

51. Synthese von 4(5)-Acyl-5(4)-alkylimidazolen aus symmetrischen 1,3-Dicarbonylverbindungen

von Ernst-Peter Krebs¹⁾ und Enrico Bondi

Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

Zum ehrenden Andenken an Dr. A. Langemann

(6.XI.78)

Synthesis of 4(5)-Acyl-5(4)-alkylimidazoles from Symmetrical 1,3-Diones

Summary

A new synthesis of 4(5)-acyl-5(4)-alkylimidazoles **1** is described. The symmetrical 1,3-diones **5a** and **5b** were reacted with N₂O₄ to give the nitro compounds **7a** and **7b**, respectively; **5c** was treated with NaNO₂ to give the nitroso compound **7c** (Scheme 2). Hydrogenation of **7a**, **7b** and **7c** over Pd/C in acetic acid/acetic formic anhydride yielded the formamides **9a**, **9b** and **9c**, whose cyclization in formamide/formic acid afforded the 4(5)-acyl-5(4)-alkylimidazoles **1a**, **1b** and **1c**, respectively. Oxazoles **11a** and **11b** were obtained from the corresponding formamides **9a** and **9b** with methanesulfonic acid/P₂O₅.

Einleitung. Für die Synthese eines an anderer Stelle [1] beschriebenen potentiellen Pharmakons benötigten wir das 6,7-Dihydro-5*H*-benzimidazol-4-on (**1a**). Anhand einer Literaturstudie stellten wir fest, dass die Substanzklasse der 4(5)-Acyl-5(4)-alkylimidazole (**1**) nur sehr wenig Beachtung gefunden hatte [2] [3]; an Verbindungen des Typs **1** mit unsubstituierter 2-Stellung (R³ = H in Schema 2) sind nur zwei Patentbeispiele²⁾ [3] bekannt.

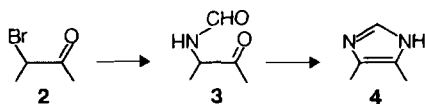
Es gibt viele Möglichkeiten, 4,5-disubstituierte Imidazole herzustellen [4]. Eine mögliche Synthese [5] geht, wie in Schema 1 dargestellt, von der α -Bromcarbonylverbindung **2** aus. Umsetzung mit Formamid führt zur nicht isolierten Zwischenstufe **3**, die sich formal unter nochmaliger Formamid-Anlagerung und Abspaltung von Ameisensäure zum Imidazol **4** cyclisiert. Als Reaktanden für die Synthese von **1** drängten sich die in Schema 2 aufgeführten 1,3-Dione **5** auf (in der Hydroxy-enon-Form dargestellt).

Die aus **5** hergestellten 2-Brom-1,3-dione **6** reagierten mit Formamid jedoch nicht im gewünschten Sinne. ¹H-NMR.-Daten zeigen, dass beispielsweise **6b** in Chloroform bei Raumtemperatur ausschliesslich als Hydroxy-enon-Tautomer (vinyloge Säure) vorliegt. Der nucleophile Angriff des Form-

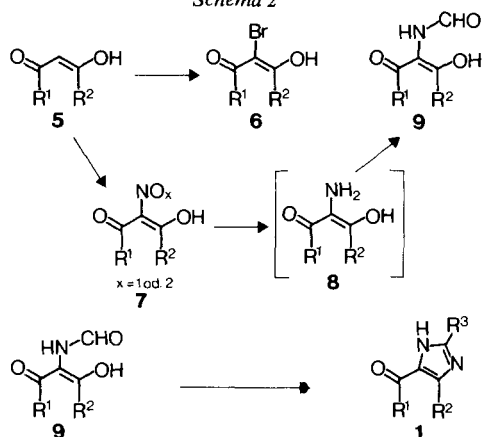
¹⁾ Korrespondenzautor.

²⁾ Eines davon ist das in dieser Arbeit beschriebene **1b**.

Schema 1



Schema 2

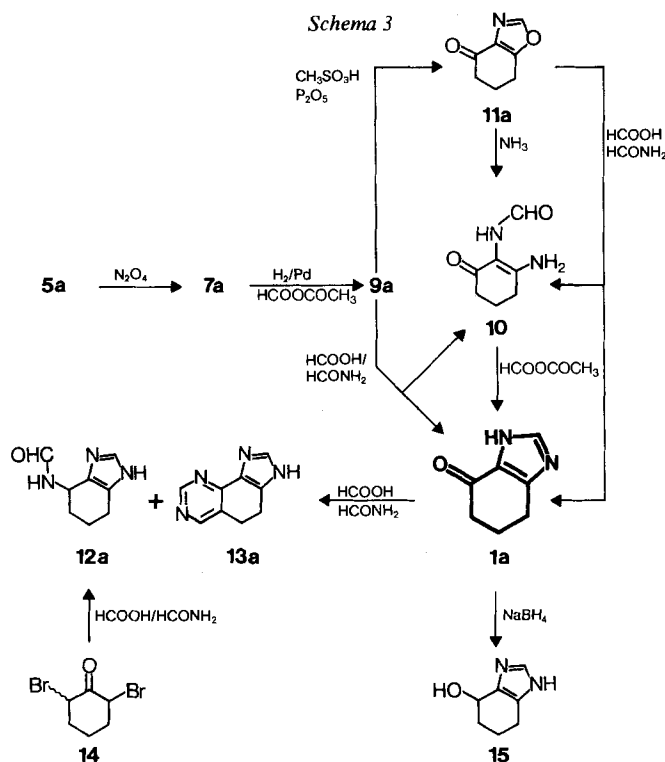


	R ¹	R ²	R ³
a	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		H
b	CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂		H
c	CH ₃	CH ₃	H

amid-Stickstoffatoms auf **6** findet daher verständlicherweise eher an C(1) bzw. C(3) als an C(2) der vinylogenen Säure statt. Wir stellten darum die angestrebte Zwischenstufe **9** auf anderem Wege her.

Die aus den 1,3-Dicarbonylverbindungen **5** leicht zugänglichen Nitro- oder Nitrosoverbindungen **7** wurden unter katalytischen Bedingungen zu den instabilen Aminen **8** hydriert, die im Reaktionsgemisch mit Ameisensäure-essigsäure-anhydrid [**6**] in Essigsäure zu den Formamiden **9** abgefangen wurden. Es ist unseres Wissens das erste Mal, dass dieses gemischte Anhydrid als Lösungsmittelpartner in einer katalytischen Hydrierung Verwendung fand. Die Verbindungen **9** wurden mit Formamid in Ameisensäure aminiert und zu den Acylimidazolen **1** cyclisiert. Die Anwendungsbreite der beschriebenen Synthese wird durch die Symmetrie der Reaktanden eingeschränkt; unsymmetrische 1,3-Dione **5** ($R^1 \neq R^2$) würden prinzipiell zu einem Gemisch von zwei Produkten führen. Im folgenden werden die aus symmetrischen 1,3-Dionen hergestellten 4(5)-Acyl-5(4)-alkylimidazole **1a**, **1b** und **1c** beschrieben.

Synthese und Folgereaktion von 6,7-Dihydro-5H-benzimidazol-4-on (1a; vgl. Schema 3). Die Nitroverbindung **7a** ist bekannt [7]. Wir stellten **7a** aus 1,3-Cyclohexandion (**5a**) mit N_2O_4 in guter Ausbeute her. Die anschließende katalytische Hydrierung in Essigsäure/Ameisensäure-essigsäure-anhydrid [**6**] gab in über



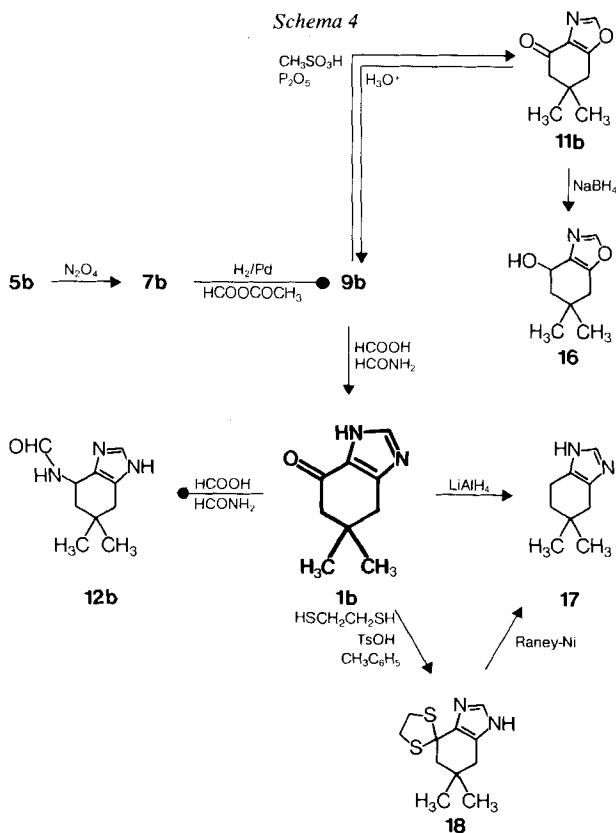
70proz. Ausbeute das Formamid **9a**, das in aprotischen Lösungsmitteln als vinyloge Säure vorliegt. Im 1H -NMR. ist nur ein Formamid-Rotamerer zu erkennen (*vide infra* die Besprechung von **9b**). **9a** wurde mit Formamid in Ameisensäure zu **1a** geschlossen. Als Nebenprodukt fiel eine Verbindung an, der wir versuchsweise die in *Schema 3* gezeichnete Konstitution **10** zuordnen; anhand der Spektren können wir die am anderen N-Atom formylierte, isomere Verbindung nicht ausschliessen. Da **10** auch aus dem Oxazol **11a** unter Ammoniakwirkung entstand, betrachten wir die vorgeschlagene Konstitution als sinnvoll. Das Oxazol **11a**, das aus **9a** durch Cyclisierung und Wasserabspaltung in Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid zugänglich ist, liess sich mit Formamid in Ameisensäure zu **1a** umwandeln. Als Nebenprodukt trat wieder **10** auf. **10** ist thermisch bis zu 170° stabil. Auch nach 1 Stunde Erhitzen unter Rückfluss in Ameisensäure blieb **10** nach DC.-Analyse weitgehend unverändert. **10** cyclisierte sich hingegen beim Aufwärmen auf 100° in Essigsäure/Ameisensäure-essigsäure-anhydrid [6] quantitativ zum Acylimidazol **1a**. Die formylierenden Bedingungen sind für diesen Ringchluss notwendig, jedenfalls können sie schlecht durch acetylierende ersetzt werden. Bei einem Versuch, **10** in Essigsäure/Essigsäureanhydrid zu **1a** zu cyclisieren, beobachteten wir mindestens sieben Produkte. Nach DC. und Massenspektren war eines davon **1a**.

Bei der Cyclisierung von **9** zu **1a** isolierten wir, speziell bei Verlängerung der Reaktionsdauer, die Verbindungen **12a** und **13a**. Aus einem orientierenden

Experiment, bei dem wir **1a** nochmals den Cyclisierungsbedingungen unterwarfen, wissen wir, dass **12a** und **13a** aus **1** entstehen. Die Bildung von **12a** lässt sich durch eine reduktive Formamidierung erklären. Die verwendeten Reaktionsbedingungen sind in diesem Sinne bekannt [8]. **12a** stellten wir in äusserst schlechter Ausbeute auch aus dem Dibromcyclohexanon **14** [9] her.

Den aus **1a** zugänglichen Alkohol **15**³⁾ benutzten wir für die Synthese des anfangs erwähnten potentiellen Pharmakons. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass auch andere Herstellungsverfahren von 4-(*a*-Hydroxyalkyl)-5-alkylimidazolen [10] und der durch Verätherung zugänglichen 4-(*a*-Methoxyalkyl)-5-alkylimidazole [11] bekannt sind.

Synthese und Folgereaktion des 6,6-Dimethyl-6,7-dihydro-5H-benzimidazol-4-ons (1b; vgl. Schema 4). Die Synthese des Acylimidazols **1b** wurde fast analog zu den bei **1a** beschriebenen Bedingungen ausgeführt⁴⁾. Alle Hauptprodukte scheinen durch die geminale Dimethylgruppe stabilisiert zu sein. Dies drückt sich in den durchwegs hohen Ausbeuten bzw. im Nichtvorhandensein von Nebenprodukten

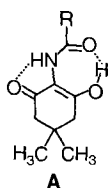


³⁾ Siehe [1].

⁴⁾ **1b** ist in einer Patentschrift [3] beschrieben und wurde dort auf anderem Wege hergestellt. Ein Vergleich der physikalischen Daten ist nicht möglich, da in [3] keine entsprechenden Daten angegeben sind.

aus. Verbindung **12b** tritt erst nach Erhöhung der Reaktionstemperatur auf. Bezüglich Stabilität bildet das Oxazol **11b** eine Ausnahme. Unter schwach sauren Bedingungen wird **11b** leicht zu **9b** hydrolysiert. **11b** kann durch Reduktion zum Alkohol **16** stabilisiert werden.

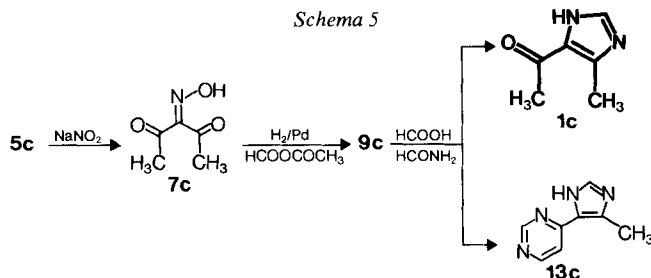
Das Formamid **9b** liegt in aprotischen Lösungsmitteln in der fixierten Geometrie A (R=H) vor. ¹H-NMR.-Daten zeigen für die beiden Methylengruppen unterschiedliche chemische Verschiebungen. Im weiteren ist nur ein Formamid-Rotamerer erkennbar. Andere Autoren [12] machten ähnliche Beobachtungen am entsprechenden Acetamid (Formel A, R=CH₃) und begründeten die Konformationsstabilisierung mit intramolekularen Wasserstoffbrücken. Wir können diese Erklärung durch folgende Beobachtung zusätzlich unterstützen. Das ¹H-NMR. zeigt eine kleine Kopplung zwischen dem Formamid-Proton und dem Proton der OH-Gruppe (vinyloge Säure).



Das 5,5-Dimethyl-tetrahydrobenzimidazol **17** stellten wir auf zwei verschiedenen Wegen aus **1b** her. Im ersten Fall wurde **1b** mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid direkt zu **17** reduziert. Diese Reduktion ist nicht ohne Präzedenzfall, wurde doch Thiazol-5-carbonsäure-äthylester auf diese Weise zu 5-Methylthiazol reduziert [13]. Es gilt zu beachten, dass **1b** immer noch die Strukturelemente eines vinylogenen Amids beinhaltet und darum einem Amid entsprechende Reaktivität zeigt.

Im andern Fall wurde **17** aus **1b** über das Thioacetal **18** erhalten.

Synthese von Methyl-[5(4)-methylimidazol-4(5)-yl]keton (1c; vgl. Schema 5). Bei der Synthese von **1c** setzten wir als Reaktand die Isonitrosoverbindung **5c** [14] ein. Unter den vorerwähnten Reaktionsbedingungen erhielten wir deutlich tiefere Ausbeuten. Wir führen das auf die allgemein bessere Wasserlöslichkeit dieser Verbindung und die daraus folgenden Isolierungsprobleme zurück. Als Nebenprodukt fiel das Pyrimidin **13c** an, das formell durch zweimalige Formamid-Anlagerung an **1c** und anschließenden Ringschluss erklärbar ist. Weitere Nebenprodukte sind nach Dünnschichtanalyse sichtbar, wurden jedoch nicht



isoliert. Vermutlich tritt auch eine zu **10** analoge Verbindung auf. Nach Behandlung des Rohproduktes der Cyclisierung **9c** → **1c** mit Ameisensäure-essigsäure-anhydrid [6] verringerte sich jedenfalls die Zahl der beobachteten Nebenprodukte.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von Fr. M. Nüesch)

Allgemeine Bemerkungen. Wenn nicht anders angegeben, wurde bei der Aufarbeitung zwischen dem angegebenen Lösungsmittel und der näher bezeichneten wässrigen Phase 3mal verteilt, mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer (RV.) bei 40–50° (Badtemp.)/12–20 Torr eingedampft. Alle Reinsubstanzen wurden je nach Smp. 18–20 Std. bei 50–90°/12 Torr, Material für Spektren und Mikroanalysen zusätzlich 18–20 Std. bei 50–90°/ < 0.01 Torr (Hochvakuum = HV.) getrocknet. Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Für Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden *Merck*-Fertigplatten Kieselgel 60F₂₅₄ und für die Säulenchromatographie *Merck*-Kieselgel 60 (Korngrösse 0,063–0,200 mm) verwendet. Die DC. wurden mit UV.-Licht (254 nm) und Jod entwickelt. UV.-Spektren werden wie folgt angegeben: λ_{\max} in nm (ϵ). IR.-Spektren wurden in KBr gemessen, Angabe in cm⁻¹; Intensität der Banden: *s* = stark, *m* = mittel und *w* = schwach. ¹H-NMR.-Spektren wurden auf *Varian A-60 D* und *Bruker-Spektrospin HX-270* aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als interner Standard (= 0 ppm) angegeben. Abkürzungen: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multiplett, *br.* = breites Signal. Kopplungskonstanten *J* sind in Hz angegeben, mit D₂O austauschbare Protonen mit * markiert. Die Massenspektren (MS.) wurden mit einem MSG-, die hochauflösenden mit einem MS.-Gerät 902-DS 30 (beide *AEI*, Manchester) aufgenommen. Die Ionisationsenergie betrug 70 eV, Quelltemp. 250°. Spektren mit chemischer Ionisation (CI.) wurden mit einem Reaktionsgasdruck von 100 Torr auf *Finnigan* 3200 aufgenommen. Angabe der Spektren in: *m/e* (% rel. Intensität), bei den hochauflösenden *d* in Millimassen Einheiten.

3-Hydroxy-2-nitro-2-cyclohexen-1-on (7a). In ein heterogenes Gemisch von 30,0 g (0,267 mol) fein pulverisiertem 1,3-Cyclohexandion (**5a**) in 3 l Äther wurde bei RT. unter starkem N₂-Strom Distickstofftetroxid eingeleitet⁵⁾. Der abgeblasene Äther wurde kontinuierlich ersetzt. Nach beendetem Einleiten wurde noch 30 Min. mit einem starken N₂-Strom begast, die erhaltene Suspension im RV. bei 30°/12 Torr auf 150 ml eingengt und filtriert. Das erhaltene Kristallpulver wurde mit *Norit* in Benzol entfärbt und aus 1,6 l Benzol umkristallisiert. Trocknen bei 30°/12 Torr ergab 28 g (67%) **7a** vom Smp. 104–106°. Die Verbindung sollte aus Stabilitätsgründen kühl gelagert werden. – IR.: 3094_s, 1664_s, 1637_s, 1537_s, 1358_s, 1340_s. – ¹H-NMR. (CDCl₃, 60 MHz, bei RT. schnelle Tautomerie): 2,10 (*m*, $\Sigma J = 13$, 2 H–C(5)); 2,85 (*t*, $J_{4,5} = J_{5,6} = 6,0$, 2 H–C(4), 2 H–C(6)); 13 (*br.*, HO). – MS.: 157 (*M*⁺, 100), 141 (31), 140 (16), 129 (81), 85 (39), 70 (56), 55 (78), 41 (100).

C₆H₇NO₄ (157,13) Ber. C 45,87 H 4,49 N 8,91% Gef. C 46,04 H 4,50 N 8,98%

N-(2-Hydroxy-6-oxo-1-cyclohexen-1-yl)formamid (9a). 60,0 g (0,382 mol) **7a** wurden in 2,3 l Eisessig und 250 ml einer frisch nach [6] hergestellten Lösung von Ameisensäure-essigsäure-anhydrid¹ in Essigsäure mit 35 g 5proz. Pd/C 72 Std. bei 4 bar Wasserstoff bei RT. hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde eingengt und 2mal mit 150 ml Toluol entwässert. Das erhaltene Öl wurde in 1 l Diisopropyläther mit *Norit* behandelt und dann auf 200 ml eingengt. Kristallisation ergab 43,8 g (74%) **9a** vom Smp. 81–82°. Rf 0,8 schleppend (CHCl₃/C₂H₅OH 4:1). – ¹H-NMR. (CDCl₃, 60 MHz, nur ein Rotamer sichtbar, wahrscheinlich (*Z*)-Form): 1,7–2,2 (*m*, 2 H–C(4)); 2,55 (*ca. t.*, *br.*, $J = 6,0$, 2 H–C(5), 2 H–C(3)); 8,10 (*d*, $J_{\text{CHO,HN}} = 3,0$, CHO); 9,0 (*br.*, HN); 12,9 (*s*, HO). – MS.: 155 (*M*⁺, 53), 127 (100), 98 (53), 71 (51), 53 (28), 43 (34).

C₇H₉NO₃ (155,15) Ber. C 54,19 H 5,85 N 9,03% Gef. C 54,17 H 5,85 N 8,95%

6,7-Dihydro-5H-benzimidazol-4-on (1a). Das Gemisch von 30,0 g (0,193 mol) **9a** mit 140 ml Ameisensäure (98–100%) und 560 ml Formamid (> 99%) wurde 30 Min. unter Rühren auf 150°

⁵⁾ Das Ende der Reaktion wurde durch Probenahme festgestellt: 1 ml Reaktionslösung und 1 ml 2N NaOH wurden im Reagenzglas geschüttelt; eine gelbe bis zitronengelbe Farbe der wässrigen Phase zeigte vollständige Umsetzung an.

(Innentemp.) erhitzt. Die Lösung wurde im RV. bei 80°/HV. mit CO₂-Kühler eingedampft und dann 1 Std. in 450 ml einer frisch hergestellten Lösung von Ameisensäure-essigsäure-anhydrid in Essigsäure nach [6] auf 100° erhitzt. Die Lösung wurde eingengt, 2mal mit Toluol entwässert und an 1,2 kg Kieselgel mit Acetonitril/Äthanol 1:1 chromatographiert. Das entsprechende Eluat wurde aus Äthanol umkristallisiert und ergab 12,2 g (46%) **1a** vom Smp. 221-222°. Rf 0,7 schleppend (CH₃CN/C₂H₅OH 1:1), 0,4 (CH₃CN/25proz. NH₃-Lösung 9:1) oder 0,5 (CHCl₃/C₂H₅OH 1:1). - IR.: 3130m, 3108m, 2754s, 2676s, 2624s, 2542s, 1675s, 1594m, 1502s. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 60 MHz): 1,8-2,6 (m, 4 H); 2,80 (ca. t, J=6,0, 2 H-C(5)); 7,85 (s, H-C(2)); 12,0 (br., HN). - MS.: 136 (M⁺, 100), 108 (70), 80 (35), 53 (57).

C₇H₈N₂O (136,15) Ber. C 61,75 H 5,92 N 20,58% Gef. C 61,98 H 5,87 N 20,44%

N-(2-Amino-6-oxo-1-cyclohexen-1-yl)formamid (**10**). Wurde die Behandlung mit dem gemischten Anhydrid bei der Reaktion **9a** → **1a** weggelassen, war nach DC. ein weiteres Produkt **10** erkennbar. Fleckenintensität von **1a/10** 1:1. Verbindung **10** wurde unter den bei **1a** beschriebenen Bedingungen chromatographisch isoliert und aus Tetrahydrofuran/Methanol umkristallisiert, Smp. 164-167° (1,55 g (9,99 mmol) **9a** ergaben 310 mg (20%) **10** und 400 mg (29%) **1a**). Rf 0,4 (CH₃CN/C₂H₅OH 1:1), 0,25 (CH₃CN/25proz. NH₃-Lösung 9:1) oder 0,1 (CHCl₃/C₂H₅OH 4:1). - IR.: 3384s, 3340s, 3220s, 1693s, 1663s, 1604m, 1555s. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 60 MHz, Rotamerengemisch (Z/E) ca. 1:2): Rotamer I: 1,6-2,6 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 6,55* (br., H₂N); 8,00 (d, J_{CHO,HN}=2,0, CHO); 8,40* (br., HN-C(1)); Rotamer II: 6,80* (br., H₂N); 7,70* (br., HN-C(1)); 7,70 (s, CHO). - MS.: 154 (M⁺, 45), 126 (100), 98 (46), 70 (41), 56 (34), 42 (42).

Ringschluss von **10** zu **1a**. Das Gemisch von 15 mg (0,097 mmol) **10** mit 1,5 ml nach [6] hergestelltem Ameisensäure-essigsäure-anhydrid wurde 1 Std. auf 100° erhitzt, anschliessend im Kugelrohr zur Trockene eingedampft und der kristalline Rückstand in wenig Äther aufgeschlämmt. Nach Trocknen blieben 12 mg (90%) DC.-reines **1a**. - MS.: identisch mit MS. von **1a** aus **9a**.

6,7-Dihydro-5H-benzoxazol-4-on (**11a**). Das Gemisch von 10,0 g (64,45 mmol) **9a** mit 200 ml an Phosphorperoxid gesättigter Methansulfonsäure wurde 4 Std. auf 60° erhitzt und anschliessend in eine Lösung von 300 g Na₂CO₃ in 2 l Eiswasser eingerührt. Die wässrige Lösung wurde mit NaCl gesättigt und 3mal mit 1,5 l Essigester/Tetrahydrofuran 2:1 extrahiert. Die organische Phase wurde 1mal mit 150 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diisopropyläther digeriert und dann bei 60°/0,001 Torr sublimiert; 5,7 g (64%) **11a** vom Smp. 92-93°, Rf 0,6 Essigester. - IR.: 3118m, 1689s, 1601w, 1519m. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 2,0-2,7 (m, 4 H); 3,0 (t, J_{5,6}=6,0, 2 H-C(5)); 7,85 (s, H-C(2)). - MS.: 137 (M⁺, 58), 109 (100), 81 (36), 53 (27).

C₇H₇NO₂ (137,14) Ber. C 61,31 H 5,15 N 10,21% Gef. C 61,31 H 5,10 N 10,35%

Spaltung von **11a**. a) Das Gemisch von 1,37 g (10,0 mmol) **11a** mit 7,5 ml Ameisensäure (98-100%) und 30 ml Formamid (>99%) wurde 30 Min. bei 150° gerührt. Das DC. zeigte zwei Flecken (Fleckenintensität **1a/10** ca. 2:1). Die Lösung wurde im RV. bei 80°/HV. mit CO₂-Kühler eingedampft und der Rückstand an 110 g Kieselgel chromatographiert. Toluol/C₂H₅OH 1:1 eluierte 0,50 g (36%) **1a** und 0,29 g (18%) **10**. b) Das durch 18stdg. Erhitzen auf 50° von 250 mg (1,82 mmol) **11a** in wasserfreiem Ammoniak entstandene Rohprodukt wurde auf einer Dickschichtplatte (Kieselgel) mit CHCl₃/C₂H₅OH 2:1 chromatographiert. Bei Rf 0,1 wurden 30 mg einer Substanz isoliert, die aus Tetrahydrofuran kristallisierte, Smp. 170-171°. Misch-Smp. mit **10** ergab keine Depression. MS. und NMR. sind mit den für **10** beschriebenen Spektren identisch.

rac-N-(4,5,6,7-Tetrahydro-4-benzimidazolyl)formamid (**12a**) und (4,5-Dihydro-3H-imidazol[4,5-h]quinazolin (**13a**). Nach Verlängerung der Reaktionsdauer bei der Umwandlung **9a** → **1a** von 30 Min. auf 5 Std. wurden im DC. weitere Produkte beobachtet. Chromatographische Reinigung und Kristallisation aus Acetonitril bzw. Methanol gaben 600 mg (18%) **12a** vom Smp. 183-184° (aus 3,1 g (19,98 mmol) **9a**). Rf 0,25 schleppend (CH₃CN/C₂H₅OH 1:1), 0,30 (CH₃CN/25proz. NH₃-Lösung 9:1) oder 0,15 schleppend (CHCl₃/C₂H₅OH 4:1). - IR.: 3274s, 3120m, 2678m, 1681s, 1664s, 1550m. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 60 MHz, fast einheitlich, wahrscheinlich (Z)-Form, das zweite Rotamer lässt sich erahnen): 1,5-2,1 (m, 2 H-C(5), 2 H-C(6)); 2,50 (m, 2 H-C(7)); 4,90* (m mit erkennbarem d, J_{HN,4}=8,0, ΣJ nach Austausch des HN ca. 10, H-C(4)); 5,40 (s, H-C(2)); 7,95 (d × d, J_{CHO,HN}=1,5, J_{CHO,4}=1,0, CHO); 8,20* (d, durch zusätzliche Kopplungen aufgespalten, HN-C(4)); 10,8* (br., HN);

4,50 (br., und schwach, H-C(4) des zweiten Rotameren). - MS.: 165 (M^+ , 24), 136 (50), 120 (100), 119 (48), 109 (25).

$C_8H_{11}N_3O$ (165,20) Ber. C 58,17 H 6,71 N 25,44% Gef. C 58,04 H 6,80 N 25,49%

14,8 g (95,40 mmol) **9a** ergaben 1,0 g (6%) **13a**, Smp. 248-251°, Rf 0,3 (CH_3CN/C_2H_5OH 1:1), 0,35 ($CH_3CN/25\text{proz. } NH_3\text{-Lösung}$ 9:1) oder 0,4 ($CHCl_3/C_2H_5OH$ 4:1). - UV. (Methanol): 311 (16500). - IR.: 3134s, 2742s, 2656s, 1585s, 1545m, 1529m. - $^1H\text{-NMR}$. (DMSO- d_6 , 60 MHz): 3,00 (m, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 7,85 (s, H-C(2)); 8,50 (s, H-C(6)); 8,90 (s, H-C(8)); 12,0 (br., HN). - MS.: 172,0752 (M^+ , $C_9H_8N_4$, $\Delta=0,3$, 100), 171,0678 ($C_9H_7N_4$, $\Delta=0,8$, 70), 144,0555 ($C_8H_6N_3$, $\Delta=-0,6$, 18), 118,0531 ($C_7H_6N_2$, $\Delta=0,0$, 12), 117,0459 ($C_7H_5N_2$, $\Delta=0,6$, 14), 91,0418 (C_6H_5N , $\Delta=-0,3$, 9), 90,0344 (C_6H_4N , $\Delta=0,1$, 8).

$C_9H_8N_4$ (172,19) Ber. C 62,78 H 4,68 N 32,54% Gef. C 62,82 H 4,78 N 32,47%

Herstellung von 12a aus 14. Das Gemisch von 19,5 g (76,17 mmol) 2,6-Dibromcyclohexanon (**14**) [9] mit 160 ml Formamid (>99%) und 40 ml Ameisensäure (98-100%) wurde 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde im RV. bei 80°/HV. mit CO_2 -Kühler zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Öl wurde mit Chloroform/Äthanol 1:1 durch 500 g Alox (*Woelm* Akt. 1, neutral) filtriert und dann an 600 g Kieselgel chromatographiert. Acetonitril/Äthanol 2:1 eluierte u.a. ein Öl mit Rf 0,25-0,15, das bei Zusatz von Acetonitril kristallisierte. Nach mehrmaliger Kristallisation aus Acetonitril wurden 0,55 g (4%) **12a** vom Smp. 182-184° erhalten. Der Misch-Smp. mit **12a** aus **9a** ergab keine Depression, die Spektren waren identisch.

N-(2-Hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexen-1-yl)formamid (9b). Diese Verbindung wurde durch erschöpfende Hydrierung von 115,4 g (0,624 mol) 2-Nitrodimedon=2-Nitro-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (**7b**) [15] in 2000 ml Eisessig und 450 ml einer nach [6] hergestellten Lösung von Ameisensäure-essigsäure-anhydrid in Essigsäure in Gegenwart von 60 g 5proz. Pd/C bei 5 bar H_2 -Druck und bei RT. hergestellt. Die Lösung wurde eingeeengt, 3mal mit Toluol entwässert und der kristalline Rückstand 2mal mit 1 l Cyclohexan ausgekocht. Die Filtrate wurden zur Trockene eingedampft und bei 70°/0,001 Torr sublimiert: 84,7 g (74%) **9b** vom Smp. 91-92°, Rf 0,8-0,4 (Essigester). Für die Spektren und Mikroanalyse wurde eine Probe aus Cyclohexan umkristallisiert, Smp. 91,5-93°. - UV. (Feinsprit): 274 (8500), 256 (8300). - IR.: 3276s, 1656m, 1615s, 1545s, 1515m. - $^1H\text{-NMR}$. ($CDCl_3$, 60 MHz, nur ein Rotamerer sichtbar): 1,20 (s, 2 $H_3C-C(4)$); 2,40 (s, 2 H-C(3 oder 5)); 2,55 (s, 2 H-C(5 oder 3)); 8,05 ($d \times d$, $J_{CHO,HN}=2,0$, $J_{CHO,HO}=1,2$, CHO); 8,70* (br., HN); 12,8 (d , HO). - MS.: 183 (M^+ , 45), 155 (68), 140 (20), 99 (61), 71 (100), 53 (23), 43 (26).

$C_9H_{13}NO_3$ (183,21) Ber. C 59,01 H 7,15 N 7,65% Gef. C 59,25 H 7,08 N 7,25%

6,6-Dimethyl-6,7-dihydro-5H-benzimidazol-4-on (1b). Das Gemisch von 10,0 g (54,58 mmol) **9b** mit 160 ml Formamid (>99%) und 40 ml Ameisensäure (98-100%) wurde 90 Min. auf 150° erhitzt. Die Lösung wurde im RV. bei 80°/HV. mit CO_2 -Kühler zur Trockene eingedampft. Der gelbe Rückstand wurde aus 100 ml H_2O umkristallisiert. Die Mutterlauge wurde nochmals eingedampft und ihr Rückstand wie oben kristallisiert. Zusammen wurden 6,15 g (69%) **1b** vom Smp. 223-224 isoliert, Rf 0,7 ($CHCl_3/C_2H_5OH$ 4:1). - UV. (Feinsprit): 262 (12600). - IR.: 3390m, 3132m, 2980s, 2780m, 2656m, 1676s, 1521m, 1394m, 1374m. - $^1H\text{-NMR}$. (DMSO- d_6 , 60 MHz): 1,10 (s, 2 $H_3C-C(6)$); 2,35 (s, 2 H-C(5 oder 7)); 2,75 (s, 2 H-C(7 oder 5)); 7,80 (s, H-C(2)); 12 (br., HN). - MS.: 164 (M^+ , 91), 149 (92), 135 (14), 133 (22), 121 (20), 108 (100), 80 (65), 53 (80).

$C_9H_{12}N_2O$ (164,21) Ber. C 65,83 H 7,37 N 17,06% Gef. C 65,88 H 7,41 N 16,84%

6,6-Dimethyl-6,7-dihydro-5H-benzoxazol-4-on (11b). Das Gemisch von 1,0 g (5,46 mmol) **9b** wurde mit 15 ml an Phosphorpentoxid gesättigter Methansulfonsäure 4 Std. auf 60° erhitzt. Die Lösung wurde in einem feinen Strahl in 200 ml 2N Na_2CO_3 eingerührt und dann mit total 300 ml Äther extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, eingedampft und im Kugelrohr bei 135°/0,01 Torr destilliert: 0,55 g (61%) **11b** als farbloses Öl, das sich an der Luft gelb verfärbte. Rf 0,6 (Essigester), **11b** zersetzt sich auf der Platte; $n_D^{20}=1,5108$. - IR.: 3184w, 2980m, 1695s, 1625m, 1515m, 1390m, 1371w. - $^1H\text{-NMR}$. ($CDCl_3$, 60 MHz): 1,30 (s, 2 $H_3C-C(6)$); 2,55 (s, 2 H-C(5 oder 7)); 2,95 (s, 2 H-C(7 oder 5)); 7,90 (s, H-C(2)). - MS.: 165 (M^+ , 29), 150 (23), 109 (100), 81 (25), 53 (17).

$C_9H_{11}N_2O$ (165,19) Ber. C 65,44 H 6,71 N 8,48% Gef. C 65,23 H 6,53 N 8,23%

rac-N-(6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-benzimidazolyl)formamid (**12b**). Wenn die Temp. der Cyclisierung **9b** → **1b** von 150° auf 170° erhöht wurde, liess sich durch folgende Aufarbeitung neben **1b** noch **12b** isolieren. Das nach dem Abdestillieren von Formamid und Ameisensäure erhaltene Produkt wurde in 2N NH₃ aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde gewaschen, getrocknet, eingedampft und im HV. bei 180° sublimiert. Das Sublimat wurde im Soxhlet-Apparat 5 Tage mit Äther extrahiert und der Eindampfrückstand aus Acetonitril umkristallisiert, Smp. 219–220° (17,0 g **9b** ergaben 1,5 g **12b**). Rf 0,8 (CHCl₃/C₂H₅OH 4:1). - IR.: 3380s, 3134m, 1694s, 1614m, 1517s, 1388s, 1364m. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 270 MHz, Gemisch von 2 Rotameren, (Z/E) ca. 2:1, Signale koaleszieren bei 120°, Effekt reversibel): Rotamer I: 0,95 (s, H₃C-C(6)); 1,05 (s, H₃C-C(6)); 1,3–1,8 (m, 2 H-C(5), 2 H-C(7)); 4,85 (br., H-C(4)); 7,45 (s, H-C(2)); 8,05 (s, CHO); 8,30* (br., HN-C(4)); 11,8* (br., HN), Rotamer II: 0,90 (s), 1,10 (s); 1,3–1,8 (m); 4,40 (br.); 7,45 (s); ca. 7,70* (br., HN-C(4)); 8,15 (d, J_{CHO,HN} = 11,0 (E)-Form, CHO); 11,8* (br.). - MS.: 193,1211 (M⁺, C₁₀H₁₅N₃O, Δ = -0,4, 37), 164,1185 (C₉H₁₄N₃, Δ = -0,2, 65), 148,0993 (C₉H₁₂N₂, Δ = -0,6, 100), 133,0765 (C₉H₉N₂, Δ = 0,0, 85), 109,0634 (C₅H₇N₃, Δ = -0,5, 80).

C₁₀H₁₅N₃O (193,25) Ber. C 62,15 H 7,82 N 21,74% Gef. C 62,21 H 7,83 N 21,60%

4,4-Äthylendithio-6,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol (**18**). Das Gemisch von 10,0 g (60,54 mmol) **1b** mit 17,0 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat 6,0 ml (71,49 mmol) Äthandithiol und 240 ml Toluol wurde 19 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde in 2N Na₂CO₃ eingerührt, die ausgefallenen Kristalle abgentscht, gut mit Essigester gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert: 10,4 g (71%) **18** vom Smp. 242–244°, Rf 0,75 (CHCl₃/C₂H₅OH 1:1). - IR.: 3112w, 2660s, 1596m, 1384w, 1363m. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆/CF₃COOH, 60 MHz): 1,10 (s, 2 H₃C-C(6)); 2,40 (s, 2 H-C(5 oder 7)); 2,50 (s, 2 H-C(7 oder 5)); 3,2–3,8 (m, SCH₂CH₂S); 9,00 (s, H-C(2)). - MS.: 240 (M⁺, 65), 225 (33), 212 (47), 181 (98), 165 (100), 147 (38), 133 (42), 132 (38).

C₁₁H₁₆N₂S₂ Ber. C 54,96 H 6,71 N 11,65 S 26,67%
(240,38) Gef. „ 54,89 „ 6,75 „ 11,73 „ 26,80%

5,5-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol (**17**). - Variante A. Zu einer Suspension von 2,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 170 ml Tetrahydrofuran, die in einer Soxhlet-Apparatur unter Rückfluss erhitzt wurde, gab man innert 18 Std. durch das sich kondensierende Tetrahydrofuran 5,0 g (30,27 mmol) **1b**. Dann wurde das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit 9 ml H₂O unter Eisbadkühlung zerstört. Die Lösung wurde nochmals kurz aufgekocht und durch Celite filtriert. Der Nutschkuchen wurde 2mal mit je 200 ml Tetrahydrofuran ausgekocht und die vereinten Lösungen im HV. bei RT. eingedampft, getrocknet und an 250 g Kieselgel chromatographiert. Tetrahydrofuran/NH₃ 95:5 eluierte 3 g farbloses Pulver, das 2mal aus Acetonitril umkristallisiert wurde: 1,73 g (38%) **17** vom Smp. 154–155°, Rf 0,8 (Tetrahydrofuran/25proz. NH₃-Lösung 95:5). - IR.: 3124m, 2764s, 2718s, 2660s, 2610s, 1619m. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 1,00 (s, 2 H₃C-C(5)); 1,55 (t, J_{6,7} = 6,0, 2 H-C(7)); 2,40 (s, 2 H-C(4)); 2,60 (t, 2 H-C(6)); 7,45 (s, H-C(2)); 11,1 (s, HN). - MS.: 150 (M⁺, 29), 135 (19), 94 (100).

C₉H₁₄N₂ (150,22) Ber. C 71,96 H 9,39 N 18,65% Gef. C 72,07 H 9,31 N 18,44%

Variante B. Die Lösung von 0,650 g (2,70 mmol) **18** in 40 ml abs. Methanol wurde 30 Std. in Gegenwart von 26 g Raney-Nickel (mit Methanol gewaschen) unter Rückfluss erhitzt. Das heterogene Gemisch wurde durch Celite filtriert und der Rückstand gut nachgewaschen. Die Filtrate wurden eingedampft und aus Acetonitril umkristallisiert: 0,140 g (34%) **17** vom Smp. 154–155°, dessen Spektren mit denjenigen von **17** aus **1b** identisch waren.

rac-6,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-4-ol (**16**). Die Lösung von 0,50 g (3,03 mmol) **11b** in 25 ml abs. Äthanol wurde mit 0,5 g Natriumborhydrid versetzt und 17 Std. bei RT. gerührt, auf 50 ml H₂O gegossen und mit total 50 ml Essigester/Tetrahydrofuran 3:2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus ca. 50 ml Cyclohexan kristallisiert: 0,32 g (63%) **16** vom Smp. 116–117°, Rf 0,7 (CH₃CN/25proz. NH₃-Lösung 9:1). - IR.: 3280s, 3118s, 1653w, 1505m, 1389w, 1370w. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 1,00 (s, H₃C-C(6)); 1,15 (s, H₃C-C(6)); ca. 1,60 (d × d, J_{gem} = 13,5, J_{4,5} = 7,5, 1 H-C(5)); ca. 1,95 (d × d, J_{4,5} = 6,0, 1 H-C(5)); 2,45 (Zentrum eines AB-Systems mit J_{gem} = 17,0, 2 H-C(7)); 4,80 (ca. d × d, durch zusätzliche weitreichende Kopplung mit H-C(7) aufgespalten, H-C(4)); 5,05 (br., HO); 7,80 (s, H-C(2)). - MS.: 167 (M⁺, 10), 111 (100), 96 (29), 83 (17).

C₉H₁₃NO₂ (167,21) Ber. C 64,65 H 7,84 N 8,38% Gef. C 64,51 H 7,83 N 8,36%

N-(1-Acetyl-2-oxopropyl)formamid (**9c**). Durch Hydrierung von 30,0 g (0,232 mol) **7c** [14] in 500 ml Eisessig und 250 ml einer frisch nach [6] hergestellten Lösung von Ameisensäure-essigsäure-anhydrid in Essigsäure in Gegenwart von 15 g 5proz. Pd/C, während 48 Std. bei RT. und 5 bar H₂. Die Lösung wurde eingeeengt, 2mal mit Toluol entwässert und im HV. bei 140° destilliert. Die festgewordene Masse wurde aus 50 ml Methylenchlorid und 300 ml Äther bei -78° kristallisiert. Die Kristalle wurden bei -78° mit Äther gewaschen, bei RT. und dann bei 40° im HV. getrocknet: 13,96 g (42%) **9c** vom Smp. 86-89°, R_f 0,5 schleppend (Essigester). - IR.: 3200_m, 3076_m, 1708_s, 1646_s, 1556_m. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 60 MHz, Gemisch von Rotameren und Tautomeren). Hauptkomponente: 2,10 (s, 2 CH₃); 7,95 (br., HN); 8,30 (ca. s, CHO); 15,9 (s, HO). - MS.: 143 (M⁺, 9), 125 (5), 115 (12), 101 (65), 72 (33), 43 (100), 30 (38).

C₆H₉NO₃ (143,14) Ber. C 50,35 H 6,34 N 9,79% Gef. C 50,23 H 6,21 N 9,54%

Methyl-[5(4)-methylimidazol-4(5)-yl]keton (**1c**) und 4-[5'(4')-Methylimidazol-4'(5')-yl]pyrimidin (**13c**). Das Gemisch von 25,0 g (0,175 mol) **9c** mit 500 ml Formamid (> 99%) und 125 ml Ameisensäure (98-100%) wurde 30 Min. unter Rühren auf 150° (Innentemp.) erhitzt. Die Lösung wurde bei 80°/HV. mit CO₂-Kühler eingedampft und dann in 220 ml einer Lösung von Ameisensäure-essigsäure-anhydrid [6] 1 Std. auf 100° erwärmt. Nach dem Eindampfen wurde das Öl an 1,5 kg Kieselgel mit Chloroform/Äthanol 4:1 chromatographiert. Die Fraktion mit R_f 0,6 (CHCl₃/C₂H₅OH 4:1) wurde aus Essigester/Hexan umkristallisiert: 6,01 g (28%) **1c** vom Smp. 146-149°. - IR.: 3140_s, 2782_s, 2678_s, 2604_s, 1667_s, 1572_w, 1515_m. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 60 MHz): 2,35 (s, CH₃); 2,45 (s, CH₃); 7,60 (s, H-C(2)); 12,5 (br., HN). - MS.: 124 (M⁺, 59), 109 (100), 81 (13), 68 (12), 54 (12), 43 (13).

C₆H₈N₂O (124,14) Ber. C 58,05 H 6,50 N 22,57% Gef. C 57,93 H 6,50 N 22,25%

Die Chromatographie lieferte eine zweite Fraktion mit R_f 0,2 schleppend (CHCl₃/C₂H₅OH 4:1). Das erhaltene Rohprodukt wurde in Acetonitril mit Norit behandelt und aus Acetonitril umkristallisiert: 0,90 g (3,2%) **13c** vom Smp. 219-220°. - IR.: 3190_s, 3146_s, 3092_s, 2734_s, 2604_s, 1595_s, 1529_s. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 60 MHz): 2,75 (s, CH₃); 7,90 (s, H-C(2')); 8,05 (d×d, J_{5,6}=5,5, J_{2,6}=1,5, H-C(6)); 8,80 (d, H-C(5)); 9,25 (d, H-C(2)); 12,8 (br., HN). - MS.: 160 (M⁺, 100), 159 (52), 132 (12), 106 (12).

C₈H₈N₄ (160,18) Ber. C 59,99 H 5,03 N 34,98% Gef. C 59,93 H 4,93 N 34,86%

Wir danken unseren zentralen Forschungseinheiten für alle analytischen und spektroskopischen Daten. Besonders erwähnen möchten wir Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen), Dr. W. Arnold (NMR.), Dr. G. Englert (NMR.), Herrn W. Meister (MS.), Dr. W. Vetter (MS.) und Dr. L. Chopard (IR.).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E.-P. Krebs, *Helv.* 62, 507 (1979).
- [2] G. Kempler, J. Spindler, H. J. Fiebig & G. Sarodnick, *J. prakt. Chem.* 313, 977 (1971).
- [3] B. Halpern, Syntex Corp., U.S. Patentschrift 3,637,730.
- [4] M. R. Grimmet, *Adv. heterocycl. Chemistry* 12, 103 (1970).
- [5] H. Brederick & G. Theilig, *Chem. Ber.* 86, 88 (1953).
- [6] L. F. Fieser & M. Fieser, 'Reagents for Organic Synthesis', I, 4, D. Wiley & Sons 1967.
- [7] O. Neilands, J. Skuja & Z. Laizane, *Chim. Ser.* 1970, 244; *Chem. Abstr.* 73, 24966c (1970).
- [8] I. Baxter & G. A. Swan, *J. chem. Soc.* 1965, 4014.
- [9] O. Wallach, *Liebigs Ann. Chem.* 437, 148 (1924).
- [10] H. J. J. Loozen & E. F. Godefroi, *J. org. Chemistry* 38, 3495 (1973).
- [11] K. Wegner & W. Schunack, *Arch. Pharmaz.* 310, 380 (1977).
- [12] R. Tschesche, J. Blumbach & P. Welzel, *Liebigs Ann. Chem.* 1973, 407.
- [13] L. H. Conover & D. S. Tarbell, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 5221 (1950).
- [14] L. Wolff, *Liebigs Ann. Chem.* 325, 129 (1902).
- [15] B. Eistert, H. Elias, E. Kosch & R. Wollheim, *Chem. Ber.* 92, 130 (1959).