

243. Synthese und Reaktionen 8-gliedriger Heterocyclen aus 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin und Saccharin bzw. Phthalimid

von Stanislav Chaloupka, Piero Vittorelli, Heinz Heimgartner
und Hans Schmid†

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich,
Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

und Helmut Link, Karl Bernauer und Willi E. Oberhänkli

Pharmazeutische Forschungsabteilung und Zentrale Forschungseinheiten
der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(26. VII. 77)

Synthesis and Reactions of 8-membered Heterocycles from 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirine and Saccharin or Phthalimide

Summary

3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirine (**1**) reacts at 0–20° with the NH-acidic compounds saccharin (**2**) and phthalimide (**8**) to give the 8-membered heterocycles 3-dimethylamino-4,4-dimethyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-benzothiadiazocin-6-one-1,1-dioxide (**3a**) and 4-dimethylamino-3,3-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydro-2,5-benzodiazocin-1,6-dione (**9**), respectively. The structure of **3a** has been established by X-ray (chap. 2). A possible mechanism for the formation of **3a** and **9** is given in *Schemes 1* and *4*.

Reduction of **3a** with sodium borohydride yields the 2-sulfamoylbenzamide derivative **4** (*Scheme 2*); in methanolic solution **3a** undergoes a rearrangement to give the methyl 2-sulfamoyl-benzoate **5**. The mechanism for this reaction as suggested in *Scheme 2* involves a ring contraction/ring opening sequence. Again a ring contraction is postulated to explain the formation of the 4*H*-imidazole derivative **7** during thermolysis of **3a** at 180° (*Scheme 3*).

The 2,5-benzodiazocine derivative **9** rearranges in alcoholic solvents to 2-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'*H*-imidazol-2'-yl)benzoates (**10**, **11**), in water to the corresponding benzoic acid **12**, and in alcoholic solutions containing dimethylamine or pyrrolidine to the benzamides **13** and **14**, respectively (*Scheme 5*). The reaction with amines takes place only in very polar solvents like alcohols or formamide, but not in acetonitrile. Possible mechanisms of these rearrangements are given in *Scheme 5*.

Sodium borohydride reduction of **9** in 2-propanol yields 2-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'*H*-imidazol-2'-yl)benzyl alcohol (**15**, *Scheme 6*) which is easily converted to the *O*-acetate **16**. Hydrolysis of **15** with 3*N* HCl at 50° leads to an imidazolinone derivative **17a** or **17b**, whereas hydrolysis with 1*N* NaOH yields a mixture of phthalide (**18**) and 2-hydroxymethyl-benzoic acid (**19**, *Scheme 6*). The

zwitterionic compound **20** (*Scheme 7*) results from the hydrolysis of the phthalimide-adduct **9** or the esters **11** and **12**. Interestingly, compound **9** is thermally converted to the amide **13** and *N*-(1'-carbamoyl-1'-methylethyl)phthalimide (**21**, *Scheme 7*) whose structure has been established by an independent synthesis starting with phthalic anhydride and 2-amino-isobutyric acid. However, the reaction mechanism is not clear at this stage.

3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) und analoge Aminoazirine [1] [2] zeichnen sich durch grosse Reaktionsfähigkeit aus. Gut untersucht sind unter anderem die Umsetzung von **1** mit Carbonsäuren [3], Cycloalkan-1,3-dionen [3], 2-Formylcycloalkanonen [4], aktivierten Phenolen [5] und Sulfinensäuren [4]. An alle diese Verbindungen, die als OH-Säuren aufgefasst werden können, addiert sich das Azirin **1** unter Ringöffnung, wobei Produkte entstehen, in welchen die OH-Gruppe des jeweiligen Eduktes durch den Rest $\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ersetzt ist.

Nichts ist bisher darüber bekannt geworden, ob und wie NH-acide Verbindungen mit dem Azirin **1** reagieren. Wir sind dieser Frage nachgegangen und berichten nachstehend über Produkte aus **1** und Saccharin (**2**) einerseits und Phthalimid (**8**) andererseits¹⁾.

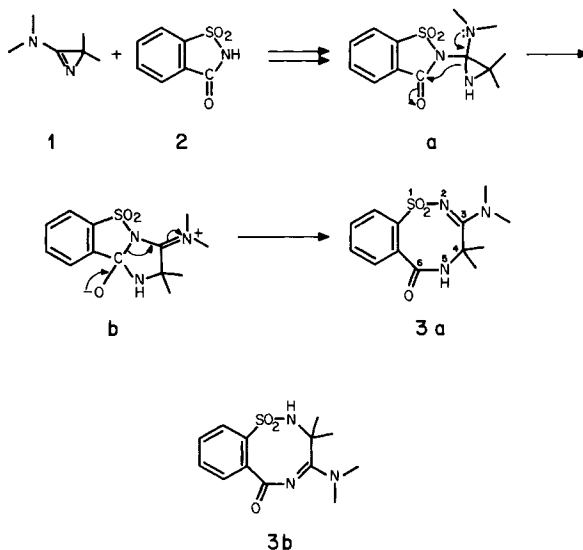
1. Additionsprodukt aus 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (1**) und Saccharin (**2**).** Aus einer Lösung des Aminoazirins **1** und **2** in Dimethylformamid (DMF) lässt sich nach kurzer Reaktionsdauer bei 0° in 60,5% Ausbeute ein Addukt **3**, $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, vom Smp. 191–192° isolieren. Dieses weist im IR.-Spektrum (KBr) eine Amid-Carbonylbande bei 1691, Amidin-Banden bei 1652, 1560 und 1517 sowie intensive Banden im Bereiche von 1400–1100 cm^{-1} auf, welche einer SO_2 -Gruppierung zugeschrieben werden können. Im ¹H-NMR.-Spektrum²⁾ sind neben den Signalen der aromatischen Protonen und des HN ein *s* bei 3,35 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$) und zwei *s* bei 2,23 und 1,77 ppm ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$) zu beobachten. Das Spektrum von **3** in Hexadeuterio-dimethylsulfoxid (DMSO-*d*₆) bei 28° zeigt für die $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppe ein breites *s* bei 3,36, für die $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppierung ein *s* bei 1,76 und ein sehr breites Signal bei 2,16 ppm; im entsprechenden bei 100° aufgenommenen Spektrum ist das $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Signal wesentlich schärfer, und für die $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe wird nur noch ein scharfes *s* bei 1,86 ppm beobachtet. Diese Daten sind mit den Strukturen **3a** und **3b** (*Schema 1*) vereinbar. Die Nichtäquivalenz der *C*-Methylgruppen bei Raumtemperatur erklärt sich daraus, dass der 8-gliedrige Ring nicht eben gebaut ist (vgl. Kap. 2). Eine Entscheidung zwischen den beiden Alternativformeln lässt sich weder anhand chemischer Untersuchungen noch anhand des Massenspektrums (vgl. exper. Teil) treffen. Deshalb wurde eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung vorgenommen, welche die Formel **3a** sicherstellt (Kap. 2).

¹⁾ Teilweise vorgetragen (*H. H.*) an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 9.10.1976 in Genf [5].

²⁾ ¹H-NMR.-Spektren, wenn nicht anders vermerkt, in CDCl_3 . Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm bezogen auf internes TMS (= 0 ppm); *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quartett und *m* = Multipllett; Kopplungskonstanten *J* in Hz.

Die Bildung von **3a** kann wie folgt erklärt werden (*Schema 1*): Nach Protonierung des Aminoazirins **1** durch Saccharin (**2**) treten die beiden Ionen zum Primäraddukt **a** zusammen; dieses lagert sich zum Zwitterion **b** um, wobei die Ringspannung des Dreiringes abgebaut wird (Analogie zur Reaktion von **1** mit Carbonsäuren [3]). Das Zwischenprodukt **b** geht seinerseits unter Ladungsausgleich in das stabilere **3a** über³⁾.

Schema 1



2. Kristallstrukturbestimmung von 3-Dimethylamino-4,4-dimethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-benzothiadiazocin-6-on-1,1-dioxid (**3a**).

Kristalldaten. Formel $C_{13}H_{17}N_3O_3S$, Formelgewicht 295,34; Kristallsystem monoklin, Gittertyp primitiv, Raumgruppe $P2_1/c$; Zellkonstanten (Å und Grad): $a = 8,209 \pm 0,004$, $b = 13,667 \pm 0,007$, $c = 14,301 \pm 0,007$, $\beta = 120,01 \pm 0,03$; die Elementarzelle von $1389,37 \text{ \AA}^3$ enthält 4 Molekeln; ρ (ber.) = $1,41 \text{ g/cm}^3$, ρ (gem.) = $1,41 \text{ g/cm}^3$; farblose Prismen.

Diffraktometerdaten. Siehe [6].

Bestimmung der Struktur. Anzahl gemessener Reflexe 2190; Anzahl als beobachtet angenommener Reflexe 1952. Ein Reflex wurde als beobachtet angenommen, wenn seine Nettointensität grösser war als das 2,0-fache der Standardabweichung der Messung. Die Strukturbestimmung erfolgte mit der direkten Methode ("Symbolic Addition Procedure"). Die Verfeinerung der Atomparameter wurde mit Block-diagonalen «kleinsten Quadraten» durchgeführt. Nach 11 Cyclen betrug der R-Wert 4,30%. Die stärksten Reflexe wurden für Zählverluste korrigiert. Die Verfeinerung der schwereren Atome erfolgte mit anisotropen Temperaturfaktoren, während die Wasserstoffatomlagen als konstante Parameter ($B = 4$) mitgeführt wurden. Resultate: Siehe *Tab. 1-5* und *Fig. 1-3*.

Diskussion der Molekelstruktur. Die Atomkoordinaten in *Tab. 1* definieren die Kristallstruktur des Adduktes **3a**. Die Struktur der Molekel und die - bis auf die Ringatome - willkürlich gewählte Numerierung der Atome kann *Fig. 1* entnommen werden. Die Bindungslängen und Bindungswinkel sind in den *Tab. 3* und *4* zu-

³⁾ Die Bildung der Alternativstruktur **3b** lässt sich in analoger Weise durch Angriff des Aziridin-Stickstoffatoms in **a** an der SO_2 -Gruppe formulieren.

sammengestellt. Die Geometrie der Molekel ist durch eine Stereoprojektion (Fig. 2) dargestellt, die Konformation des 8-gliedrigen Heterocyclus durch die Torsionswinkel in Fig. 3 gegeben.

Die Berechnung einer Differenz-Elektronendichteverteilung ergab alle Wasserstoffatomlagen. Insbesondere konnte H-N(5) nachgewiesen werden. Die kurzen Abstände N(2)-C(3) (1,328 Å) und C(3)-N(15) (1,326 Å) verraten den partiellen Doppelbindungscharakter dieser beiden Bindungen. N(15) ist erwartungsgemäss trigonal und die beiden Methylgruppen C(16) und C(17) liegen in der durch die Atome N(2), C(3), N(15) definierten Ebene (Tab. 5). Der Torsionswinkel S(1)[N(2),C(3)]C(4) ist nicht wie erwartet nahe bei 0°, sondern liegt bei -52°. Desgleichen ist das Amidsystem nicht planar, beträgt doch der Verdrillungswinkel um die N(5),C(6)-Bindung 40°. Diese Abweichungen von erwartungsgemäss ebenen Gruppierungen sind vor allem auf Spannungen im Ringsystem zurückzuführen.

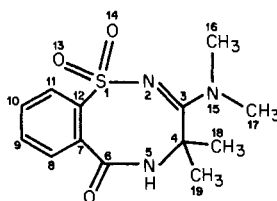


Fig. 1. Numerierungsschema der Atome von 3a

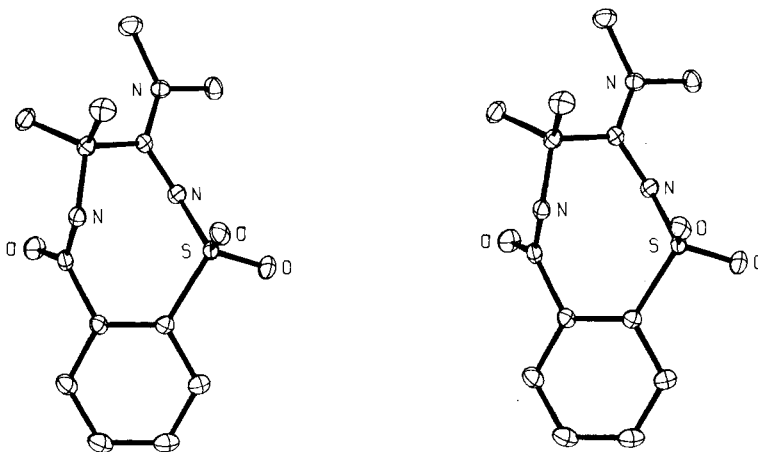


Fig. 2. Stereoprojektion von 3-Dimethylamino-4,4-dimethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-benzothiadiazocin-6-on-1,1-dioxid (3a)

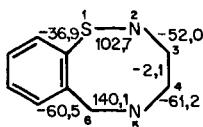


Fig. 3. Torsionswinkel des 8-gliedrigen Heterocyclus

Tabelle 1. *Koordinaten der Atome* (Standardabweichungen $\times 10000$)

Atom	X	Y	Z
S(1)	0,2105 (1)	0,4069 (0)	0,1887 (0)
N(2)	0,2391 (3)	0,2939 (1)	0,1803 (1)
C(3)	0,2178 (3)	0,2413 (2)	0,0968 (2)
C(4)	0,0359 (3)	0,2434 (2)	-0,0166 (2)
N(5)	-0,0956 (3)	0,3091 (1)	-0,0067 (1)
C(6)	-0,1591 (3)	0,2898 (2)	0,0636 (2)
C(7)	-0,1721 (3)	0,3787 (2)	0,1201 (2)
C(8)	-0,3389 (4)	0,4061 (2)	0,1157 (2)
C(9)	-0,3426 (4)	0,4870 (2)	0,1728 (2)
C(10)	-0,1791 (4)	0,5380 (2)	0,2376 (2)
C(11)	-0,0102 (4)	0,5102 (2)	0,2457 (2)
C(12)	-0,0083 (3)	0,4315 (2)	0,1845 (2)
O(13)	0,2030 (2)	0,4612 (1)	0,0994 (1)
O(14)	0,3509 (3)	0,4382 (1)	0,2946 (1)
N(15)	0,3589 (3)	0,1817 (1)	0,1165 (2)
C(16)	0,5325 (4)	0,1847 (2)	0,2227 (2)
C(17)	0,3702 (4)	0,1105 (2)	0,0421 (2)
C(18)	-0,0581 (4)	0,1419 (2)	-0,0550 (2)
C(19)	0,0805 (4)	0,2908 (2)	-0,0977 (2)
O(20)	-0,1925 (3)	0,2089 (1)	0,0850 (2)
H-N(5)	-0,0830	0,3752	-0,0165
H-C(8)	-0,4611	0,3611	0,0662
H-C(9)	-0,4726	0,5080	0,1567
H-C(10)	-0,1979	0,6020	0,2702
H-C(11)	0,1289	0,5505	0,2962
H(1)-C(16)	0,5047	0,2022	0,2798
H(2)-C(16)	0,5922	0,1182	0,2434
H(3)-C(16)	0,5873	0,2458	0,2412
H(1)-C(17)	0,5150	0,1137	0,0597
H(2)-C(17)	0,2621	0,1221	-0,0398
H(3)-C(17)	0,3486	0,0374	0,0636
H(1)-C(18)	-0,1964	0,1499	-0,1076
H(2)-C(18)	0,0033	0,1100	-0,0922
H(3)-C(18)	-0,0304	0,0902	0,0065
H(1)-C(19)	0,1875	0,2550	-0,1042
H(2)-C(19)	0,1416	0,3591	-0,0738
H(3)-C(19)	-0,0367	0,2966	-0,1693

Tabelle 2. *Anisotrope Temperaturfaktoren*
 $T = \exp[-(B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)]$

Atom	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂
S(1)	0,0115	0,0035	0,0049	-0,0008	0,0064	-0,0018
N(2)	0,0146	0,0038	0,0042	0,0003	0,0059	0,0018
C(3)	0,0132	0,0030	0,0046	0,0013	0,0078	-0,0002
C(4)	0,0154	0,0039	0,0040	0,0002	0,0060	0,0009
N(5)	0,0130	0,0036	0,0044	0,0004	0,0056	0,0007
C(6)	0,0111	0,0039	0,0054	0,0000	0,0058	-0,0014
C(7)	0,0142	0,0037	0,0056	0,0008	0,0099	-0,0005
C(8)	0,0168	0,0050	0,0085	0,0014	0,0147	0,0003
C(9)	0,0214	0,0056	0,0097	0,0016	0,0204	0,0034
C(10)	0,0271	0,0045	0,0078	0,0010	0,0207	0,0035
C(11)	0,0213	0,0036	0,0057	0,0011	0,0136	0,0010
C(12)	0,0151	0,0031	0,0049	0,0011	0,0093	0,0009
O(13)	0,0180	0,0045	0,0075	0,0013	0,0141	-0,0021
O(14)	0,0160	0,0060	0,0066	-0,0046	0,0045	-0,0031
N(15)	0,0150	0,0039	0,0056	0,0006	0,0089	0,0023
C(16)	0,0136	0,0050	0,0072	0,0008	0,0049	0,0024
C(17)	0,0239	0,0056	0,0084	-0,0014	0,0140	0,0060
C(18)	0,0208	0,0048	0,0066	-0,0035	0,0078	-0,0014
C(19)	0,0238	0,0068	0,0052	0,0031	0,0121	0,0051
O(20)	0,0264	0,0040	0,0097	-0,0003	0,0198	-0,0045

Tabelle 3. *Bindungslängen (Å) (Standardabweichungen × 1000)*

Atome	Länge	Atome	Länge
S(1)-N(2)	1,576 (2)	S(1)-C(12)	1,798 (3)
S(1)-O(13)	1,451 (2)	S(1)-O(14)	1,435 (2)
N(2)-C(3)	1,328 (3)	C(3)-C(4)	1,562 (3)
C(3)-N(15)	1,326 (3)	C(4)-N(5)	1,464 (4)
C(4)-C(18)	1,549 (4)	C(4)-C(19)	1,524 (4)
N(5)-C(6)	1,369 (3)	C(6)-C(7)	1,492 (3)
C(6)-O(20)	1,215 (3)	C(7)-C(8)	1,391 (5)
C(7)-C(12)	1,392 (4)	C(8)-C(9)	1,384 (4)
C(9)-C(10)	1,379 (5)	C(10)-C(11)	1,385 (5)
C(11)-C(12)	1,392 (3)	N(15)-C(16)	1,474 (4)
N(15)-C(17)	1,480 (4)		

Tabelle 4. Bindungswinkel mit Standardabweichungen (Grad)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
N(2)-S(1)-C(12)	111,4 (0,1)	N(5)-C(6)-C(7)	113,4 (0,2)
N(2)-S(1)-O(13)	112,1 (0,1)	N(5)-C(6)-O(20)	125,2 (0,2)
N(2)-S(1)-O(14)	107,5 (0,1)	C(7)-C(6)-O(20)	121,3 (0,2)
C(12)-S(1)-O(13)	105,9 (0,1)	C(6)-C(7)-C(8)	122,0 (0,2)
C(12)-S(1)-O(14)	103,9 (0,1)	C(6)-C(7)-C(12)	118,2 (0,2)
O(13)-S(1)-O(14)	115,8 (0,1)	C(8)-C(7)-C(12)	119,6 (0,2)
S(1)-N(2)-C(3)	129,9 (0,2)	C(7)-C(8)-C(9)	120,0 (0,3)
N(2)-C(3)-C(4)	123,4 (0,2)	C(8)-C(9)-C(10)	120,0 (0,3)
N(2)-C(3)-N(15)	115,7 (0,2)	C(9)-C(10)-C(11)	120,9 (0,3)
C(4)-C(3)-N(15)	120,8 (0,2)	C(10)-C(11)-C(12)	119,0 (0,3)
C(3)-C(4)-N(5)	106,2 (0,2)	S(1)-C(12)-C(7)	122,9 (0,2)
C(3)-C(4)-C(18)	113,6 (0,2)	S(1)-C(12)-C(11)	116,6 (0,2)
C(3)-C(4)-C(19)	109,2 (0,2)	C(7)-C(12)-C(11)	120,4 (0,2)
N(5)-C(4)-C(18)	108,9 (0,2)	C(3)-N(15)-C(16)	119,6 (0,2)
N(5)-C(4)-C(19)	106,4 (0,2)	C(3)-N(15)-C(17)	127,8 (0,2)
C(18)-C(4)-C(19)	112,2 (0,2)	C(16)-N(15)-C(17)	112,5 (0,2)
C(4)-N(5)-C(6)	121,5 (0,2)		

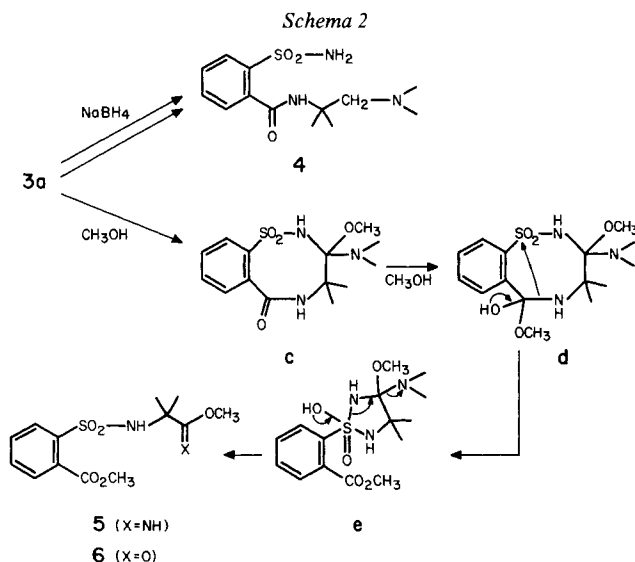
Tabelle 5. Atomabstände (\AA) von Ebenen

Ebene 1 durch C(7), C(8), C(9), C(10), C(11), C(12): C(7) 0,003, C(8) -0,017, C(9) 0,013, C(10) 0,004, C(11) -0,018, C(12) 0,014, C(6) -0,083, O(20) -1,044, S(1) 0,150, O(13) 1,570, O(14) -0,516 RMS-Distanz der Ring-Atome von der Ebene = 0,0129
Ebene 2 durch C(3), C(16), C(17): C(3) 0,0, C(16) 0,0, C(17) 0,0, S(1) 0,766, N(2) -0,101, C(4) 0,054, N(5) -0,079, N(15) -0,013
Ebene 3 durch C(4), C(6), H-N(5): C(4) 0,0, C(6) 0,0, H-N(5) 0,0, N(5) 0,202, S(1) -2,706
Ebene 4 durch N(2), C(4), N(15): N(2) 0,0, C(4) 0,0, N(15) 0,0, S(1) 0,913, C(3) 0,023, N(5) -0,100, C(16) 0,087, C(17) -0,066

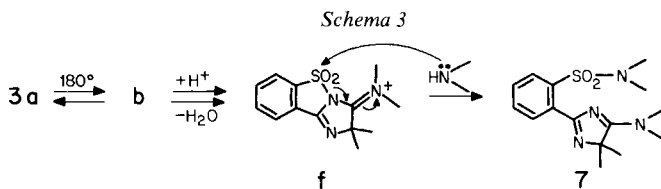
3. Reaktionen des Adduktes 3a. - Das Addukt **3a** wird durch Natriumborhydrid-Reduktion in 2-Propanollösung bei Raumtemperatur in das Sulfonamid **4** übergeführt (*Schema 2*). Im IR.-Spektrum (KBr) von **4** wird eine scharfe NH-Bande bei 3330 und eine breite bei 3140 cm^{-1} beobachtet; eine intensive Bande bei 1654 und eine weitere bei 1539 cm^{-1} können der sekundären Amidgruppe zugeordnet werden. Die starken Banden bei 1330 und/oder 1325 sowie bei 1160 cm^{-1} sind auf die SO_2 -Gruppe zurückzuführen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **4** sind neben den Signalen der aromatischen Protonen und der HN-Gruppen drei s zu erkennen: bei

2,77 (CH₂), bei 2,33 ((CH₃)₂N) und bei 1,43 ppm ((CH₃)₂C). Durch diese Daten kann die angegebene Struktur **4** als bewiesen gelten. Ein Rückschluss auf die Struktur des (1:1)-Adduktes aus **1** und **2** ist aber nicht ohne weiteres erlaubt, da Umlagerungen (intramolekulare Umamidierungen) unter den Bedingungen der Borhydrid-Reduktion nicht ausgeschlossen werden können. Aus **3a** entsteht nämlich in methanolischer Lösung schon bei Raumtemperatur in ca. 50% Ausbeute das Produkt **5** (Schema 2), in welchem die Teilstruktur NH-C(CH₃)₂ am S-Atom statt am Carboxyl-C-Atom haftet. Im IR.-Spektrum (CHCl₃) von **5** sind eine breite NH-Bande bei etwa 3300 cm⁻¹ zu erkennen, eine Esterbande bei 1725 und eine weitere mittelstarke Bande, die der (C=N)-Bindung zugeordnet werden kann, bei 1655 cm⁻¹. Der SO₂-Gruppierung schreiben wir die Banden bei 1342 und 1160 cm⁻¹ zu. Für die beiden CH₃O-Gruppen werden im ¹H-NMR.-Spektrum zwei *s* bei 3,98 und 3,30 ppm, für die beiden C-Methylgruppen ein *s* bei 1,48 gefunden. Hydrolyse von **5** mit 0,4 N-Salzsäure/Methanol 1:1 führt zum Diester **6** (vgl. [7]). Ein möglicher Bildungsweg für den Iminoester **5** ist im Schema 2 angegeben; es soll damit aber nichts über die Reihenfolge der Einzelschritte ausgesagt werden.

Eine Thermolyse von **3a** (180°) ergibt überraschenderweise in einer Ausbeute von 46% das 2-Aryl-4*H*-imidazolderivat **7** der Summenformel C₁₅H₂₂N₄O₂S. Die Konstitution lässt sich anhand spektroskopischer Daten und des Vergleichs mit

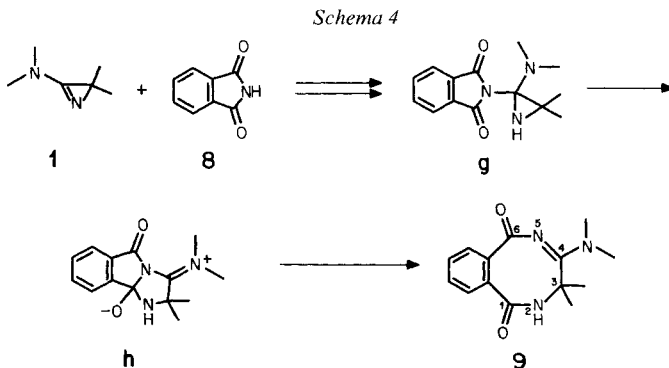


analogen Verbindungen, die in Kap. 5 beschrieben werden, ableiten: Eine starke Bande im IR.-Spektrum (CHCl₃) bei 1595 cm⁻¹ schreiben wir dem 4*H*-Imidazolrest zu, Banden bei 1347 und/oder 1323 sowie bei 1165 cm⁻¹ der SO₂-Gruppierung. Ein UV.-Maximum (Äthanol) bei 276 nm rührt, wie ein Vergleich mit den in Kap. 5 beschriebenen Verbindungen **10**, **11**, **13** und **14** zeigt, von der 4*H*-Imidazolgruppe her. Die (CH₃)₂N-Gruppe an C(5) des 4*H*-Imidazols absorbiert im ¹H-NMR.-

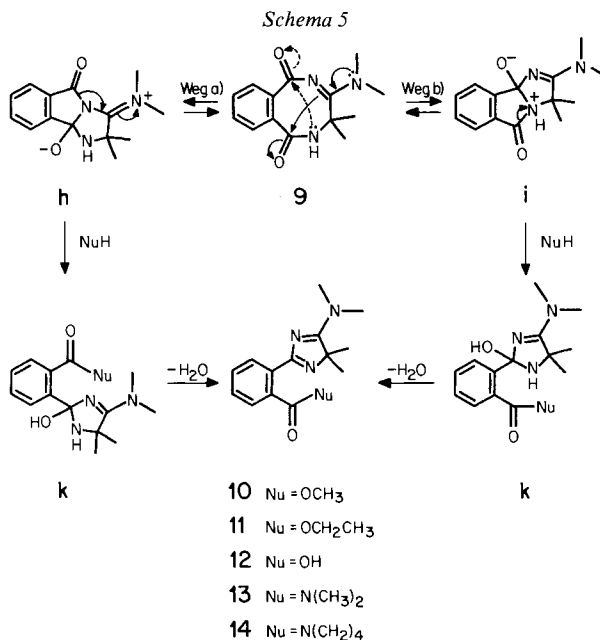


Spektrum als *s* bei 3,26 (vgl. dazu **10**, **11**, **13** und **14**), $(CH_3)_2N-SO_2$ bei 2,85 und die zwei *C*-Methylgruppen als *s* bei 1,62 ppm. Ein möglicher Bildungsweg für **7** ist in *Schema 3* angegeben. Das für den Teilschritt **f**→**7** erforderliche «Dimethylamin-Äquivalent» muss durch eine Reaktion des Eduktes **3a** oder eines Folgeproduktes von **3a** mit dem im Reaktionsschritt **b**→**f** in molarer Menge freierwerdenen Wasser geliefert werden. Im weiteren sei auf die in Kap. 5 besprochenen Umsetzungen vom Typ **9**→**10** und **9**→**13** verwiesen (*Schemata 5* und *7*).

4. Additionsprodukt aus 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) und Phthalimid (8). - Auch Phthalimid (**8**) liefert mit dem Aminoazirin **1** in DMF oder in Acetonitril ein (1:1)-Addukt (Smp. 169–170°). Im IR.-Spektrum (KBr) des Adduktes tritt die NH-Bande bei 3274 cm^{-1} auf, im Carbonylbereich ist eine Doppelbande bei 1685/1668 zu erkennen, und eine weitere intensive Bande liegt bei 1600 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist neben dem *m* für die vier aromatischen Protonen und das HN die folgenden Signale auf: zwei *s* bei 3,03 und 2,87 im Verhältnis von *ca.* 3:1, die der $(CH_3)_2N$ -Gruppe zuzuordnen sind, und zwei *s* (*ca.* 3:1) bei 1,93 und 1,90 ppm für die $(CH_3)_2C$ -Gruppe. Im Spektrum der gleichen Verbindung in DMSO-d_6 wird ein scharfes HN-Signal bei 6,40 und ein scharfes *s* für die *N*-Methylgruppen bei 2,97 ppm gefunden, wogegen die $(CH_3)_2C$ -Gruppierung zwei etwa gleich intensive *s* bei 1,73 und 1,70 liefert. Das Auftreten von zwei *N*-Methylsignalen im CDCl_3 -Spektrum bzw. von zwei *C*-Methylsignalen im DMSO- und im CDCl_3 -Spektrum kann wie im Falle des Saccharin-Adduktes **3a** mit dem nicht ebenen Bau der Molekel erklärt werden. Wir schreiben dem (1:1)-Addukt aufgrund seiner Bildungsweise, seiner spektralen Daten und der in Kap. 5 zu besprechenden Reaktionen die Konstitution **9** (*Schema 4*) zu, in Analogie zu der durch Kristallstrukturanalyse ermittelten Struktur des aus Saccharin erhaltenen Produktes **3a** (vgl. *Schema 1*).



5. Reaktionen des Adduktes 9. - Das 2,5-Benzodiazocin-Derivat **9** erweist sich in methanolischer oder äthanolischer Lösung als instabil. In Methanol geht **9** bei Raumtemperatur innerhalb 48 Std. in 66% Ausbeute in das Imidazolderivat **10** über (*Schema 5*). Im IR.-Spektrum (CHCl_3) von **10** ist die Estergruppe an der Bande bei 1730 cm^{-1} erkennbar. Eine sehr intensive Bande bei 1595 cm^{-1} ist der 4*H*-Imidazolgruppierung zuzuschreiben [8], welche sich im UV.-Spektrum durch

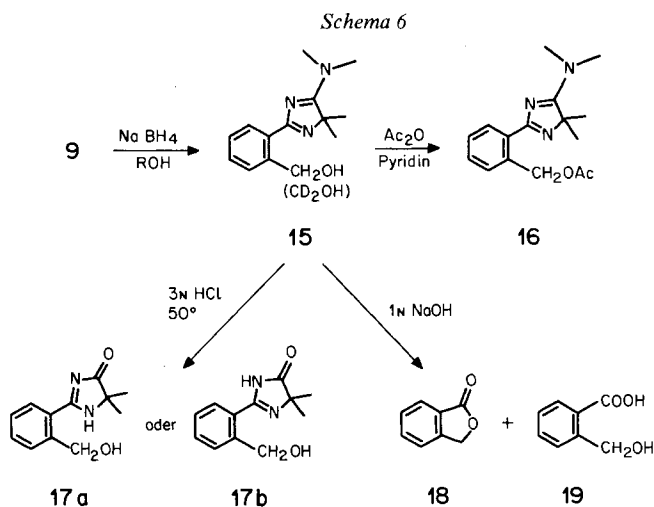


Maxima bei 281 und 228 nm manifestiert (vgl. [9] [10]). Die *O*-Methyl-, *N*-Methyl- und *C*-Methylgruppen absorbieren im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erwartungsgemäss jeweils als *s* bei 3,78, 3,21 bzw. 1,55 ppm. Der zu **10** analoge Äthylester **11** wird in äthanolischer Lösung in vergleichbarer Ausbeute nach 3-tägigem Rühren bei Raumtemperatur erhalten. Die chemischen Verschiebungen von C(2'), C(4') und C(5') im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum⁴⁾ des Esters **11**, nämlich 188,4, 74,2 bzw. 170,5 ppm, stützen die vorgeschlagene Struktur (vgl. dazu [10]). Mit äthanolischer Natriumhydroxidlösung schliesslich entsteht aus **9** die den Estern **10** und **11** entsprechende Carbonsäure **12** (*Schema 5*). Diese lässt sich *via* Säurechlorid mit Äthanol oder direkt mit Diazomethan verestern, wobei die Benzoesäure-ester **11** bzw. **10** erhalten werden. Die Bildung von **10-12** lässt sich mit den beiden in *Schema 5* skizzierten Reaktionsfolgen erklären. Dafür, dass sich die Alkohole bzw. Wasser nicht direkt an **9**, sondern an ein Zwischenprodukt, z. B. das Zwitterion **h** oder **i** addieren, sprechen Befunde, die mit Dimethylamin bzw. Pyrrolidin als Nucleophil erhalten

⁴⁾ $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrern in CDCl_3 bei 25,2 MHz; Angabe der chemischen Verschiebungen der Protonen-entkoppelten Signale in ppm bezogen auf internes TMS (=0 ppm); Multiplizität der nicht entkoppelten Signale: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett und *qa* = Quartett.

wurden. Dimethylamin reagiert mit **9** in aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Acetonitril und Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur nämlich überhaupt nicht, wogegen es sich in Äthanol unter sonst gleichen Bedingungen leicht zum Amid **13** umsetzt. Die Bildung von **13** wird auch in Formamid beobachtet, während sich **9** in Pyrrolidin auch bei 50° nur sehr langsam zum Amid **14** umsetzt. Somit spielt für die Bildung des Amids **13** die Polarität des Lösungsmittels (vgl. z. B. [11]: E_T von Formamid 63,1, Äthanol 51,9, Acetonitril 46,0, Dimethylsulfoxid 45,0 und Pyrrolidin (\approx Piperidin) 36,0) oder seine Fähigkeit zur Bildung von Wasserstoffbrücken eine entscheidende Rolle. Dieser Befund steht mit den in *Schema 5* vorgeschlagenen, dem Additionsschritt vorgelagerten Gleichgewichtsreaktionen zu den dipolaren Zwischenprodukten **h** oder **i** im Einklang. Dass die Verbindungen **13** und **14** analoge Strukturen besitzen, wird durch die spektralen Daten überzeugend belegt (vgl. exper. Teil).

Durch Natriumborhydrid (bzw. deuterid)-Reduktion in alkoholischen Lösungsmitteln wird das Benzodiazocin **9** in den Benzylalkohol **15** (bzw. **15-d₂**) umgewandelt

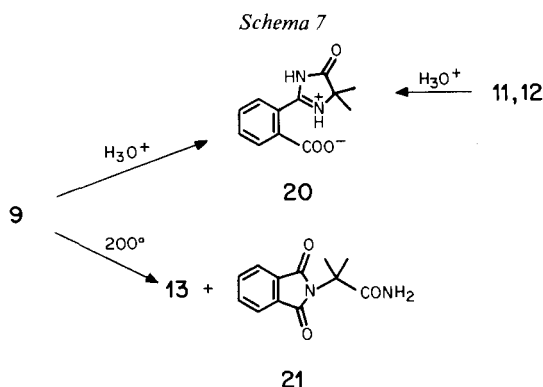


(*Schema 6*). Diese Reaktion verläuft am einheitlichsten in 2-Propanol. Acetylierung von **15** mit Essigsäureanhydrid/Pyridin führt zum Acetat **16**. Die Spektren von **15** und **16** sind für die Strukturen beweisend. Da der Ester **11** (*Schema 5*) unter den angewandten Bedingungen gegenüber Natriumborhydrid stabil ist und somit kein Zwischenprodukt bei der NaBH_4 -Reduktion von **9** ist, muss die Bildung von **15** durch direkte Reduktion von **9** oder eines der beiden mit **9** im Gleichgewicht stehenden Zwitterionen **h** und **i** erklärt werden. Der Benzylalkohol **15** wird auch durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des Esters **11** erhalten.

Hydrolyse von **15** mit 3N HCl bei 50° führt unter Freisetzung von Dimethylamin zu einer Verbindung $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ vom Smp. $185\text{--}186^\circ$, für welche eine der beiden tautomeren Strukturen **17a** oder **17b** in Frage kommt (*Schema 6*). Aufgrund der $(\text{C}=\text{O})$ -Bande (KBr) bei 1749 und der $(\text{C}=\text{N})$ -Bande bei 1620 cm^{-1} (vgl. dazu 2,4,4-Triphenyl-2-imidazolin-5-on: $\text{C}=\text{O}$ bei 1725 , $\text{C}=\text{N}$ bei 1625 cm^{-1} ; 2,5,5-

Triphenyl-2-imidazolin-4-on: C=O bei 1680, C=N bei 1605 cm^{-1} [12]) ziehen wir Struktur **17b** vor. Beim Kochen unter Rückfluss von **15** mit 3N HCl findet ein weitergehender Abbau, nämlich zu Phthalid (**18**) statt. Dieses wird aus **15** auch bei alkalischer Hydrolyse (1N NaOH, Rückfluss) neben 2-Hydroxymethylbenzoesäure (**19**) gebildet.

Bei der Behandlung des Benzodiazocins **9** mit 3N HCl bei Raumtemperatur tritt eine Umwandlung in ein Hydrochlorid der Summenformel $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ein, aus dem nach Umkristallisation aus Wasser bei pH 5 die Benzoesäure **20** (Schema 7) erhalten wird. Diese Reaktion von **9** ist somit unter hydrolytischer Abspaltung von Dimethylamin verlaufen. Die gleiche Verbindung **20** liefert auch die saure Hydrolyse der Carbonsäure **12** oder des Esters **11**. Aufgrund der IR.-Daten, insbesondere der Banden bei 2620 ($>\text{NH}^{\pm}$), 1791 und 1776 (5-Oxo-imidazoliniumion (vgl. [13])) und 1600, 1565 und 1384 cm^{-1} (COO^-), liegt **20** als Zwitterion vor.



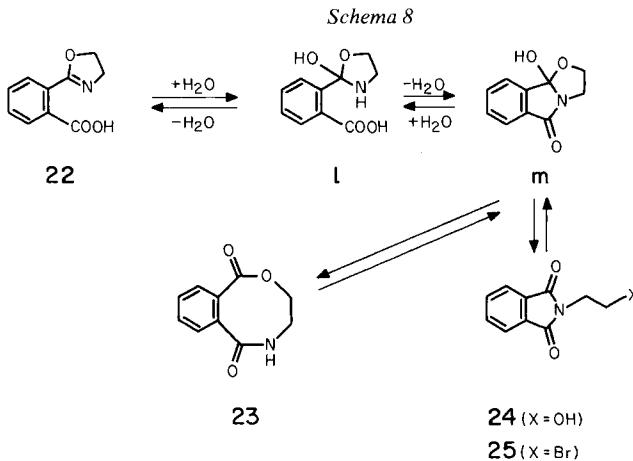
Bei der Thermolyse des Benzodiazocin-Derivates **9** unter Argon bei 180° werden zwei Hauptprodukte gebildet, nämlich das Dimethylamid **13** und das Phthalimid-Derivat **21** (Schema 7). Die Bildung von **13** kann in Analogie zu derjenigen von **7**, dem Thermolyseprodukt des Saccharin-Adduktes **3a** (Schema 3), erklärt werden. Wie die Verbindung **21** entsteht, ist unklar; ihre Konstitution ist durch eine unabhängige Synthese aus Phthalsäureanhydrid und 2-Amino-isobuttersäure sichergestellt.

6. Diskussion. - Die voranstehend beschriebenen Versuche zeigen, dass NH-acide Verbindungen wie z.B. Saccharin (**2**, $\text{pK}_a = 1,60$ [14]) und Phthalimid (**8**, $\text{pK}_a = 7,0$ [15]) mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1**) in ähnlicher Weise reagieren wie Carbonsäuren und enolisierte 1,3-Dicarbonylverbindungen. Von besonderem Interesse ist dabei, dass nach den in den Schemata 1 und 4 angegebenen Reaktionsmechanismen, die in Analogie zu den in [3-5] beschriebenen Reaktionen formuliert wurden, Ringerweiterungen von 5- zu 8-gliedrigen Heterocyclen relaisiert worden sind. Diese Ringerweiterungen um zwei C- und ein N-Atom verlaufen mit den benzokondensierten 5-gliedrigen Ringen von **2** und **8** sehr leicht und mit guten Ausbeuten. Treibende Kraft dieser Reaktionen ist sicher einerseits der Abbau der Dreiring-Spannung des Aminoazirins **1** und andererseits die Ausbildung von energetisch günstigen Amid- und Acyl-

amidin- bzw. Sulfonylamidin-Gruppierungen in den Produkten. Da Synthesen von mittelgliedrigen Heterocyclen von aktuellem Interesse sind (vgl. z.B. [16]), wird gegenwärtig untersucht, wie weit sich solche Ringerweiterungen verallgemeinern lassen.

Das Vorliegen einer Amidin- und einer Amidgruppierung in einem 8-gliedrigen Ring kann als Ursache für die z.T. überraschenden Reaktionen, insbesondere die Ringverengungen zu den Imidazolderivaten (*Schemata 5–7*) angesehen werden. Diese verlaufen im Falle des Phthalimid-Adduktes **9** wahrscheinlich über zwitterionische Zwischenprodukte vom Typ **h** oder **i** (*Schema 5*), wie sie auch für die Bildung der 8-gliedrigen Heterocyclen aus **1** und Saccharin (**2**) bzw. Phthalimid (**8**) postuliert werden (vgl. *Schemata 1* und *4*).

Kürzlich ist gezeigt worden, dass bei der basischen Hydrolyse von *N*-(2'-Brom-äthyl)phthalimid (**25**) 2-(2'-Oxazolin-2'-yl)benzoesäure(**22**) gebildet wird (*Schema 8*) [17]. **22** lagert sich beim Erhitzen in 95proz. Äthanol in 3,4,5,6-Tetrahydro-1*H*-2,5-benzoxazocin-1,6-dion (**23**) um. Beim Erhitzen auf Temperaturen um 150° reagiert sowohl **22** als auch **23** zum Phthalimid-Derivat **24**. Für diese Umwandlungen schlagen wir den in *Schema 8* formulierten Mechanismus über die Zwischenprodukte **l** und **m** vor. Dieser steht in guter Übereinstimmung mit den in *Schema 5* formulierten Umlagerungen.



Wir danken unseren spektroskopischen und analytischen Abteilungen für Spektren und Elementaranalysen sowie dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt Nr. 2.237-0.74) für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von Herrn *R. Villard*)

Allgemeine Bemerkungen. – Vgl. [18].

1. Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (1**) mit Saccharin (**2**) zu 3-Dimethylamino-4,4-dimethyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-benzothiadiazocin-6-on-1,1-dioxid (**3a**).** – Zu einer Lösung von 9,0 g (50 mmol) Saccharin (**2**) in 40 ml abs. DMF wurden unter Eiskühlung 5,6 g (50 mmol) **1** gegeben. Durch langsames Einrühren von 50 ml abs. Äther wurde ein farbloses Produkt ausgefällt

(6,6 g); durch Einengen der Mutterlauge wurden weitere 3,8 g **3a** gewonnen. Das gesamte Material wurde aus Aceton kristallisiert und 3 Std. bei $60^\circ/10^{-2}$ Torr getrocknet: 8,8 g (60,5%)⁵ **3a** vom Smp. 191-192°. - UV. (C₂H₅OH): 234 (4,24). - UV. (CH₃CN): 238,5 (4,22). - UV. (CH₂Cl₂): 241 (4,23). - IR.: 3340 (NH), 1691 (C=O), 1652, 1560 und 1517 (Amidin, Amid II), weitere intensive Banden bei 1416, 1392, 1375, 1312, 1265, 1245, 1130, 1110 (zum Teil SO₂), 1057 und 872. - IR. (CHCl₃): 3510 und 3370 (NH), 1695 (C=O), 1545 und 1500 (Amidin, Amid II), 1415, 1396, 1374, 1309, 1277, 1248, 1136, 1112, 1057 und 871. - ¹H-NMR.: 8,3-8,05 (*m*, 1 arom. H); 7,8-7,4 (*m*, 3 arom. H und HN; mit D₂O → 3 arom. H); 3,35 (*s*, (CH₃)₂N); 2,23 und 1,77 (2*s*, (CH₃)₂C). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 28°): 8,23 (*s*, HN); 8,15-7,9 (*m*, 1 arom. H); 7,9-7,55 (*m*, 3 arom. H); 3,36 (br. *s*, (CH₃)₂N); 2,16 und 1,76 (br. bzw. scharfes *s*, (CH₃)₂C). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 100°): 3,38 (*s*, (CH₃)₂N); 1,86 (*s*, (CH₃)₂C). - MS.: 296 (M⁺ + 1, <0,5), 278 (0,5), 223 (4), 161 (51), 160 (20), 146 (18), 133 (7), 105 (100), 104 (18), 92 (18), 77 (15), 76 (21).

C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	Ber. C 52,87	H 5,80	N 14,23	S 10,85%
(295,36)	Gef. „ 52,82	„ 5,90	„ 14,05	„ 10,71%

2. Reaktionen von 3a. - 2.1. *Reduktion zu N-(2'-Dimethylamino-1',1'-dimethyläthyl)-2 sulfamoylbenzamid (4)*. Eine Lösung von 400 mg (1,35 mmol) **3a** in 15 ml 2-Propanol wurde mit 60 mg (1,58 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 42 Std. bei RT. gerührt. Abdampfen des Lösungsmittels, präp. DC. an Aloxplatten (Acetonitril/Essigester) und Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Pentan ergaben 130 mg (32%) **4** vom Smp. 151-152°. - IR.: 3330 und 3140 (NH), 1651 (CO, Amid I), 1539 (sek. Amid II), 1330/1325 und 1160 (SO₂NH₂). - ¹H-NMR.: 8,15-7,75 (*m*, 1 arom. H); 7,75-7,3 (*m*, 3 arom. H); 7,10 und 6,75 (2 br. *s*, 3 HN, mit D₂O austauschbar); 2,77 (*s*, 2 H-C(2')); 2,34 (*s*, (CH₃)₂N); 1,42 (*s*, (CH₃)₂C). - MS.: 299 (M⁺, 0,5), 284 (<0,5), 241 (M⁺ - CH₂N(CH₃)₂, 1), 184 (M⁺ - NHC(CH₃)₂CH₂N(CH₃)₂, 4), 120 (3), 105 (2,5), 99 (2,5), 92 (4), 77 (3), 76 (3), 58 (CH₂=N(CH₃)₂⁺, 100).

C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	Ber. C 52,15	H 7,07	N 14,03	S 10,70%
(299,39)	Gef. „ 51,87	„ 7,11	„ 13,80	„ 10,77%

2.2. *Umsetzung mit Methanol zu 2-(N-(2'-Imino-2'-methoxy-1',1'-dimethyläthyl)sulfamoyl)benzoesäuremethylester (5)*. 590 mg (2,0 mmol) **3a** wurden in 25 ml abs. Methanol gelöst und 20 Std. bei RT. gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels, präp. DC. an Aloxplatten (Acetonitril/Essigester) und 48stdg. Trocknen bei $25^\circ/10^{-3}$ Torr wurden 490 mg (78%) **5** als zähes, nicht destillierbares Öl erhalten. - UV. (C₂H₅OH): 274 (3,22), 233 Sch. (3,84), 225 (3,90); min. 265 (3,21). - IR. (CHCl₃): 3300 (br., NH), 1725 (CO, Ester), 1655 (C=N), 1342 und 1160 (SO₂NH), 1300 (br., C-O). - ¹H-NMR.: 8,25-7,4 (*m*, 4 arom. H); 6,65 (br., HN, mit D₂O austauschbar); 3,98 und 3,30 (2 *s*, 2 CH₃O); 1,48 (*s*, (CH₃)₂C). - MS.: 315 (M⁺ + 1, <0,5), 283 (M⁺ - CH₃OH, 0,8), 256 (M⁺ - C(NH)OCH₃, 37), 224 (32), 199 (M⁺ - NHC(CH₃)₂C(NH)OCH₃, 100), 184 (10), 135 (17), 77 (9).

C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	Ber. C 49,67	H 5,77	N 8,91	S 10,19%
(314,36)	Gef. „ 50,10	„ 5,60	„ 8,85	„ 9,86%

Hydrolyse von 5 zu 2-(N-(1'-Methoxycarbonyl-1'-methyläthyl)sulfamoyl)benzoesäuremethylester (6). 281 mg (0,89 mmol) **5** wurden in 10 ml Methanol/0,4*N* HCl 1:1 bei RT. 3 Std. intensiv gerührt. Ausschütteln mit Methylenchlorid, Abdampfen des Lösungsmittels und Destillation bei $150^\circ/10^{-4}$ Torr ergaben 200 mg (71%) **6** als farbloses Öl, das beim längeren Stehen erstarrte. - IR. (CHCl₃): 3290 (br., NH), 1740 und 1727 (CO, Ester), 1336 und 1165 (SO₂NH), 1275 (br., C-O), weitere intensive Banden bei 1149, 1128 und 1061. - ¹H-NMR.: 8,2-7,4 (*m*, 4 arom. H); 6,83 (br. *s*, HN, mit D₂O austauschbar); 3,98 und 3,53 (2 *s*, 2 CH₃O); 1,49 (*s*, (CH₃)₂C). - MS.: 256 (M⁺ - COOCH₃, 32), 224 (23), 199 (M⁺ - NHC(CH₃)₂COOCH₃, 100), 184 (9), 135 (21), 105 (6), 104 (5), 92 (8), 77 (18).

C ₁₃ H ₁₇ NO ₆ S	Ber. C 49,52	H 5,43	N 4,44	S 10,16%
(315,33)	Gef. „ 49,42	„ 5,51	„ 4,27	„ 9,96%

2.3. *Thermolyse zu 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)-N,N-dimethyl-benzolsulfonamid (7)*. 300 mg (1,02 mmol) **3a** wurden unter N₂ 30 Min. auf 180° erhitzt. Nach präp. DC.

⁵) Ein anderer Ansatz (1,8 g **2** und 1,1 g **1**) lieferte nach Abdampfen des DMF und Umkristallisation aus Aceton das Addukt **3a** in 78% Ausbeute (Smp. 186-187°). Ähnliche Ausbeuten wurden in Acetonitril als Lösungsmittel erreicht.

an Aloxplatten (Acetonitril/Essigester) und Destillation bei $180^\circ/10^{-4}$ Torr wurden 75,5 mg (46%, unter Berücksichtigung, dass 2 mol **3a** \rightarrow 1 mol **7**) **7** als farbloses Öl erhalten, das beim längeren Stehen erstarrte⁶⁾. - UV. (C_2H_5OH): 276,5 (4,04), 228 (3,95); min. 257 (3,77). - IR. ($CHCl_3$): 1595 (4*H*-Imidazol), 1347/1323 und 1165 ($SO_2N<$), weitere intensive Banden bei 1267 und 952. - ¹H-NMR.: 8,0-7,7 (*m*, 1 arom. H); 7,7-7,3 (*m*, 3 arom. H); 3,26 (*s*, $(CH_3)_2N-C(5')$); 2,85 (*s*, $(CH_3)_2NSO_2$); 1,62 (*s*, $(CH_3)_2C$). - MS.: 322 (M^+ , 2), 278 (5), 215 ($M^+ - SO_2N(CH_3)_2$, 51), 200 (7), 145 (100), 104 (30), 103 (13), 102 (8), 76 (9), 71 (8), 70 ($(CH_3)_2NCN^+$, 11), 69 (9), 56 (28).

$C_{15}H_{22}N_4O_2S$ Ber. C 55,87 H 6,87 N 17,37 S 9,94%
(322,43) Gef. „ 55,56 „ 6,71 „ 17,69 „ 9,73%

3. Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (1) mit Phthalimid (8) zu 4-Dimethylamino-3,3-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydro-2,5-benzodiazocin-1,6-dion (9). - Zu einer Suspension von 10,3 g (70 mmol) **8** in 50 ml abs. DMF wurden 15,7 g (140 mmol) **1** gegeben. Die entstandene Lösung wurde 2 Tage unter N_2 bei 22° gerührt, dann im Eisbad abgekühlt. Das auskristallisierte Produkt wurde abfiltriert und mit wenig kaltem Aceton und Äther gewaschen: 15,9 g (88%) **9** vom Smp. 165-166^{o7)}. Nach Umlösen aus Aceton und 24stdg. Trocknen bei $22^\circ/10^{-2}$ Torr wurden 14,0 g (77%) **9** vom Smp. 169-170^o isoliert. - UV. ($(CH_3)_2CHOH$): 269 Sch. (3,60), 227 (4,22). - UV. (CH_3CN): 265 Sch. (3,55), 230 (4,16). - IR.: 3274 (NH), 1685 und 1668 (CO, Amid), 1600 (C=N), weitere intensive Banden bei 1493, 1448, 1402, 1343, 1278, 1095 und 1040. - ¹H-NMR.: 8,0-7,3 (*m*, 4 arom. H); 5,4 (br. *s*, HN, mit D_2O austauschbar); 3,03 und 2,87 (2 *s* im Verhältnis von ca. 3:1, $(CH_3)_2N$); 1,93 und 1,90 (2 *s* im Verhältnis von ca. 3:1, $(CH_3)_2C$). - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 7,8-7,4 (*m*, 4 arom. H); 6,40 (*s*, HN, mit D_2O austauschbar); 2,97 (*s*, $(CH_3)_2N$); 1,73 und 1,70 (2 *s* im Verhältnis von ca. 1:1, $(CH_3)_2C$). - MS.: 259 (M^+ , 24), 244 (16), 242 (37), 215 (25), 214 ($M^+ - HN(CH_3)_2$, 62), 189 ($M^+ - (CH_3)_2NCN$, 56), 188 (30), 187 (64), 171 (33), 146 (68), 145 (27), 130 ($C_6H_4(CN)CO^+$, 100), 117 (25), 113 (12), 105 (18), 104 (27), 103 (18), 102 (42), 86 (14), 77 (16), 76 (29), 75 (14), 72 (23), 71 (64), 44 (50).

$C_{14}H_{17}N_3O_2$ (259,31) Ber. C 64,85 H 6,61 N 16,21% Gef. C 64,68 H 6,66 N 16,12%

In einem weitem Ansatz wurden 15,45 g (105 mmol) **8** in 900 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von 14,13 g (126 mmol) **1** wurde 1 Tag unter N_2 gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und mit wenig Aceton gewaschen: 6,2 g (23%) **9** vom Smp. 153,5-156^o. Das Filtrat wurde im RV. unter Feuchtigkeitsausschluss auf ca. 200 ml eingeengt, mit 2,8 g (25 mmol) **1** versetzt und 3 Tage gerührt. Das erneut ausgefallene Produkt wurde abfiltriert: 11,75 g (43%) **9** vom Smp. 154-155^o. Das Filtrat wurde eingeengt und 2mal innerhalb von 2 Tagen mit je 2,8 g (25 mmol) **1** versetzt. Es wurden nochmals 3,6 g (14%) **9** (Smp. 153,5-154,5^o) isoliert. Alle 3 Fraktionen wurden zusammen aus Aceton umgelöst und 2 Std. bei $22^\circ/10^{-2}$ Torr getrocknet. Gesamtausbeute an **9**: 20,9 g (72%).

4. Reaktionen von 9. - 4.1. *Umsetzung mit Alkoholen.* 4.1.1. *Mit Methanol zu 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)benzoesäure-methylester (10).* 200 mg (0,77 mmol) **9** in 5 ml abs. Methanol wurden 48 Std. bei RT. gerührt. Danach konnte im DC. kein **9** mehr nachgewiesen werden; nach dem Abdampfen des Lösungsmittels, präp. DC. an Alox (Essigester/Acetonitril 1:1) und Destillation bei $135^\circ/3 \cdot 10^{-3}$ Torr wurden 139 mg (66%) **10** als farbloses Öl erhalten. - UV. (C_2H_5OH): 281 (3,88), 228 (4,17); min. 262 (3,73). - IR. ($CHCl_3$): 1730 (CO, Ester), 1595 (4*H*-Imidazol), 1330, 1295 und 1268 (C-N, C-O). - ¹H-NMR.: 8,05-7,2 (*m*, 4 arom. H); 3,78 (*s*, CH_3O); 3,21 (*s*, $(CH_3)_2N$); 1,55 (*s*, $(CH_3)_2C$). - MS.: 273 (M^+ , 24), 258 (4), 242 ($M^+ - OCH_3$, 6), 215 (5), 214 ($M^+ - CO_2CH_3$, 25), 203 ($M^+ - (CH_3)_2NCN$, 21), 188 (203- CH_3 , 100), 160 (7), 148 (19), 130 ($C_6H_4(CN)CO^+$, 26), 113 (6), 102 (8).

$C_{15}H_{19}N_3O_2$ (273,32) Ber. C 65,91 H 7,00 N 15,37% Gef. C 65,62 H 6,89 N 15,05%

In einem weitem Ansatz wurden 260 mg (1,00 mmol) **9** in 5 ml abs. Methanol 1 Std. bei 50° gerührt und wie oben aufgearbeitet. Neben 85,5 mg (31%) **10** wurden als weiteres Produkt nach Destillation bei $160^\circ/4 \cdot 10^{-4}$ Torr 35,2 mg (25%, unter Berücksichtigung, dass 2 mol **9** \rightarrow 1 mol **13**) **13**

⁶⁾ Das Erhitzen (180°) von 200 mg **3a** in 10 ml *N*-Methylpyrrolidon lieferte 33,0 mg (20%) **7**.

⁷⁾ Ein Ansatz in Acetonitril lieferte **9** in ca. 80% Ausbeute.

als farbloses Öl erhalten, das beim längeren Stehen erstarrte. - UV. (C_2H_5OH): 298 Sch. (3,71), 288,5 (3,72), 234 (4,25); min. 267 (3,53). - IR. ($CHCl_3$): 1628 (CO, Amid), 1595 (4*H*-Imidazol), weitere intensive Banden bei 1410, 1400, 1333 (C-N), 1270 und 1140. - 1H -NMR.: 8,2-7,9 (*m*, 1 arom. H); 7,5-7,15 (*m*, 3 arom. H); 3,21 (*s*, $(CH_3)_2N-C(5')$); 3,05 und 2,75 (2 *s*, $(CH_3)_2N-CO$); 1,51 (*s*, $(CH_3)_2C$). - MS.: 286 (M^+ , 22), 285 (71), 242 ($M^+ - N(CH_3)_2$, 54), 227 (15), 215 (31), 201 (6), 200 (7), 198 (5), 197 (5), 173 (14), 145 (100), 130 (44), 104 (5), 102 (5), 77 (5), 76 (8), 75 (6), 70 (6), 56 (17), 44 (12), 42 (30), 41 (24).

$C_{16}H_{22}N_4O$ (286,38) Ber. C 67,10 H 7,74 N 19,56% Gef. C 66,79 H 7,63 N 19,58%

4.1.2. Mit Äthanol zu 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)benzoesäure-äthylester (11). 200 mg (0,77 mmol) **9** in 5 ml abs. Äthanol wurden 70 Std. bei RT. gerührt und wie unter 4.1.1 aufgearbeitet. Nach Destillation bei $150^\circ/2 \cdot 10^{-3}$ Torr wurden 146 mg (66%) **11** als farbloses Öl isoliert. - UV. (C_2H_5OH): 281 (3,85), 2,30 (4,12); min. 262 (3,66). - IR. ($CHCl_3$): 1723 (CO, Ester), 1595 (4*H*-Imidazol), 1330, 1295 und 1270 (C-N, C-O). - 1H -NMR.: 8,0-7,2 (*m*, 4 arom. H); 4,26 (*qa*, $J = 7$, CH_3CH_2O); 3,20 (*s*, $(CH_3)_2N$); 1,55 (*s*, $(CH_3)_2C$); 1,26 (*t*, $J = 7$, CH_3CH_2O). - ^{13}C -NMR. ($CDCl_3$): 188,4 (C(2')); 170,5 und 168,8 (C(5') bzw. CO_2R); 133,7 und 132,9 (C(1), C(2)); 130,2, 129,3, 129,1 und 128,4 (4*d*, C(3), C(4), C(5) und C(6)); 74,2 (C(4')); 60,9 (*t*, CH_3CH_2O); 39,4 (*qa*, $(CH_3)_2N$); 22,8 (*qa*, $(CH_3)_2C$); 14,1 (*qa*, CH_3CH_2O). - MS.: 287 (M^+ , 20), 272 (5), 243 ($M^+ - N(CH_3)_2$, 8), 242 ($M^+ - OCH_2CH_3$, 9), 217 ($M^+ - (CH_3)_2NCN$, 11), 215 (11), 214 ($M^+ - CO_2CH_2CH_3$, 15), 188 (217- CH_2CH_3 , 100), 148 (20), 130 ($C_6H_4(CN)CO^+$, 25), 102 (6), 84 (7).

$C_{16}H_{21}N_3O_2$ (287,34) Ber. C 66,88 H 7,36 N 14,62% Gef. C 66,65 H 7,54 N 14,74%

Eine Probe von **11** wurde mit äthanolischer Fumarsäurelösung versetzt und die ausgefallenen Kristalle aus Äthanol/Äther umgelöst, Smp. 162-163°.

$C_{16}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (403,43) Ber. C 59,54 H 6,25 N 10,42% Gef. C 59,19 H 6,20 N 10,34%

In einem andern Ansatz wurden 275,3 mg (1,06 mmol) **9** in 5 ml abs. Äthanol 1 Std. bei 50° gerührt und wie unter 4.1.1 beschrieben aufgearbeitet. Neben 89,0 mg (29%) **11** wurden nach Destillation bei $160^\circ/5 \cdot 10^{-4}$ Torr 40 mg (26%) Amid **13** isoliert.

4.1.3. Mit äthanolischer Natriumhydroxidlösung zu 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)benzoesäure (12). Eine Lösung von 65 mg (1,62 mmol) NaOH in 30 ml Äthanol wurde mit 400 mg (1,55 mmol) **9** versetzt und 2,5 Std. bei RT. gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgeschlämmt und die Lösung mit HCl-Gas gesättigt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und bei 10^{-2} Torr getrocknet. Das IR.-Spektrum wies sehr breite Banden bei 3100-2300 (COOH, HN^+) und eine CO-Absorption bei 1700 (COOH) auf. Nach dem Lösen in 30 ml Methylenchlorid wurden 500 mg Diäthylaminomethyl-polystyrol zugegeben, 1 Std. gerührt, die Polymerbase abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Aceton/Äther umkristallisiert. Es wurden 334 mg (83,5%) **12** isoliert. Die Substanz schmolz bei 142°, erstarrte dann wieder und schmolz erneut bei 183°. - IR.: 2400 ($>NH^\pm$), 1638 (C=N), 1605 und 1370 (COO⁻). - IR. ($CHCl_3$): 2500-2400 (COOH), 1685-1670 (CO, Carbonsäure), 1610 (C=N, 4*H*-Imidazol). - 1H -NMR.: 16,3 (br. *s*, COOH); 8,6-8,2 (*m*, 2 arom. H); 7,7-7,3 (*m*, 2 arom. H); 3,35 (*s*, $(CH_3)_2N$); 1,70 (*s*, $(CH_3)_2C$). - 1H -NMR. (DMSO- d_6): 8,5-7,9 (*m*, 2 arom. H); 7,8-7,4 (*m*, 2 arom. H); 3,32 (*s*, $(CH_3)_2N$); 1,63 (*s*, $(CH_3)_2C$). - 1H -NMR. (Pyridin- d_5): 8,3-7,5 (*m*, 4 arom. H); 3,55 und 3,41 (2*s*, $(CH_3)_2N$); 1,99 (*s*, $(CH_3)_2C$). - MS.: 259 (M^+ , <1), 244 (1), 215 ($M^+ - CO_2$, 64), 200 (15), 189 ($M^+ - (CH_3)_2NCN$, 16), 146 (62), 145 (189- CO_2 , 100), 130 (23), 104 (50).

$C_{14}H_{17}N_3O_2$ (259,31) Ber. C 64,85 H 6,61 N 16,21% Gef. C 64,72 H 6,45 N 16,06%

4.1.3.1. Überführung der Säure **12** in den Ester **10**. Zu einer Lösung von 60 mg (0,23 mmol) **12** in 3 ml abs. Methanol wurde bei 0° solange ätherische Diazomethanlösung getropft, bis die Lösung gelb blieb. Zu Beginn wurde starke Gasentwicklung beobachtet. Nach 45 Min. wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurden 27 mg (43%) **10** als farbloses Öl erhalten.

4.1.3.2. Überführung der Säure **12** in den Ester **11**. Zu 4 ml abs. Äthanol wurden bei -5 bis -10° nacheinander 0,04 ml (0,55 mmol) Thionylchlorid und 130 mg (0,5 mmol) **12** gegeben. Nach 30 Min. wurde das Kühlbad entfernt und nach weiteren 30 Min. der Ansatz auf 40° erwärmt und 3 Std.

bei 40° gerührt. Hierauf wurde noch 19 Std. bei 50° gerührt. Das Lösungsmittel wurde im RV. entfernt, der Rückstand mit ges. Na₂CO₃-Lösung versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden *via* Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 9:1 20 mg (14%) **11** erhalten.

4.2. *Umsetzung mit Aminen.* - 4.2.1. *Mit Dimethylamin zu 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)-N,N-dimethylbenzamid (13).* Durch eine Lösung von 520 mg (2,01 mmol) **9** in 20 ml Äthanol wurde bei 50° während 2 Std. ein kräftiger Strom Dimethylamin geleitet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und Destillation bei 160°/4 · 10⁻⁴ Torr wurden 516 mg (90%) **13** (siehe 4.1.1) erhalten.

In einem andern Versuch wurden 200 mg (0,77 mmol) **9** in 20 ml Formamid gelöst und bei 50° während 2 Std. ein kräftiger Strom Dimethylamin durch die Lösung geleitet. Nach der oben erwähnten Aufarbeitung wurden 131 mg (59%) **13** isoliert. Es konnte kein Edukt **9** mehr nachgewiesen werden.

Aus weiteren, parallel durchgeführten Experimenten mit 200 mg (0,77 mmol) **9** in 20 ml Acetonitril oder Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel wurden nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 85% bzw. 65% Edukt **9** zurückisoliert; das Amid **13** wurde nur in Spuren nachgewiesen.

4.2.2. *Mit Pyrrolidin zu 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)-N,N-tetramethylenbenzamid (14).* Eine Lösung von 200 mg (0,77 mmol) **9** in 3 ml Pyrrolidin wurde 5 Std. unter Rückfluss erhitzt⁸⁾, das überschüssige Pyrrolidin abgedampft, der Rückstand mittels präp. DC. an Alox (Acetonitril/Essigester 3:2) aufgetrennt und das Hauptprodukt nach Eluierung bei 25°/5 · 10⁻⁴ Torr getrocknet. Die Ausbeute an **14** (zähes, farbloses Öl, erstarrt bei längerem Stehen) betrug 113 mg (47%). - UV. (C₂H₅OH): 297 (3,59), 289 (3,60), 230 (4,13); min. 267 (3,40). - IR. (CHCl₃): 1625 (CO, Amid), 1595 (4H-Imidazol), weitere intensive Banden bei 1428 und 1335 (C-N). - ¹H-NMR.: 8,25-7,9 (*m*, 1 arom. H); 7,55-7,15 (*m*, 3 arom. H); 3,58 (*t*-artiges *m*, 2 H des Pyrrolidin-Rings); 3,3-1,9 (*m* mit *s* bei 3,20, (CH₃)₂N und 2 H des Pyrrolidin-Rings); 2,0-1,6 (*m*, 4 H des Pyrrolidin-Rings); 1,51 (*s*, (CH₃)₂C). - MS.: 312 (M⁺, 2,5), 311 (2,5), 285 (12), 243 (M⁺-C₄H₇N, 32), 242 (M⁺-C₄H₈N und/oder M⁺-(CH₃)₂NCN, 18), 227 (11), 215 (243-CO, 37), 200 (11), 189 (7), 149 (7), 145 (C₆H₅CNC(CH₃)₂⁺, 100), 130 (C₆H₄(CN)CO⁺, 23), 105 (11), 104 (16), 103 (8), 102 (9), 101 (21), 91 (11), 72 (40), 71 (43), 59 (40), 57 (30), 43 (70), 42 (70), 41 (46).

C₁₈H₂₄N₄O (312,41) Ber. C 69,20 H 7,74 N 17,93% Gef. C 68,95 H 8,00 N 17,95%

4.3. *Reduktion zu 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)benzylalkohol (15).* 25,95 g (100 mmol) **9** wurden zu einer Suspension von 9,5 g (250 mmol) Natriumborhydrid in 1 l 2-Propanol gegeben. Nach 20 Std. Rühren bei RT. wurde eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde nach üblicher Aufarbeitung an 200 g Kieselgel mit Chloroform/Methanol 19:1 chromatographiert: 14,6 g (60%) **15** vom Smp. 123-124°. - UV. (C₂H₅OH): 286 (3,82), 241 (4,24); min. 266,5 (3,64). - IR.: 3150 (OH, geb.), 1600, 1575 und 1554 (4H-Imidazol), 1328 (C-N). - IR. (CHCl₃): 3224 (OH, geb.), 1600, 1580 und 1562 (4H-Imidazol), weitere intensive Banden bei 1425, 1410, 1323 (C-N), 1269, 1142, 1078, 1020 und 962. - ¹H-NMR.: 8,3-7,95 (*m*, 1 arom. H); 7,45-7,1 (*m*, 3 arom. H); 4,53 (*s*, ArCH₂OH); 3,20 (*s*, (CH₃)₂N); 1,50 (CH₃)₂C). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 8,2-7,9 (*m*, 1 arom. H); 7,5-7,25 (*m*, 3 arom. H); 6,53 (br. *s*, HO); 4,57 (*s*, ArCH₂OH); 3,22 (*s*, (CH₃)₂N); 1,52 (*s*, (CH₃)₂C). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 188,1 (C(2')); 170,5 (C(5')); 141,3 und 132,5 (C(1), C(2)); 131,0, 130,2, 130,0 und 127,4 (4d, C(3), C(4), C(5) und C(6)); 74,1 (C(4')); 64,8 (*t*, CH₂OH); 39,6 (*qa*, (CH₃)₂N); 23,3 (*qa*, (CH₃)₂C). - MS.: 245 (M⁺, 32), 230 (M⁺-CH₃, 100), 227 (49), 226 (15), 215 (15), 214 (8), 212 (7), 201 (7), 200 (8), 187 (16), 184 (15), 183 (14), 182 (16), 145 (C₆H₅CNC(CH₃)₂⁺, 32), 132 (16), 118 (28), 116 (24), 114 (22), 104 (30), 82 (23), 58 (46), 42 (73). - Osmometrische Molekulargewichtsbestimmung (CHCl₃): Gef. 254.

C₁₄H₁₉N₃O (245,33) Ber. C 68,54 H 7,81 N 17,13% Gef. C 68,29 H 7,84 N 16,86%

In einem andern Experiment wurde **9** unter den oben angeführten Bedingungen mit Natriumbor-^{deuterid} reduziert. Das in ca. 50% Ausbeute isolierte Produkt **15**-d₂ wies im IR. neben den für **15** erwähnten Banden (C-D)-Absorptionen bei 2215 und 2090 auf. - ¹H-NMR.: 8,3-8,0 (*m*, 1 arom. H); 7,5-7,2 (*m*, 3 arom. H); 6,65 (br. *s*, HO); 3,25 (*s*, (CH₃)₂N); 1,58 (*s*, (CH₃)₂C). - MS.: 247 (M⁺, 34),

⁸⁾ Nach 16stdg. Stehen einer Lösung von **9** in Pyrrolidin bei RT. wurde **14** nur in Spuren nachgewiesen.

232 (M^+ -CH₃, 100), 227 (8), 217 (20), 216 (8), 215 (5), 214 (5), 202 (6), 201 (5), 189 (25), 188 (24), 174 (10), 146 (14), 145 (16), 134 (7), 133 (7), 130 (8), 120 (25), 118 (13), 115 (39), 105 (15), 104 (10), 100 (27), 82 (12), 59 (16).

Acetylierung von **15** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin bei RT. führte in einer Ausbeute von 55% zum Essigsäure-[2-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'*H*-imidazol-2'-yl)benzyl]ester (**16**). - IR.: 1742 (CO, Ester), 1609, 1596, 1576 und 1558 (4*H*-Imidazol), weitere intensive Banden bei 1424, 1410, 1377, 1319 (C-N), 1281, 1270, 1229 (C-O), 1342, 1035 und 749. - ¹H-NMR.: 8,2-7,8 (*m*, 1 arom. H); 7,6-7,1 (*m*, 3 arom. H); 5,58 (*s*, ArCH₂OCOCH₃); 3,25 (*s*, (CH₃)₂N); 2,07 (*s*, CH₃CO); 1,57 (*s*, (CH₃)₂C). - MS.: 287 (M^+ , 12), 244 (M^+ -COCH₃, 100), 227 (59), 226 (24), 201 (11), 188 (15), 184 (18), 183 (21), 182 (26), 150 (13), 149 (26), 132 (12), 123 (21), 120 (15), 116 (25), 113 (49), 105 (12), 104 (16), 82 (15), 77 (13), 72 (15).

4.3.1. *Saure Hydrolyse von 15*. a) Eine Lösung von 245 mg (1 mmol) **15** in 5 ml 3*N* HCl wurde 6 Std. bei 50° gehalten und dann mit Natriumhydrogencarbonat bis zum pH 8 versetzt. Die dabei ausgefallenen Kristalle wurden isoliert und aus Methanol/Petroläther kristallisiert. Nach 18 Std. Trocknen bei 40°/10⁻² Torr wurden 120 mg (55%) 2-(4',4'-Dimethyl-5'-oxo-2'-imidazolin-2'-yl)benzylalkohol (**17b**) bzw. **17a** (vgl. Kap. 5 im theor. Teil) vom Smp. 185-186° erhalten. - UV. (C₂H₅OH): 277 Sch. (3,49), 251 Sch. (3,89), 232 (4,08). - IR.: 1749 (CO, 2-Imidazolin-5-on [12]), 1620 (C=N), weitere intensive Banden bei 1596, 1573 und 1503. - IR. (CHCl₃): 3444 (OH), 3218 (NH), 1738 (CO, 2-Imidazolin-5-on), 1625 (C=N), weitere intensive Banden bei 1600, 1575 und 1501. - ¹H-NMR. (90 MHz, *Fourier*): 10,4 (br. *s*, HN); 7,7-7,4 (4 arom. H); 6,25 (br. *s*, HO); 4,65 (br. *s*, ArCH₂OH); 1,48 (*s*, (CH₃)₂C). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 270 MHz, *Fourier*): 11,34 (br. *s*, HN); 7,75-7,35 (*m*, 4 arom. H); 5,62 (br. *s*, HO); 4,67 (*s*, ArCH₂OH); 1,30 (*s*, (CH₃)₂C). - MS.: 218 (M^+ , 100), 132 (M^+ -COC(CH₃)₂NH₂, 33), 118 (38), 116 (81), 104 (55), 58 (76).

C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	Ber. C 66,04	H 6,47	N 12,83	O 14,66%
(218,26)	Gef. „ 65,79	„ 6,38	„ 12,73	„ 14,86%

b) Eine Lösung von 245 mg (1 mmol) **15** in 5 ml 3*N* HCl wurde 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Die beim Abkühlen ausgefallenen Kristalle wurden isoliert und aus Äther umgelöst. Es wurden 50 mg (37%) Phthalid (**18**) vom Smp. 72-73° erhalten. Die Identifikation erfolgte durch Vergleich mit authentischem Material (Misch-Smp., IR.).

4.3.2. *Alkalische Hydrolyse von 15*. Ein Gemisch von 245 mg (1 mmol) **15** und 5 ml 1*N* NaOH wurde 7 Std. bei 100° gehalten. Beim Ansäuern mit HCl kristallisierten 60 mg (39%) 2-Hydroxymethyl-benzoessäure (**19**) aus, Smp. 135-136°. Durch Extrahieren der wässrigen Lösung mit Chloroform und Umlösen des Extraktes aus Äthanol/Petroläther wurden weitere 10 mg (7%) **19** (Smp. 135-136°) isoliert. - IR.: 3430 und 2664 (OH), 1683 (C=O). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 8,0-7,15 (*m*, 4 arom. H); 4,90 (*s*, ArCH₂OH). - MS.: 152 (M^+ , 5), 134 (M^+ -H₂O, 28), 123 (M^+ -CHO, 7), 105 (C₆H₅CO⁺, 100), 77 (39).

C ₈ H ₈ O ₃ (152,15)	Ber. C 63,16	H 5,30%	Gef. C 62,96	H 5,27%
---	--------------	---------	--------------	---------

Aus der wässrigen Lösung wurden mit Äther noch 45 mg (34%) **18** (Smp. 72-73°) isoliert.

4.4. *Hydrolyse zu 2-(4',4'-Dimethyl-5'-oxo-2'-imidazolin-2'-yl)benzoessäure (20)*. Eine Lösung von 200 mg (0,77 mmol) **9** in 2 ml 3*N* HCl wurde 20 Std. bei RT. stehen gelassen. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand 2mal aus Methanol/Äther umkristallisiert. Es wurden 80 mg (39%) **20**·HCl vom Smp. 264-266° isoliert. - IR.: 3200-2300 (br., COOH), 2620 und 2480 (>NH[±]), 1797 (CO, 5-Oxo-imidazolium-Ion), 1720 (CO, Carbonsäure), 1642 (C=N), weitere intensive Banden bei 1515, 1482, 1388 und 1242 (C-O). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 8,3-8,0 (*m*, 1 arom. H); 8,0-7,7 (*m*, 3 arom. H); 1,55 (*s*, (CH₃)₂C). - MS.: 232 (M^+ -HCl, 56), 214 (65), 171 (33), 148 (43), 130 (C₆H₄(CN)CO⁺, 100), 104 (54), 102 (56).

C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ ·HCl	Ber. C 53,64	H 4,87	N 10,43	Cl 13,19%
(268,70)	Gef. „ 53,87	„ 4,58	„ 10,35	„ 13,36%

150 mg (0,56 mmol) Hydrochlorid wurden in 20 ml Wasser gelöst, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 5 eingestellt, die ausgefallenen Kristalle aus Wasser umkristallisiert und bei 45°/10⁻² Torr getrocknet: 85 mg (66%) **20** vom Smp. 258-259°. - UV. (C₂H₅OH): 281 Sch. (3,36), 273 Sch. (3,43), 266 Sch. (3,47), 226 (4,08). - IR.: 2620 (br., >NH[±]), 1791, 1776 (CO, 5-Oxo-imidazolium-ion), 1654 (C=N), 1600, 1565 (br., COO⁻), 1519, 1384 (COO⁻). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 270 MHz, *Fourier*): 12,0 (br. *s*, 2 HN und/oder HN,HO); 8,0-7,5 (*m*, 4 arom. H); 1,24 (*s*, (CH₃)₂C). -

MS.: 232 (M^+ , 36), 214 ($M^+ - H_2O$, 86), 185 (24), 171 (49), 148 (41), 146 (21), 145 (26), 130 ($C_6H_4(CN)CO^+$, 100), 117 (33), 102 (49).

$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,24) Ber. C 62,06 H 5,21 N 12,06% Gef. C 62,42 H 5,34 N 12,16%

4.4.1. *Hydrolyse des Esters 11 zu 20*. 286 mg (1,05 mmol) **11** wurden in 10 ml Chloroform gelöst, 10 ml 3N HCl zugegeben und 38 Std. bei RT. gerührt. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel und Umkristallisation aus Äthanol/Äther wurden 166 mg (59%) **20** · HCl erhalten (Smp. 263–265°).

4.4.2. *Hydrolyse der Säure 12 zu 20*. Eine Lösung von 260 mg (1 mmol) **12** in 10 ml 3N HCl wurde 25 Std. bei RT. gerührt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert: 240 mg (89%) **20** · HCl vom Smp. 264–266°.

4.5. *Thermolyse zu 13 und N-(1'-Carbamoyl-1'-methyläthyl)phthalimid (21)*. 400 mg (1,54 mmol) **9** wurden unter Ar 30 Min. auf 180° erhitzt. Danach wurde Chloroform zugegeben und der ausgefallene Festkörper abfiltriert. Umkristallisation aus Chloroform/Äthanol ergab 44,8 mg (25%, unter Berücksichtigung, dass 2 mol **9** → 1 mol **21**) **21** vom Smp. 255–256° (Zers.). – UV. (C_2H_5OH): 298 Sch. (3,07), 288 (3,14), 239 Sch. (3,91); min. 260 (2,91). – IR.: 3435 und 3170 (NH), 1782, 1770 und 1710 (CO, Imid), 1690 (CO, Amid I), 1625 (Amid II), weitere intensive Banden bei 1470, 1398, 1370, 1360, 1328, 1065, 888 und 727. – 1H -NMR. ($CD_3OD/DMSO-d_6$): 7,85 (s, 4 arom. H); 1,76 (s, $(CH_3)_2C$). – MS.: 188 ($M^+ - CONH_2$, 100), 148 (39), 147 (5), 146 (6), 130 ($C_6H_4(CN)CO^+$, 46), 104 (9), 102 (9), 76 (13).

$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,24) Ber. C 62,06 H 5,20 N 12,06% Gef. C 61,86 H 5,16 N 12,18%

Aus der Chloroformlösung wurden nach Abdampfen des Lösungsmittels und Destillation bei $160^\circ/4 \cdot 10^{-4}$ Torr 123,6 mg (56%) Amid **13** gewonnen.

13 und **21** wurden nach Istdg. Erhitzen von **9** in Kerosen oder *N*-Methylpyrrolidon in Ausbeuten von ca. 35 bzw. 20% erhalten.

5. Kontrollexperimente. – 5.1. *Synthese von 21*. 500 mg (3,38 mmol) Phthalsäureanhydrid und 395 mg (3,8 mmol) 2-Amino-isobuttersäure wurden intensiv vermischt und 1 Std. unter N_2 auf 160° erhitzt. Nach Umkristallisation aus Methylchlorid/Äther/Pentan wurden 472 mg (60%) 2-Methyl-2-phthalimidopropansäure erhalten. – IR.: 3200–2500 (Carbonsäure), 1785, 1775 und 1710 (CO, Imid und Carbonsäure), 1472, 1374, 1360, 1330, 1285, 1179, 1080 und 726. – 1H -NMR.: 11,3 (s, COOH); 8,0–7,5 (m, 4 arom. H); 1,90 (s, $(CH_3)_2C$).

$C_{12}H_{11}NO_4$ (233,22) Ber. C 61,80 H 4,75 N 6,00% Gef. C 61,57 H 4,51 N 5,72%

450 mg (1,93 mmol) Propansäure-Derivat wurden mit 250 mg (2,1 mmol) Thionylchlorid 20 Min. auf 80° erwärmt. Nach Zugabe von 50 ml Chloroform wurde Ammoniak eingeleitet, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Chloroform/Äthanol umkristallisiert: 350 mg (78%) **21** vom Smp. 255–256° (Zers.).

5.2. *Reduktion des Esters 11*. Eine Lösung von 100 mg (0,35 mmol) **11** in 25 ml Äther wurde nach Zugabe von 15 mg Lithiumaluminiumhydrid 1 Std. bei RT. gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung, präp. DC. an Alox (Essigester/Acetonitril) und Kristallisation aus Methylchlorid/Äther/Pentan wurden 19 mg (23%) Benzylalkohol **15** vom Smp. 123–124° erhalten.

Eine Lösung von 104 mg (0,36 mmol) **11** in 10 ml 85proz. Äthanol wurde mit 20 mg (0,53 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 16 Std. bei RT. gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung konnte im DC. nur Ausgangsmaterial **11** nachgewiesen werden, das nach Destillation bei $150^\circ/4 \cdot 10^{-3}$ Torr zu 89% zurückisoliert wurde.

5.3. *Umsetzung von 11 mit Dimethylamin*. 123 mg (0,43 mmol) **11** wurden in 10 ml Äthanol gelöst. Dann wurde 16 Std. bei RT. ein kräftiger Strom von Dimethylamin durch die Lösung geleitet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und Destillation wurde **11** in 87% Ausbeute zurückisoliert.

Auch beim 10stdg. Umsetzen von **11** mit Dimethylamin bei 50° wurden 87% Edukt zurückerhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Rens & L. Ghosez*, *Tetrahedron Letters* 1970, 3765.
- [2] *G. J. de Voghel, T. L. Eggerichs, B. Clamot & H. G. Viehe*, *Chimia* 30, 191 (1976); *A. Demoulin, H. Gorissen, A.-M. Hesbain-Frisque & L. Ghosez*, *J. Amer. chem. Soc.* 97, 4409 (1975); *J. Galloy, J.-P. Putzeys, G. Germain, J.-P. Declercq & M. van Meersche*, *Acta crystallogr. B* 30, 2462 (1974).
- [3] *P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet & L. Ghosez*, *Tetrahedron* 30, 3737 (1974).
- [4] *B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner & H. Schmid*, *Helv.* 58, 1191 (1975).
- [5] *S. Chaloupka, B. P. Chandrasekhar, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Link, W. E. Oberhansli & P. Schönholzer*, *Chimia* 31, 66 (1977); *B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner & H. Schmid*, *Helv.* 60, 2270 (1977).
- [6] *N. Gakis, M. Märki, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, H. Schmid & W. E. Oberhansli*, *Helv.* 59, 2149 (1976).
- [7] *D. G. Neilson*, in *S. Patai's "The Chemistry of Amidines and Imidates"*, J. Wiley Interscience, London 1975, S. 385.
- [8] *D. M. White & J. Sonnenberg*, *J. org. Chemistry* 29, 1926 (1964); vgl. auch *K. Burger & K. Einhellig*, *Chem. Ber.* 106, 3421 (1973).
- [9] *L. B. Volodarskii, L. A. Fust & V. S. Kobrin*, *Chim. Geterotsykl. Soedin.* 1972, 1246; *Chem. Abstr.* 78, 4189 (1973).
- [10] *W. Stegmann, P. Gilgen, H. Heimgartner & H. Schmid*, *Helv.* 59, 1018 (1976).
- [11] *Chr. Reichardt*, «Lösungsmittelleffekte in der organischen Chemie», Verlag Chemie, Weinheim 1973, S. 162.
- [12] *J. Nyitrai & K. Lempert*, *Tetrahedron* 25, 4265 (1969); *W. Asker, A. H. Harhash & N. A. L. Kassab*, *J. prakt. Chem.* 313, 585 (1971); *R. Jacquier, J.-M. Lacombe & G. Maury*, *Bull. Soc. chim. France* 1971, 1040.
- [13] *G. L. Kenyon & G. L. Rowley*, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 5552 (1971).
- [14] *N. A. Lange*, «Lange's Handbook of Chemistry», 10th ed., McGraw Hill, New York 1967, S. 1212.
- [15] *J. K. Wood*, *J. chem. Soc.* 1906, 1831.
- [16] *H. Singh & S. Singh*, *Austral. J. Chemistry* 28, 143 (1975); *D. Misiti, V. Rimatori & F. Gatta*, *J. heterocycl. Chemistry* 10, 689 (1973); *S. M. Sicardi, S. Lamdan & C. H. Gaozza*, *ibid.* 10, 1039 (1973).
- [17] *S. K. Hasan & S. A. Abbas*, *Canad. J. Chemistry* 53, 2450 (1975).
- [18] *S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, P. Schönholzer & K. Bernauer*, *Helv.* 59, 2566 (1976); *U. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid & W. E. Oberhansli*, *Helv.* 59, 2768 (1976).