–297
- [4] Gewalt K, Schäfer H, Bellmann P, Hain U (1992) *J prakt Chem* **334**: 491–496
- [5] Loop W, May HJ, Baganz H (1969) *Chem Ber* **102**: 230–242
- [6] Webb RL, Labaw C (1982) *J Heterocycl Chem* **19**: 1205–1206
- [7] Garatt PJ, Hobbs CJ, Wrigglesworth R (1989) *Tetrahedron* **45**: 829–834
- [8] Gompper R, Wagner HH (1976) *Angew Chem* **88**: 389–401
- [9] Gompper R, Schelble J (1981) *Synthesis*: 647–548

*Received September 18, 1995. Accepted October 9, 1995*