

Annemarie Hetzheim und Hans Beyer

Ringspaltungen von O.N-Heterocyclen, III<sup>1)</sup>

## Synthese und Reaktivität von Imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazolen und Imidazo[2.1-*b*][1.3.4]oxadiazinen

Aus der Sektion Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 21. August 1969)



1-Acylamino-4-aryl-imidazolone-(2) reagieren mit Phosphoroxchlorid zu Imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazolen (**1a–p**), die mit Säuren und Alkalien definierte Spaltprodukte liefern. Aus 1-Amino-4-phenyl-imidazolone-(2) (**4**) erhält man mit  $\alpha$ -Halogen-ketonen 2*H*-Imidazo[2.1-*b*][1.3.4]oxadiazine (**6a–h**). Der Reaktionsverlauf dieser Synthese sowie die Struktur der neuen Biheterocyclen wurden durch Ringspaltungen und spektroskopische Untersuchungen gesichert.

### Ring Cleavage of O.N-Heterocyclic Compounds, III<sup>1)</sup>

#### Synthesis and Reactivity of Imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazoles and Imidazo[2.1-*b*][1.3.4]oxadiazines

1-Acylamino-4-aryl-imidazol-2-ones cyclize in the presence of phosphorus oxychloride to give imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazoles (**1a–p**), which are cleaved to definite products by acids and bases. By treatment of 1-amino-4-phenylimidazol-2-one with  $\alpha$ -halogenketones 2*H*-imidazo[2.1-*b*][1.3.4]oxadiazines (**6a–h**) are obtained. The course of this reaction and the structure of the new biheterocycles are confirmed by ring fissions and spectroscopic investigations.



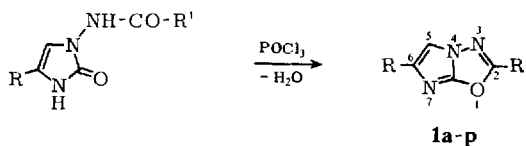
Die Hydrolyse von 2-Amino-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazolium-halogeniden bietet, wie bisherige Untersuchungen bewiesen haben, keine Möglichkeit zur Synthese von Imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazolen<sup>2,3)</sup>. Man kann jedoch diesen neuen Biheterocyclen, ausgehend von 1-Acylamino-4-aryl-imidazolonen-(2) mit Phosphoroxchlorid als kondensierendes Agens, überraschend schnell und mit guten Ausbeuten synthetisieren.

Bei einer maximalen Reaktionsdauer von 45 Minuten ließen sich auf diese Weise 1-Acetamino-, 1-Isobutyrylamino-, 1-Phenylacetamino- und 1-Benzamino-4-aryl-imidazolone-(2) in meist sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazolen (**1a–p**) cyclisieren. Bei der Zersetzung des Phosphoroxchlorids mit Wasser fallen die 2.6-Diaryl- und 6-Aryl-2-aralkyl-Derivate **1g–p** sofort aus, dagegen die 2-Alkyl-6-aryl-Derivate meist erst nach Neutralisieren der Reaktionslösung. Es sind farblose Substanzen mit relativ schwacher Basizität, deren Schmelzpunkte meist erheblich niedriger als die der entsprechenden 1-Acylamino-4-aryl-imidazolone-(2) liegen.

<sup>1)</sup> II. Mitteil.: A. Hetzheim, O. Peters und H. Beyer, Chem. Ber. 100, 3418 (1967).

<sup>2)</sup> A. Hetzheim, Z. Chem. 9, 337 (1969).

<sup>3)</sup> H. Beyer und A. Hetzheim, Chem. Ber. 97, 1031 (1964); Z. Chem. 2, 152 (1962).



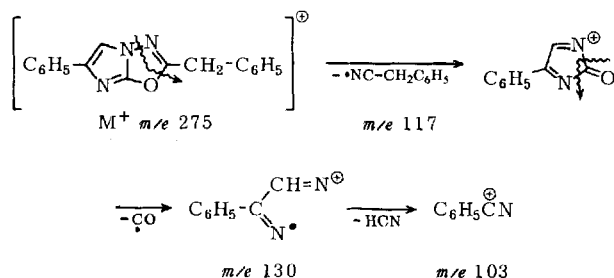
l	R	R'	l	R	R'
a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	i	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
b	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	j	<i>p</i> -H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
c	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	k	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
d	<i>p</i> -H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	l	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	m	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
f	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	n	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	o	<i>p</i> -H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
h	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Die Struktur des neuen bicyclischen Systems wurde durch IR-, NMR- und Massenspektren gesichert.

Die 1-Acylamino-4-aryl-imidazolone-(2) zeigen im IR-Spektrum eine starke Amidbande im Bereich von 1680–1690/cm und eine Absorption bei 1705–1730/cm, die der C=O-Gruppe des Imidazolrings zuzuordnen ist. Beide Banden treten nach der Cyclisierung zum Imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazol nicht mehr auf.

Das H<sup>1</sup>-NMR-Spektrum<sup>4)</sup> des 2-Benzyl-6-phenyl-imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazols (**1g**) bestätigt ebenfalls die Konstitution dieses Verbindungstyps. Das Multipllett bei  $\tau$  2.60 ppm entspricht den 11 aromatischen Protonen. Die CH<sub>2</sub>-Protonen mit einem scharfen Singulett bei  $\tau$  5.85 ppm zeigen die erwartete starke paramagnetische Verschiebung der Resonanz infolge des benachbarten Imidazo-oxadiazol-Rings und der Phenylgruppe.

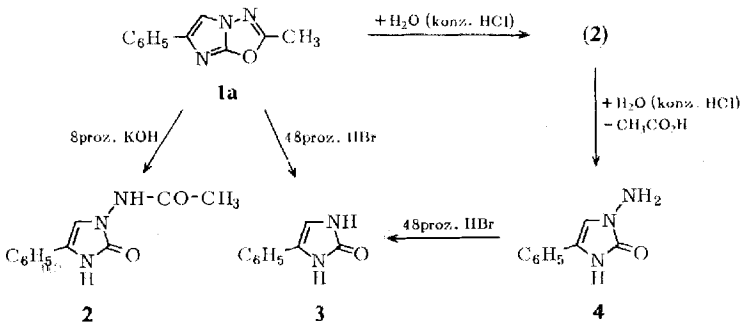
Weiterhin ergab das Massenspektrum von **1g** den Molekül-Ionen-Peak beim berechneten Molekulargewicht. Die Fragmentierung von **1g** beginnt mit dem Abbau des Oxadiazolrings, dem dann die Spaltung des Imidazols folgt:



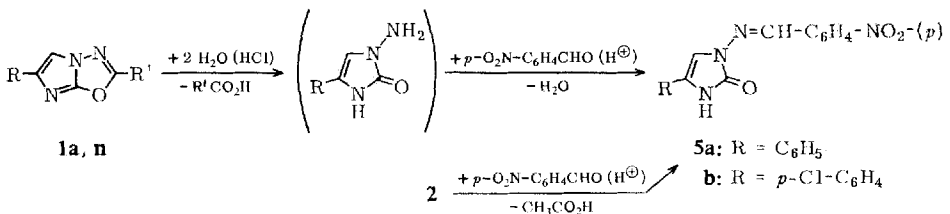
Um die Stabilitätsänderung des 1.3.4-Oxadiazols durch den ankondensierten Imidazolring und den Einfluß der Substituenten zu überprüfen, wurden Hydrolyseversuche mit Säuren und Basen durchgeführt.

<sup>4)</sup> In CDCl<sub>3</sub> aufgenommen (TMS als innerer Standard).

Erhitzt man **1a** in 48proz. Bromwasserstoffsäure, so läßt sich nach kurzer Siededauer 4-Phenyl-imidazolone-(2) (**3**) isolieren. Hierbei wird nicht nur der Ring geöffnet, sondern gleichzeitig die Acetylgruppe des 1-Acetamino-4-phenyl-imidazolons-(2) (**2**) abgespalten und das intermediär auftretende 1-Amino-4-phenyl-imidazolone-(2) (**4**) desaminiert, was sich offenbar durch einen oxydativen Angriff auf die *N*-Aminogruppe erklären läßt<sup>5)</sup>. Die genannten Zwischenprodukte können bei der Hydrolyse unter anderen Bedingungen gefaßt werden. Mit konz. Salzsäure verläuft der Abbau von **1a** quantitativ bis zu **4**. Dagegen entsteht als Endprodukt der alkalischen Hydrolyse von **1a** zunächst **2**, das bei längerer Reaktionsdauer auch in alkalischer Lösung zu **4** entacetyliert wird. Zu **4** gelangt man ebenfalls nach mehrstündigem Erhitzen von **1a** mit Hydrazinhydrat.



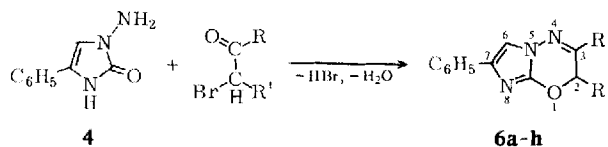
Als wesentlich resistenter erweist sich 2-Phenyl-6-[*p*-chlor-phenyl]-imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazol (**1n**) bei der Hydrolyse. Nach 2stdg. Sieden in Bromwasserstoffsäure bzw. 8proz. Kalilauge erhält man **1n** unverändert zurück, ohne daß Lösung eingetreten ist. Die Ringspaltung dieser Verbindung ist allerdings mit Säuren in Anwesenheit einer molaren Menge *p*-Nitro-benzaldehyd möglich, wengleich die Reaktionsdauer länger ist als die unter den gleichen Bedingungen durchgeführte Spaltung von **1a**. Man erhält so die Imidazolone **5a, b**, die mit den authentischen Verbindungen<sup>3)</sup> identisch sind.



Zusammenfassend resultiert aus den Spaltversuchen, daß der ankondensierte Imidazolring nur beschränkt stabilisierend auf das 1.3.4-Oxadiazol wirkt und die Phenylsubstituenten in gewissem Grade die Ringöffnung mit Säuren und Basen erschweren. Dieses läßt sich vor allem auf die geringe Löslichkeit der 2.6-Diaryl-imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazole zurückführen.

<sup>5)</sup> K. Hoegerle, *Helv. chim. Acta* **41**, 542 (1958).

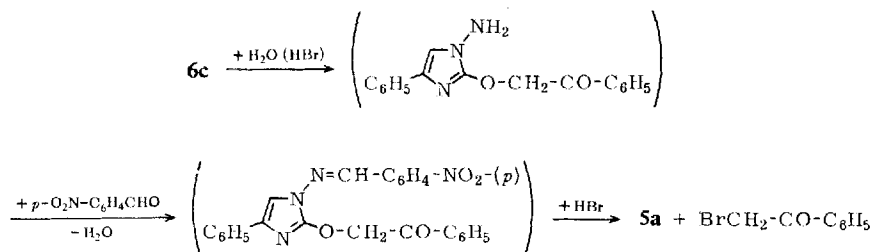
Ein weiteres unbekanntes heterocyclisches System konnte aus 1-Amino-4-aryl-imidazolonen-(2) und  $\alpha$ -Halogen-ketonen synthetisiert werden<sup>6)</sup>. Man erhält in einer überraschend schnell verlaufenden Reaktion 2*H*-Imidazo[2.1-*b*][1.3.4]oxadiazine (**6a-h**):



<b>6</b>	R	R'	<b>6</b>	R	R'
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>e</b>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
<b>b</b>	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>f</b>	<i>p</i> -H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
<b>c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>g</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
<b>d</b>	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>h</b>	<i>p</i> -O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H

Der Ringschluß unter Angriff des  $\alpha$ -Halogen-ketons auf den Imidazol-Stickstoff wurde durch das IR-Spektrum ausgeschlossen. Die deutlich ausgeprägte C=O-Bande des 1-Amino-4-phenyl-imidazolons-(2) ist bei **6a-h** nicht mehr vorhanden. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß das  $\alpha$ -Halogenketon auch so reagieren kann, daß die Reste R und R' in **6** vertauscht sind. Die Struktur von **6a-h** und damit der Reaktionsverlauf der Synthese dieser Verbindungen wurde jedoch eindeutig durch chemische, massenspektroskopische und NMR-Untersuchungen gesichert.

Bei der Umsetzung von **6c** mit *p*-Nitro-benzaldehyd und Bromwasserstoffsäure isoliert man infolge einer Ringaufspaltung des 1.3.4-Oxadiazins  $\omega$ -Brom-acetophenon und **5a**. Hierbei wird offenbar zunächst die C-N-Bindung unter Kondensation mit *p*-Nitro-benzaldehyd gelöst und im letzten Reaktionsschritt durch einen nucleophilen Angriff des Bromid-Ions auf das C-Atom 2 die Ätherbindung gespalten. Befände sich jedoch der Phenylrest in 2-Stellung des Imidazo-oxadiazins, müßte sich anstelle von  $\omega$ -Brom-acetophenon  $\alpha$ -Brom-phenylacetaldehyd bilden.



Dieses Ergebnis wurde auch durch das Massenspektrum von **6d** bestätigt. Der leicht überschaubare Fragmentierungsprozeß verläuft ähnlich wie beim Imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazol und beginnt mit der Aufspaltung des 1.3.4-Oxadiazinrings. Es entstehen die Fragmente  $m/e$  172 =  $[M - 181 (183)]^+$  sowie  $m/e$  181 (183), das dem Bruchstück  $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CN}^+$  zuzuordnen ist. Das Imidazol-Fragment zerfällt dann nach dem Schema S. 273 unter Eliminierung von CO.

<sup>6)</sup> H. Beyer und A. Hetzheim, Z. Chem. 2, 153 (1962).

Nach dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum liegt das *2H*-Imidazo-oxadiazin und nicht das tautomere *4H*-Derivat vor. **6c** zeigt bei  $\tau$  4.55 ppm die  $\text{CH}_2$ -Protonen neben dem Multiplett der aromatischen Protonen ( $\tau$  2.20–2.70 ppm)<sup>4</sup>.

Die Bildung von **6a–h** verläuft nur mit  $\alpha$ -Brom-ketonen in guten Ausbeuten, dagegen entstehen mit  $\alpha$ -Chlor-ketonen nur sehr geringe Mengen des Bicyclus. Im sauren Medium wird die Reaktion blockiert. Es bietet sich also keine Möglichkeit, ausgehend von 1-Acetamino-4-phenyl-imidazol-(2) in äthanolischer Salzsäure mit  $\omega$ -Brom-acetophenon in einem Schritt **6c** darzustellen. Nach 1stdg. Reaktionsdauer hat sich nahezu quantitativ 1-Amino-4-phenyl-imidazol-(2) gebildet. Mit 3-Brom-butanon-(2) entsteht zunächst das Hydrobromid von **6a**, aus dem leicht die betreffende Base erhältlich ist. Aromatische  $\alpha$ -Brom-ketone ergeben sofort die freien 3,7-Diaryl-*2H*-imidazo-oxadiazine (**6b–h**). Alle dargestellten aromatisch substituierten *2H*-Imidazo[2.1-*b*][1.3.4]oxadiazine zeigen eine ausgeprägte Photochromie, die in der Hitze reversibel ist. So verfärben sich **6b–g** im Licht rotorange, bei **6h** tritt eine grau-grüne Färbung auf.

Die Verbindungen **6a** und **6c** wurden zur Untersuchung des Einflusses der Substituenten und des ankondensierten 1.3.4-Oxadiazinrings verschiedenen Ringspaltungsreaktionen unterworfen. Aus **6a** erhält man mit *p*-Nitro-benzaldehyd in Bromwasserstoffsäure als Spaltprodukte das Imidazol **5a** und 3-Brom-butanon-(2). Führt man diese Umsetzung nur mit Bromwasserstoffsäure durch, erhält man 4-Phenyl-imidazol-(2). Von 10proz. Kalilauge wird auch nach 2stdg. Sieden weder **6a** noch **6c** angegriffen. Es ergibt sich bei den *2H*-Imidazo[2.1-*b*][1.3.4]oxadiazinen somit keine so deutliche Abstufung der Ringstabilität in Abhängigkeit von den Substituenten wie beim Imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazol-System.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *M. J. Janssen*, Institut für Organische Chemie, Universität Groningen/Niederlande, und Herrn Doz. Dr. *J. Sandström*, Institut für Organische Chemie, Universität Lund/Schweden, für die Aufnahme der Massenspektren, Herrn Dr. *R. Radeglia*, Institut für Physikalische Chemie, Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, für die NMR-Spektren.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Für die Aufnahme der IR-Spektren diente ein UR 10, VEB Carl Zeiss, Jena. Das NMR-Spektrum wurde bei 60 MHz mit einem INM-3H-60-Spektrometer der Firma Jeol Tokyo aufgenommen.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Imidazo[2.1-*b*]-1.3.4-oxadiazole 1a–p* (s. Tab. I)

*Methode A:* 1.00 g 1-Acylamino-4-aryl-imidazol-(2) erhitzt man in 5 ccm Phosphoroxychlorid 30 Min. unter Rückfluß und gibt die Reaktionslösung nach dem Abkühlen unter Rühren in 150 ccm Wasser. Man neutralisiert mit 2*n* NaOH gegen Methylrot und erhält so nahezu farblose Substanzen. **1b** und **1c** fallen bereits nach Zugabe von Wasser aus, und die Ausb. wird durch Neutralisieren nur wenig erhöht.

*Methode B:* 1.00 g 1-Acylamino-4-aryl-imidazol-(2) wird in 5–10 ccm Phosphoroxychlorid 30–45 Min. zum Sieden erhitzt, gekühlt und anschließend in 150 ccm Wasser eingerührt, wobei sofort ein farbloser Niederschlag ausfällt. Bei der Darstellung von **1f** läßt man nach Zugabe des Wassers zur vollständigen Hydrolyse noch 4 Std. stehen. **1l** liefert zunächst ein Harz, das beim Stehenlassen über Nacht fest wird.

Tab. 1. Dargestellte Imidazo[2.1-b]-1,3,4-oxadiazole **1a-p**

-imidazo[2.1-b]-1,3,4-oxadiazol	Ausgangsstoff -imidazol(2)	Darstel- lungs- methode	% Ausb.	Schmp. (umkrst. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
2-Methyl-6-phenyl (1a)	1-Acetamino-4-phenyl	A	76	136–137° (verd. Methanol)	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O (199.2)	Ber. 66.32 4.56 21.10 Gef. 66.37 4.78 21.41
2-Methyl-6-[p-brom-phenyl] (1b)	1-Acetamino-4-[p-brom-phenyl]	A	95	172° (Äthanol)	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub> O (278.1)	Ber. 47.50 2.88 15.11 Gef. 47.69 2.93 15.33
2-Methyl-6-[p-chlor-phenyl] (1c)	1-Acetamino-4-[p-chlor-phenyl]	A	76	175° (Äthanol)	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O (233.7)	Ber. 47.69 2.93 15.33 Gef. 47.69 2.93 15.33
2-Methyl-6-p-tolyl (1d)	1-Acetamino-4-p-tolyl	A	72	168–169° (Äthanol)	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O (213.2)	Ber. 58.20 4.71 19.71 Gef. 58.20 4.71 19.71
2-Isopropyl-6-phenyl (1e)	1-Isobutyrylamino-4-phenyl *	B	64	128° (verd. Äthanol)	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O (227.3)	Ber. 64.44 4.84 18.49 Gef. 64.44 4.84 18.49
2-Isopropyl-6-[p-brom-phenyl] (1f)	1-Isobutyrylamino-4-[p-brom-phenyl] *	B	82	146° (Äthanol)	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O (306.2)	Ber. 33.72 3.72 13.48 Gef. 33.72 3.72 13.48
2-Benzyl-6-phenyl (1g)	1-Phenylacetamino-4-phenyl *	B	91	157–158° (Äthanol)	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O (275.3)	Ber. 74.16 4.76 15.27 Gef. 74.16 4.85 15.12
2-Benzyl-6-[p-brom-phenyl] (1h)	1-Phenylacetamino-4-[p-brom-phenyl] *	B	90	191° (Äthanol)	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O (354.2)	Ber. 51.86 11.61 13.57 Gef. 51.86 11.61 13.57
2-Benzyl-6-[p-chlor-phenyl] (1i)	1-Phenylacetamino-4-[p-chlor-phenyl] *	B	96	177–178° (Äthanol)	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O (309.8)	Ber. 51.86 13.87 14.52 Gef. 51.86 13.87 14.52
2-Benzyl-6-p-tolyl (1j)	1-Phenylacetamino-4-p-tolyl *	B	78	143–144° (Äthanol)	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O (289.3)	Ber. 64.59 13.76 14.59 Gef. 64.59 13.76 14.59
2-Benzyl-6-[p-methoxy-phenyl] (1k)	1-Phenylacetamino-4-[p-methoxy-phenyl] *	B	80	155–156° (Äthanol)	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (305.3)	Ber. 64.59 13.76 14.59 Gef. 64.59 13.76 14.59
2,6-Diphenyl (1l)	1-Benzamino-4-phenyl *	B	90	201° (Äthanol)	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O (261.3)	Ber. 73.54 4.25 16.08 Gef. 73.33 4.20 15.90
2-Phenyl-6-[p-brom-phenyl] (1m)	1-Benzamino-4-[p-brom-phenyl] *	B	100	224–225° (n-Butanol)	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O (340.2)	Ber. 51.86 12.35 12.46 Gef. 51.86 12.35 12.46
2-Phenyl-6-[p-chlor-phenyl] (1n)	1-Benzamino-4-[p-chlor-phenyl] *	B	95	217–218° (n-Butanol)	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O (295.7)	Ber. 51.86 14.21 14.21 Gef. 51.86 14.21 14.21
2-Phenyl-6-p-tolyl (1o)	1-Benzamino-4-p-tolyl *	B	81	183–184° (Äthanol)	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O (275.3)	Ber. 51.86 15.07 15.07 Gef. 51.86 15.07 15.07
2-Phenyl-6-[p-methoxy-phenyl] (1p)	1-Benzamino-4-[p-methoxy-phenyl] *	B	86	193–194° (Äthanol)	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (291.3)	Ber. 51.86 14.42 14.62 Gef. 51.86 14.42 14.62

\*) Diese Substanzen wurden aus den entsprechenden 2-Amino-3-phenacyl-1,3,4-oxadiazoliumhalogeniden durch Erhitzen in 2*n*-NaOH und Ansäuern der Reaktionslösung dargestellt (A. Feitzheim, J. Frenz und H. Hertzheim, zur Veröffentlichung vorgesehen).

Nach dem Umkristallisieren aus den angegebenen Lösungsmitteln erhält man farblose Stäbchen, **1f** kristallisiert in Blättchen.

*1-Acetamino-4-phenyl-imidazol-(2)* (**2**): 0.20 g (1 mMol) **1a** werden in 8proz. Kalilauge 45 Min. zum Sieden erhitzt, wobei sich der Ausgangsstoff nach etwa 15 Min. gelöst hat. Nach dem Abkühlen neutralisiert man mit 2*n* HCl und erhält so 0.20 g Substanz (quantitativ), nach IR-Spektrum und Misch-Schmp. mit authent. Material<sup>7)</sup> identisch.

*4-Phenyl-imidazol-(2)* (**3**): 0.20 g (1 mMol) **1a** erhitzt man in 5 ccm 48proz. Bromwasserstoffsäure 20 Min. zum Sieden und neutralisiert anschließend. Das IR-Spektrum der erhaltenen Verbindung stimmt mit dem von authent. Material<sup>7)</sup> überein.

*1-Amino-4-phenyl-imidazol-(2)* (**4**): 0.20 g (1 mMol) **1a** werden in 5 ccm konz. Salzsäure 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die gelbe Lösung neutralisiert man gegen Methylrot und erhält einen schwach gelben Niederschlag. Ausb. 0.20 g (quantitativ). Mit authent. Material<sup>3)</sup> zeigt der Misch-Schmp. keine Depression.

*1-[p-Nitro-benzylidenamino]-4-phenyl-imidazol-(2)* (**5a**): Man verfährt, wie unter **3** beschrieben, fügt jedoch 0.15 g (1 mMol) *p*-Nitro-benzaldehyd hinzu. Das Neutralisieren der Lösung erübrigt sich hier. Die in quantitativer Ausb. erhaltene Verbindung ist nach IR-Spektrum und Misch-Schmp. mit authent. Material<sup>3)</sup> identisch.

*1-[p-Nitro-benzylidenamino]-4-[p-chlor-phenyl]-imidazol-(2)* (**5b**): Zu 0.20 g (1 mMol) **1a** in 20 ccm Äthanol gibt man 0.15 g (1 mMol) *p*-Nitro-benzaldehyd und 2 ccm konz. Salzsäure. Aus der siedenden Lösung beginnt sich nach 20 Min. ein roter Niederschlag abzuschcheiden. Man unterbricht das Sieden nach 1 Stde. und gewinnt 0.20 g (75%). Der Misch-Schmp. zeigt mit authent. Material<sup>3)</sup> keine Depression.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2H-Imidazo[2,1-b][1,3,4]oxadiazine 6a - h* (s. Tab. 2): 3 mMol **4** erhitzt man 30–60 Min. in 5–25 ccm absol. Äthanol mit 3 mMol  $\alpha$ -Brom-*keton* zum Sieden. Die Komponenten lösen sich nach kurzem Erwärmen. Beim Abkühlen oder bereits aus der siedenden, tiefgelben Lösung kristallisieren schwach gelbe Substanzen aus. Bei der Darstellung von **6g** erhöht man die Siededauer auf 2 Stdn.

*2,3-Dimethyl-7-phenyl-2H-imidazo[2,1-b][1,3,4]oxadiazin (6a)* (s. Tab. 2): Analog der allgemeinen Vorschrift erhält man eine Lösung, aus der sich nach 24stdg. Stehenlassen oder Ätherzugabe 0.60 g Hydrobromid von **6a** isolieren lassen.

*Freie Base*: 0.25 g Hydrobromid von **6a** löst man in 20 ccm heißem Wasser und versetzt mit wäbr. Natriumacetat-Lösung. Nach dem Abkühlen hat sich in quantitativer Ausb. ein hellgelber Niederschlag abgeschieden.

#### Ringspaltung von **6**

a) *Mit Bromwasserstoffsäure*: Eine Lösung von 0.20 g (0.9 mMol) **6a** in 5 ccm 24proz. Bromwasserstoffsäure wird 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man extrahiert anschließend mit Äther, um das entstandene 3-Brom-butanon-(2) zu entfernen, und neutralisiert die wäbr. Schicht mit 2*n* NaOH. Die dabei ausfallende Substanz erweist sich beim Vergleich mit authent. Material<sup>7)</sup> (IR-Spektrum) als 4-Phenyl-imidazol-(2).

b) *Mit Bromwasserstoffsäure und p-Nitro-benzaldehyd*: Eine Lösung von molaren Mengen **6a** und *p*-Nitro-benzaldehyd in Äthanol unter Zugabe von 48proz. Bromwasserstoffsäure erhitzt man 45 Min. zum Sieden. Nach 10 Min. beginnt sich ein roter Niederschlag abzuschneiden, der sich als **5a** erweist (Misch-Schmp., IR-Spektrum<sup>3)</sup>). Vom Filtrat wird das Äthanol gemeinsam mit dem 3-Brom-butanon-(2) entfernt, das Destillat zur Identifizierung dieses Ketons

<sup>7)</sup> H. Rupe, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 254 (1895).

Tab. 2. Dargestellte 2*H*-Imidazo[2.1-*b*][1.3.4]oxadiazine **6a** — **h**

-2 <i>H</i> -imidazo[2.1- <i>b</i> ]- [1.3.4]oxadiazin	eingesetztes $\alpha$ -Halogen- <i>keton</i>	% Ausb.	Kristallform (umkrist. aus)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
2,3-Dimethyl-7-phenyl- ( <b>6a</b> )	3-Brom-butanon-(2)	70	Stäbchen ( <i>n</i> -Propanol)	144 — 145°	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O (227.3)	Ber. 18.49 Gef. 18.37
Hydrobromid von <b>6a</b>						
2-Methyl-7-phenyl- 3-[ <i>p</i> -brom-phenyl] ( <b>6b</b> )	$\alpha$ - <i>p</i> -Dibrom- propiofenon	72	Pulver (mit Äther aus) Äthanol gefällt	185° (Zers.)	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O]Br (308.2)	Ber. 13.63 Gef. 13.50
3,7-Diphenyl ( <b>6c</b> )	$\omega$ -Brom-acetophenon	77	Blättchen (Äthanol)	194°	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O (368.3)	Ber. 58.69 Gef. 58.90
7-Phenyl- 3-[ <i>p</i> -brom-phenyl] ( <b>6d</b> )	<i>p</i> - $\omega$ -Dibrom- acetophenon	85	Blättchen (Äthanol)	199°	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O (275.3)	Ber. 74.16 Gef. 74.14
7-Phenyl- 3-[ <i>p</i> -chlor-phenyl] ( <b>6e</b> )	<i>p</i> -Chlor- $\omega$ -brom- acetophenon	75	Blättchen (Äthanol)	239 — 240°	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O (354.2)	Ber. 57.65 Gef. 57.87
7-Phenyl- 3-[ <i>p</i> -chlor-phenyl] ( <b>6e</b> )	$\omega$ -Brom- <i>p</i> -methyl- acetophenon	24	Rhomboeder (Äthanol)	240 — 241° (Zers.)	MS: M + 353 (355) C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O (309.8)	Ber. 65.90 Gef. 65.75
7-Phenyl- 3-[ <i>p</i> -methoxy-phenyl] ( <b>6g</b> )	$\omega$ -Brom- <i>p</i> -methoxy- acetophenon	58	Blättchen (Äthanol)	207 — 208°	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O (289.3)	Ber. — Gef. —
7-Phenyl- 3-[ <i>p</i> -nitro-phenyl] ( <b>6h</b> )	$\omega$ -Brom- <i>p</i> -nitro- acetophenon	88	Rhomboeder (Dioxan)	222°	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (305.3)	Ber. — Gef. —
				251 — 252° (Zers.)	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (320.3)	Ber. 63.74 Gef. 63.96
						3.78 3.84
						17.49 17.76



mit *1-Amino-4-phenyl-imidazol-(2)* versetzt und weiter nach **6a** verfahren. Die isolierte Substanz erweist sich nach dem IR-Spektrum als *Hydrobromid* von **6a**, die freie Base, die sich daraus isolieren läßt, zeigt beim Misch-Schmp. mit **6a** keine Depression.

*Ringspaltung von 6c*: 1.30 g (5 mMol) **6c** erhitzt man mit 0.70 g (5 mMol) *p-Nitro-benzaldehyd* in 15 ccm Äthanol und 10 ccm 48proz. *Bromwasserstoffsäure* 30 Min. zum Sieden. Es resultiert eine rote Substanz (1.10 g, 76%), die sich nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit authent. Material<sup>3)</sup> als **5a** erweist. Das Filtrat wird bei Raumtemp. weitgehend eingeeengt, um das Äthanol zu entfernen, der Rückstand mehrmals mit Äther extrahiert, und die vereinigten Ätherauszüge werden mit Calciumchlorid getrocknet. Man filtriert und entfernt den Äther bei Raumtemp. Es bleiben 0.60 g (64%) kristalline Substanz zurück, die sich als *ω-Brom-acetophenon* erweist (IR-Vergleich und Misch-Schmp. mit authent. Material<sup>8)</sup>).

<sup>8)</sup> R. Möhlau, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 2465 (1882).