

## 41. 4,4-Disubstituierte Imidazol-Derivate aus der Umsetzung von 3-Amino-2*H*-azirinen mit Salicylamid

von Florian Magirius<sup>1)</sup>, Anthony Linden und Heinz Heimgartner\*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(9. XI.93)

---

### 4,4-Disubstituted Imidazole Derivatives from the Reaction of 3-Amino-2*H*-azirines with Salicylamide

Reaction of 3-amino-2*H*-azirines **1a–c** with salicylamide (**7**) in MeCN leads to imidazoles **10** and **11** in different rates, depending on the conditions. In the case of **1a** and **1b**, **11a** and **11b**, respectively, have been obtained as the main product at 50°; in reactions at 80°, **10a** and **10b** are the favored products (*Tables 1* and *2*). 2,2-Dimethyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2*H*-azirine (**1c**) reacts with **7** in MeCN mainly to 2-(2-hydroxyphenyl)-5,5-dimethyl-3,5-dihydroimidazol-4-one (**10a**); in boiling toluene, **11c** is formed with low preference (*Table 3*). The structure of the products has been established by spectroscopic means, and in the case of **10b** and **11c**, by X-ray crystallography. Two different reaction mechanisms for the formation of the products are discussed (*Scheme 2*).

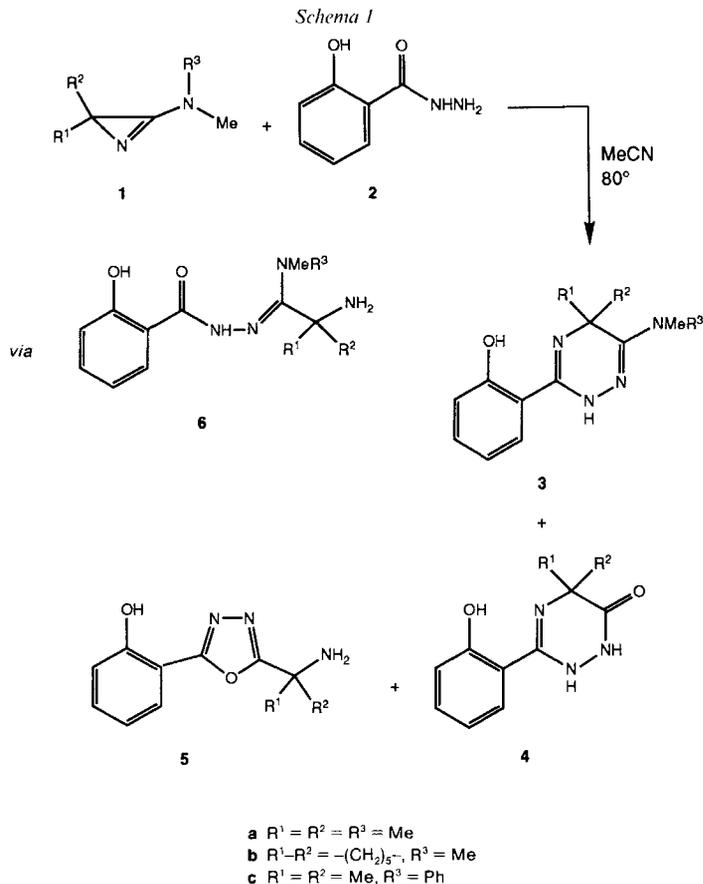
---

**1. Einleitung.** – Vor kurzem berichteten wir über die Reaktion von 3-Amino-2*H*-azirinen **1** mit Salicylohydrazid (**2**) zu den N-Heterocyclen **3–5** [1], die über das isolierbare Zwischenprodukt **6** verläuft (*Schema 1*). Die Reaktion von **1a** mit dem Salicylamid (**7**) führt dagegen, wie bereits in [2] erwähnt, zu Imidazol-Derivaten vom Typ **10** und **11** [2] (*Schema 2*; vgl. auch [3] [4]). Für die Bildung dieser Heterocyclen aus **1** und **7** sind zwei Reaktionswege möglich: Wie bei Umsetzungen mit Verbindungen mit acider OH-Gruppe (aktivierte Phenole, 1,3-Dioxo-Verbindungen, 2-Formylalkanone, Carbon-säuren), insbesondere Salicylaldehyd und 2-Hydroxyacetophenon [5], könnte deprotoniertes **7** mit dem O-Atom der Seitenkette nucleophil das Amidin-C-Atom des protonierten 3-Amino-2*H*-azirins angreifen. Ring-Erweiterung des dabei gebildeten Aziridins **A** zum Oxazolidin **B**, gefolgt von Ring-Öffnung, führt zum Aminosäure-Amid **8**. Die zweite Möglichkeit besteht im nucleophilen Angriff des Amid-N-Atoms von **7** an das C(3)-Atom des protonierten 3-Amino-2*H*-azirins unter Bildung von **C**. Analog den Umsetzungen von **1** mit *p*-Toluolsulfonamid (vgl. [4]) und Salicylohydrazid (**2**) [1] würde dabei ein Amidin vom Typ **9** resultieren (*Schema 2*). Die Cyclisierung jedes der beiden möglichen (1:1)-Addukte **8** bzw. **9** müsste dann zu den Imidazolen **10** bzw. **11** führen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, für die Reaktion von **1** mit Salicylamid (**7**) zu den Imidazolen vom Typ **10** und **11** geeignete Reaktionsbedingungen auszuarbeiten und durch Umsetzung der zwei weiteren Aminoazirine **1b** und **1c** zu verallgemeinern. Darüberhinaus sollte der Reaktionsverlauf durch die Isolierung vermuteter Zwischenprodukte geklärt werden.

---

<sup>1)</sup> Teil der geplanten Dissertation von F.M., Universität Zürich.

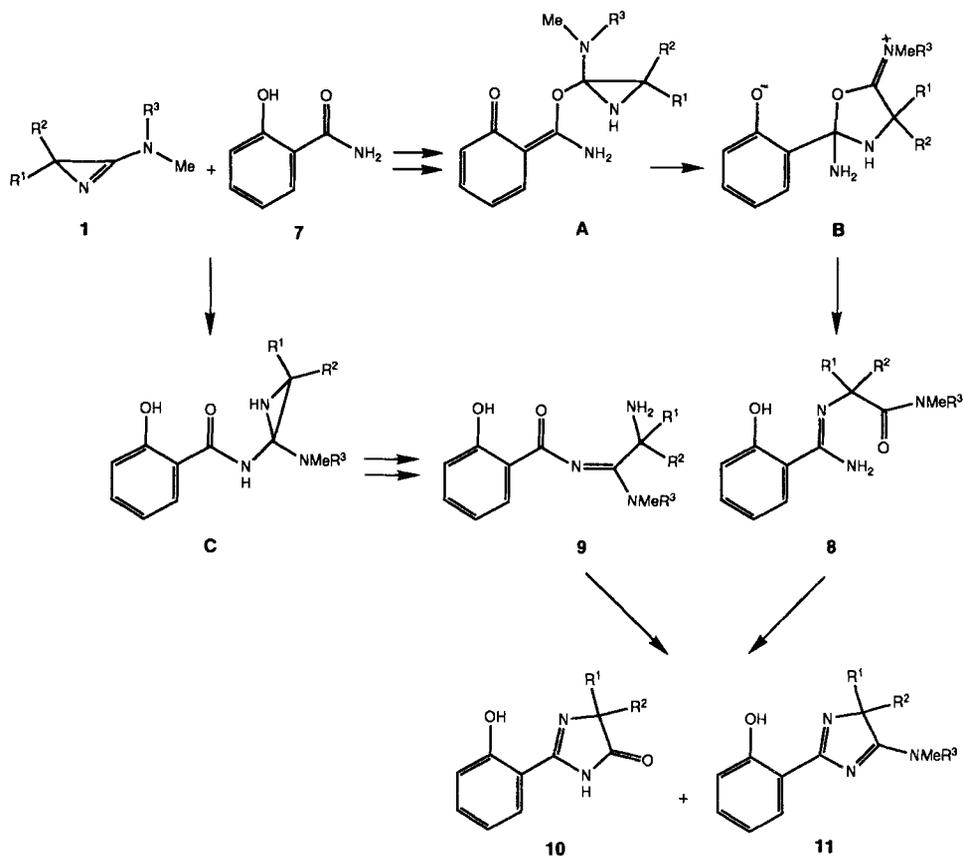


**2. Ergebnisse.** – Die Umsetzung äquimolarer Mengen des 3-Amino-2*H*-azirins **1a** und **7** in MeCN bei Raumtemperatur war auch nach 5 Tagen nur unvollständig abgelaufen (DC). Die chromatographische Aufarbeitung lieferte die Imidazole **10a** und **11a** in 28% Ausbeute in einem Verhältnis von *ca.* 1:1; vom Edukt **7** wurden 66% zurückgewonnen (*Tab. 1*). Hinweise auf isolierbare Zwischenprodukte wurden nicht erhalten. Auch bei Zugabe eines weiteren equiv. **1a** nach 24 h wurde die Produktausbeute nicht erhöht. Erwärmung auf 50° lieferte dagegen bessere Ergebnisse; unter diesen Bedingungen war die Bildung des Imidazols **11a** begünstigt (*Tab. 1*). Dieser Effekt wurde durch Erhöhung der Azirin-Menge noch verstärkt. Überraschend waren die Resultate, wenn die Umsetzung direkt bei Siedetemperatur durchgeführt wurde: Der Umsetzungsgrad war wieder geringer, und als Hauptprodukt wurde das Imidazol-4-on **10a** gebildet.

Eine vergleichbare Abhängigkeit des Produktverhältnisses von der Temperatur wurde bei der Umsetzung des spirocyclischen Azirins **1b** und **7** beobachtet. Bei Raumtemperatur betrug das Verhältnis **10b/11b** 1:1,5; wurde nachträglich auf 50° erwärmt, war wieder eine Zunahme der relativen Menge von **11b** zu verzeichnen<sup>2)</sup>. Verschärfte Reak-

<sup>2)</sup> Die niedrige Gesamtausbeute ist eventuell auf die grössere Verdünnung zurückzuführen.

Schema 2


 Tab. 1. Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1a**) mit Salicylamid (**7**) in MeCN

Temp.	t [h]	Ausbeuten [%]			Verhältnis <b>10a/11a</b>
		<b>7<sup>a)</sup></b>	<b>10a</b>	<b>11a</b>	
RT.	120	66	15	13	1,2:1
i) RT.	24				
ii) RT.	24 <sup>b)</sup>	50	18	19	1:1
i) RT	24				
ii) 50°	24	49	12	31	1:2,6
i) RT	24				
ii) 50°	24 <sup>c)</sup>	27	10	49	1:5
80°	12	47	25	11	2,3:1
80°	24	47	26	15	1,7:1

<sup>a)</sup> Das 3-Amino-2H-azirin **1a** war jeweils vollständig umgesetzt.

<sup>b)</sup> Nach Zugabe eines weiteren equiv. **1a**.

<sup>c)</sup> Zugabe von weiteren 0,8 equiv. **1a**.

tionsbedingungen (Rückfluss, 48 h) führten wieder zur überwiegenden Bildung des Imidazol-4-ons **10b**. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch bei der Reaktion von **1b** mit **7** in Toluol erhalten (Tab. 2).

Tab. 2. Umsetzung von 2-(Dimethylamino)-1-azaspiro[2.5]oct-1-en (**1b**) mit Salicylamid (**7**)

Lsgm.	Temp.	<i>t</i> [h]	Ausbeuten [%]			Verhältnis <b>10b/11b</b>
			<b>7</b> <sup>a)</sup>	<b>10b</b>	<b>11b</b>	
MeCN	RT.	48	41	17	25	1:1,5
	i) RT.	72				
MeCN <sup>b)</sup>	ii) 50°	36	51	9	19	1:2,1
MeCN	80°	48	41	27	9	3:1
Toluol	50°	72	43	34	15	2,3:1

a) Das 3-Amino-2*H*-azirin **1b** war jeweils vollständig umgesetzt.  
b) Fünffache Verdünnung.

Das (*N*-Methyl-*N*-phenylamino)-substituierte Azirin **1c** reagierte mit **7** in MeCN erst oberhalb 50° zu **10a** und **11c**; nach 120 h waren aber immer noch 58% **1c** und 70% **7** vorhanden. Bei Siedetemperatur und einer Reaktionszeit von 3 Tagen betrug die Gesamtausbeute an Produkten 40%, wobei der Anteil an **11c** im Vergleich zur Reaktion bei 50° deutlich zunahm (Tab. 3). Die höchste Gesamtausbeute (85%) wurde in Toluol unter Rückfluss erzielt.

Tab. 3. Umsetzung von 2,2-Dimethyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2*H*-azirin (**1c**) mit Salicylamid (**7**)

	Temp.	<i>t</i> [h]	Ausbeuten [%]				Verhältnis <b>10a/11c</b>
			<b>1c</b>	<b>7</b>	<b>10a</b>	<b>11c</b>	
MeCN	50°	120	58	70	17	2	8,5:1
MeCN	80°	72	26	25	32	8	4:1
Toluol <sup>a)</sup>	80°	60	–	40 <sup>b)</sup>	39	23	1,7:1
Toluol <sup>a)</sup>	110°	60	–	27 <sup>b)</sup>	38	47	1:1,2

a) In diesem Fall wurden 1,5 equiv. **7** eingesetzt.  
b) Bezogen auf 1,5 equiv. **7**.

Die Struktur der Produkte **10** und **11** wurde aufgrund der spektroskopischen Daten und der Elementaranalyse bestimmt. Im IR-Spektrum liegt die charakteristische Absorptionsbande für die (C=O)-Gruppe der Imidazol-4-one **10** bei 1730 cm<sup>-1</sup>, und das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt eine für intramolekulare Chelat-H-Brückenbindungen typische Tieffeldverschiebung des Signals des OH-Protons. Die <sup>13</sup>C-NMR-Signale der Amidin-C-Atome der Aminoimidazole **11** treten bei ca. 187 und 171–172 ppm auf. Die Struktur des Imidazol-4-ons **10b** und diejenige des 5-Amino-4*H*-imidazols **11c** wurde durch Röntgenkristallstrukturbestimmungen etabliert (Fig. 1–3; s. *Exper. Teil*).

**3. Diskussion.** – Salicylamid (**7**) zeigt im Vergleich zu Salicylohydrazid (**2**) eine deutlich geringere Reaktivität gegenüber 2,2-Dialkyl-3-amino-2*H*-azirinen vom Typ **1**. So konnte in siedendem MeCN in keinem Fall eine vollständige Umsetzung von **7**

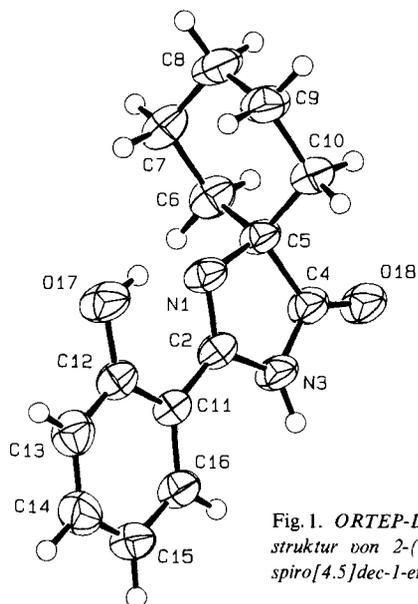


Fig. 1. ORTEP-Darstellung [6] der Molekülstruktur von 2-(2-Hydroxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-1-en-4-on (10b)

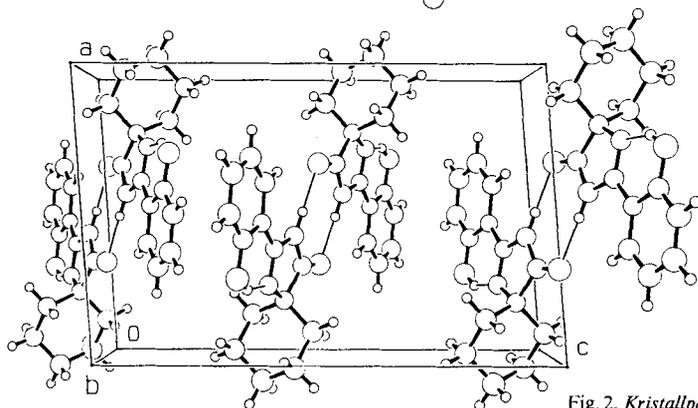


Fig. 2. Kristallpackung von 10b

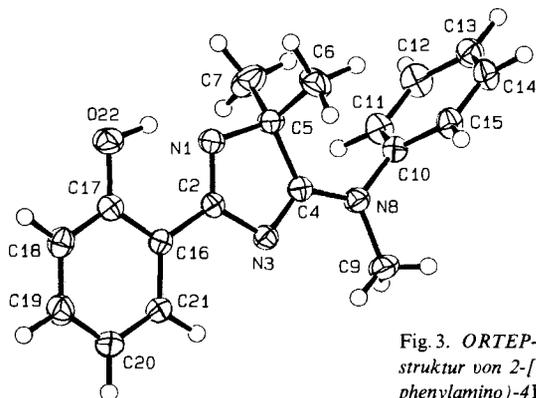


Fig. 3. ORTEP-Darstellung [6] der Molekülstruktur von 2-[4,4-Dimethyl-5-(N-methyl-N-phenylamino)-4H-imidazol-2-yl]phenol (11c)

beobachtet werden. Erwartungsgemäss reagiert das (*N*-Methyl-*N*-phenylamino)-substituierte Azirin-Derivat **1c** am langsamsten. Für einen hohen Umsetzungsgrad waren hier verschärfte Reaktionsbedingungen erforderlich (siedendes Toluol).

Interessanterweise hängt das Produktverhältnis **10/11** deutlich von der Reaktionstemperatur ab. Während die Reaktion von **1a** und **1b** mit **7** bei Raumtemperatur zu einem Gemisch **10/11** im Verhältnis von *ca.* 1:1 führt, überwiegt bei 50° die Bildung des 5-Amino-4*H*-imidazols **11a** bzw. **11b** deutlich. Umgekehrt ist der Anteil von **10a**, **10b** gegenüber **11a**, **11b** etwa zwei- bis dreimal so hoch, wenn die Reaktion in siedendem MeCN durchgeführt wird.

Auch was den Einfluss der Reaktionstemperatur auf das Produktverhältnis betrifft, zeigt das (*N*-Methyl-*N*-phenyl)-substituierte Azirin **1c** ein von den Me<sub>2</sub>N-substituierten Azirinen **1a** und **1b** abweichendes Verhalten. Das Imidazol-4-on **10a** ist in MeCN und in Toluol bis zu 80° gegenüber **11c** das begünstigte Reaktionsprodukt; bei 110° in Toluol überwiegt dagegen **11c**.

Der Verlauf der Reaktion von **1** und **7** kann mechanistisch, im Unterschied zu derjenigen des Hydrazids **2**, über die zwitterionische Oxazolidin-Zwischenstufe **B** (*Schema 2*) und Ring-Öffnung zum Aminosäure-amid **8** erklärt werden. Letztere Verbindung muss infolge einer raschen Cyclisierung zu **10** und **11** labil sein, da sie nicht isoliert oder nachgewiesen werden konnte. Eine Erklärung für diesen Unterschied bietet vermutlich die verschiedene Nucleophilie der Hydrazid- und Amid-Gruppe. Während im ersten Fall nach der Protonierung von **1** der nucleophile Angriff *via* das endständige N-Atom der Hydrazid-Funktion erfolgt, ist im Falle des deprotonierten **7** wohl das Amid-O-Atom das nucleophilste Zentrum.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts, insbesondere Herrn *H. Frohofer* für Elementaranalysen und IR-Spektren, den Herren *Th. Plüss* und *Dr. D. Nanz* für NMR-Spektren, Frau *Dr. A. Lorenz* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren sowie Herrn *S. Chaloupka* für Vorversuche. *F. M.* dankt dem *Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie* für die Gewährung eines Stipendiums. Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und von der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, unterstützt.

## Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [1].

Allgemeine Arbeitsvorschrift. Eine Suspension von 137 mg (1 mmol) *Salicylamid* (**7**) in 1,5 ml MeCN (wenn nicht andere Lsgm. und Volumina angegeben) wurde unter N<sub>2</sub> mit einer Lsg. von 112 mg 3-(*Dimethylamino*)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1a**), 196 mg 2-(*Dimethylamino*)-1-azaspiro[2.5]oct-1-en (**1b**) bzw. 185 mg 2,2-Dimethyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2*H*-azirin (**1c**) (jeweils 1 mmol) in 1,5 ml des gleichen Lsgm. versetzt. Die Umsetzung erfolgte bei den jeweils angegebenen Temp. Nach Entfernen des Lsgm. i.V. wurde der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Elutionsmittel).

1. Umsetzung von **1a** mit **7**. Das Verhältnis von **7** und **10a** in Mischfraktionen wurde anhand der Integrale in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren bei 7,01 ppm (für **7**) und 1,45 ppm (für **10a**) bestimmt.

1.1. 5 d bei RT. Gelbliches Öl, das chromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan/Et<sub>2</sub>O 5:1:1, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1) in 3 Fraktionen (**10a**, Mischfraktionen **10a/7**, **11a**) getrennt wurde.

Fr. 1: 3,5-Dihydro-2-(2-hydroxyphenyl)-4,4-dimethylimidazol-5-on (**10a**): 27 mg (13%). Farblose Kristalle. Schmp. 195–196°. IR: 3450<sub>w</sub> (br.), 3160<sub>m</sub> (br.), 2980<sub>m</sub>, 2940<sub>m</sub>, 1730<sub>s</sub>, 1630<sub>s</sub>, 1570<sub>m</sub>, 1500<sub>s</sub>, 1465<sub>m</sub>, 1445<sub>m</sub>, 1395<sub>m</sub>, 1355<sub>w</sub>, 1305<sub>m</sub>, 1255<sub>m</sub>, 1235<sub>m</sub>, 1200<sub>m</sub>, 1160<sub>m</sub>, 1140<sub>m</sub>, 1070<sub>w</sub>, 1050<sub>w</sub>, 1040<sub>w</sub>, 975<sub>w</sub>, 955<sub>w</sub>, 830<sub>m</sub>, 675<sub>w</sub>, 655<sub>m</sub>, 640<sub>w</sub>. <sup>1</sup>H-NMR: 12,66 (br. s, OH, NH); 7,52 (*d*, *J* = 8, 1 arom. H); 7,46 (*t*, *J* = 8, 1 arom. H); 7,08 (*d*, *J* = 8, 1 arom. H); 7,01 (*t*, *J* = 8, 1 arom. H); 1,51 (*s*, Me<sub>2</sub>C). CI-MS: 205 (100, [*M* + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (204,23): C 64,69, H 5,92, N 13,72; gef.: C 64,44, H 6,08, N 13,96.

Fr. 2: 95 mg eines (101:3:3)-Gemisches 7/10a (entspricht 66% 7 und 2% 10a).

Fr. 3: 2-[4,4-Dimethyl-5-(dimethylamino)-4H-imidazol-2-yl]phenol (11a): 30 mg (13%). Gelbliche Kristalle. Schmp. 134–136°. IR: 3420w, 3040w, 2990m, 2940m, 1675m, 1655m, 1595s, 1550m, 1495s, 1465s, 1425m, 1405s, 1380m, 1365m, 1335s, 1305s, 1265s, 1200m, 1150m, 1140s, 1115w, 1080m, 1060w, 1030w, 965m, 925m, 830w. <sup>1</sup>H-NMR: 7.97 (d, J = 8, 1 arom. H); 7.24 (t, J = 8, 1 arom. H); 6.89 (d, J = 8, 1 arom. H); 6.80 (t, J = 8, 1 arom. H); 3.23 (s, Me<sub>2</sub>N); 1.52 (s, Me<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 187.4, 171.5 (2s, C(2'), C(5')); 160.6 (s, arom. COH); 131.9, 129.5, 118.1, 116.4 (4d, 4 arom. CH); 115.7 (s, 1 arom. C); 73.1 (s, C(4')); 38.5 (q, Me<sub>2</sub>N); 23.3 (q, Me<sub>2</sub>C). CI-MS: 232 (100, [M + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (231,30): C 67,51, H 7,41, N 18,12; gef.: C 67,61, H 7,64, N 17,89.

1.2. Nach 24 h Rühren bei RT. wurde die Lsg. mit weiteren 112 mg (1 mmol) 1a versetzt und weitere 24 h bei RT. gerührt. Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan/Et<sub>2</sub>O 20:4:3, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 35:1) des nach Eindampfen i. V. erhaltenen gelben Öls (335 mg) lieferte 3 Fraktionen: 34 mg (16%) 10a; 73 mg eines (96:4)-Gemischs 7/10a (50% 7 und 2% 10a); 44 mg (19%) 11a.

1.3. Nach 24 h bei RT. wurde die schwach gelbliche Lsg. auf 50° erwärmt und weitere 24 h gerührt: 249 mg gelbliches, kristallines Gemisch, das chromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan/Et<sub>2</sub>O 5:1:1, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 35:1) in 3 Fraktionen getrennt wurde: 20 mg (10%) 10a; 72 mg eines (80:3:3)-Gemisches 7/10a (49% 7 und 2% 10a); 72 mg (31%) 11a.

1.4. Nach 24 h bei RT. wurde die Lsg. mit 78 mg (0,8 mmol) 1a versetzt und anschliessend 24 h bei 50° gerührt: 491 mg gelbliches Öl, das chromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan/Et<sub>2</sub>O 5:1:1, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 35:1) in 3 Fraktionen getrennt wurde: 18 mg (8%) 10a; 43 mg eines (98:8)-Gemisches 7/10a (27% 7 und 2% 10a); 113 mg (49%) 11a.

1.5. 12 h bei 80°. Elution (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan/Et<sub>2</sub>O 20:4:3, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 35:1) von 3 Fraktionen: 41 mg (20%) 10a; 76 mg eines (150:16)-Gemisches 7/10a (47% 7 und 5% 10a); 27 mg (11%) 11a.

1.6. 24 h bei 80°. Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan/Et<sub>2</sub>O 5:1,5:1, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1) von 248 mg braunen Öls lieferte 3 Fraktionen: 44 mg (21%) 10a; 76 mg eines (106:12)-Gemischs 7/10a (47% 7 und 5% 10a); 34 mg (15%) 11a.

## 2. Umsetzung von 1b mit 7.

2.1. 1 ml MeCN, 48 h bei RT.: 318 mg gelbliches Öl, dessen chromatographische Aufarbeitung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan/Et<sub>2</sub>O 9:5:1) 3 Fraktionen lieferte.

Fr. 1: 2-(2-Hydroxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.5]dec-1-en-4-on (10b): 41 mg (17%). Farblose Kristalle. Schmp. 218–220°. IR: 3430w (br.), 3160w (br.), 2940m, 2860w, 1750m, 1730s, 1630s, 1610m, 1575w, 1500s, 1445w, 1395w, 1285w, 1235w, 1165m, 1180w, 1085w, 1050w, 985w, 910w, 825w. <sup>1</sup>H-NMR: 12,95 (br. s, OH); 10,77 (br. s, NH); 7,53 (d, J = 8, 1 arom. H); 7,59 (t, J = 8, 1 arom. H); 7,07 (d, J = 8, 1 arom. H); 7,00 (t, J = 8, 1 arom. H); 1,95–1,8 (m, 6 H); 1,65–1,5 (m, 2 H); 1,5–1,45 (m, 2 H). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO): 161,4, 160,4 (2s, C(4), C(2)); 160,3 (s, arom. COH); 127,7, 118,6, 117,2 (3d, 4 arom. CH); 110,5 (s, 1 arom. C); 69,3 (s, C(5)); 32,8, 24,7, 21,4 (3t, 5 CH<sub>2</sub>). EI-MS: 244 (100, M<sup>+</sup>), 216 (10), 202 (6), 189 (30), 173 (40), 160 (13), 146 (11). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (244,30): C 68,83, H 6,60, N 11,47; gef.: C 69,06, H 6,33, N 11,67. Für die Röntgen-Strukturanalyse geeignete Einkristalle wurden aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan 1:1 gewonnen (s. Fig. 1 und 2).

Fr. 2: 23 mg (17%) 7.

Fr. 3: 110 mg einer Mischfraktion, die chromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1) in zwei weitere Fraktionen aufgetrennt wurde: 33 mg (24%) 7 und 2-[4-(Dimethylamino)-1,3-diazaspiro[4.5]deca-1,3-dien-2-yl]phenol (11b): 68 mg (25%). Gelbliche Kristalle. Schmp. 124–126°. IR 3030w, 3000m, 2940s (br.), 2860m, 1675w, 1620s, 1605s, 1585s, 1555s, 1460m, 1450m, 1435m, 1420m, 1390m, 1360s, 1330s, 1305s, 1285s, 1190w, 1155s, 1130s, 1090w, 1070m, 1030w, 990m, 965w, 925m, 910w, 850m, 840m, 825w. <sup>1</sup>H-NMR: 7,99 (d, J = 8, 1 arom. H); 7,24 (t, J = 8, 1 arom. H); 6,91 (d, J = 8, 1 arom. H); 6,81 (t, J = 8, 1 arom. H); 3,25 (s, Me<sub>2</sub>N); 2,05–1,8 (m, 6 H); 1,75–1,65 (m, 2 H); 1,5–1,2 (m, 2 H). <sup>13</sup>C-NMR: 187,5, 172,0 (2s, C(2), C(4)); 161,0 (s, arom. COH); 131,9, 129,6, 117,9, 116,5 (4d, 4 arom. CH); 115,8 (s, 1 arom. C); 77,0 (s, C(5)); 39,4 (q, Me<sub>2</sub>N); 31,9, 25,4, 23,3 (3t, 5 CH<sub>2</sub>). EI-MS: 271 (100, M<sup>+</sup>), 244 (18), 216 (46), 201 (7), 172 (8), 158 (7). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O (271,40): C 70,82, H 7,80, N 15,48; gef.: C 70,88, H 7,81, N 15,39.

2.2. 5 ml MeCN; zunächst wurde 3 d bei RT. gerührt, anschliessend auf 50° erwärmt und weitere 1,5 d gerührt. 338 mg gelbliches Öl, das chromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan/Et<sub>2</sub>O 9:6:1, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 60:1) in 3 Fraktionen getrennt wurde: 22 mg (9%) 10b; 46 mg (33%) 7, 125 mg eines Gemisches, welches in zwei Fraktionen getrennt wurde (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1): 25 mg (18%) 7, 51 mg (19%) 11b.

2.3. 48 h unter Rückfluss. 370 mg rot-braunes Öl; nach Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan/Et<sub>2</sub>O 9:5:1) wurden 3 Fraktionen eluiert: 66 mg (27%) 10b; 44 mg (32%) 7; 99 mg eines Gemisches, das chromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1) aufgetrennt wurde: 13 mg (9%) 7; 25 mg (9%) 11b.

2.4. Die Lsg. von 78 mg (0,4 mmol) **1b** und 55 mg (0,4 mmol) **7** in 1,2 ml Toluol wurde unter N<sub>2</sub> 3 d bei 50° gerührt. Anschliessend wurde i. V. eingedampft und der gelbliche Rückstand mit wenig Elutionsmittel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan/Et<sub>2</sub>O 9:5:1) versetzt. 9 mg (16%) **7** kristallisierte aus; der gelöste Teil wurde in 3 Fraktionen getrennt: 33 mg (34%) **10b**; 15 mg (27%) **7**; 16 mg (15%) **11b**.

3. *Umsetzung von 1c mit 7*. Die Zusammensetzung von Mischfraktionen wurde mittels der Integral-Verhältnisse der <sup>1</sup>H-NMR-Signale bei 6,98 ppm (für **7**), 3,61 ppm (für **11c**), 3,45 ppm (für **1c**) und 1,52 ppm (für **10a**) bestimmt.

3.1. 3 ml Toluol, 2,5 d bei 80°; 180 mg (1 mmol) **1c**, 205 mg (1,5 mmol) **7**. Nach Abdampfen des Lsgm. i. V. wurde der gelbe, ölige Rückstand in Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 20:10:1 aufgenommen, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und die Mutterlauge chromatographiert (Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 20:10:1, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 60:1). Es wurden 3 Fraktionen eluiert.

*Fr. 1*: 2-[4,4-Dimethyl-5-(N-methyl-N-phenylamino)-4H-imidazol-2-yl]phenol (**11c**): 60 mg (20%). Gelbliche Kristalle. Schmp. 151–152°. IR: 3060w, 2990m, 2930m, 1625m, 1600s, 1565s, 1550s, 1495s, 1465m, 1405m, 1370m, 1360m, 1340s, 1325m, 1300s, 1260s, 1235m, 1200w, 1185w, 1170w, 1155m, 1135s, 1080m, 1045w, 1035w, 1025w, 960w, 860w, 830w, 705m. <sup>1</sup>H-NMR: 8,12 (d, J = 8, 1 arom. H); 7,5–7,3 (m, 6 arom. H); 6,99 (d, J = 8, 1 arom. H); 6,92 (d, J = 8, 1 arom. H); 3,61 (s, MeN); 1,22 (s, Me<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 187,1, 171,2 (2s, C(2'), C(5')); 160,7 (s, arom. COH); 142,5 (s, arom. C–N); 132,1, 129,6, 129,0, 128,7, 118,2, 116,6 (7d, 9 arom. CH); 115,8 (s, 1 arom. C); 74,6 (s, Me<sub>2</sub>C); 43,3 (q, MeN); 24,9 (q, Me<sub>2</sub>C). CI-MS: 294 (100, [M + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (293,37): C 73,69, H 6,53, N 14,32; gef.: C 73,46, H 6,71, N 14,52. Für die Röntgen-Strukturanalyse geeignete Einkristalle wurden aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan 1:1 gewonnen (s. Fig. 3).

*Fr. 2*: 7 mg eines (7:5)-Gemisches **10a/11c** (1,6% **10c**, 1,2% **11c**).

*Fr. 3*: 60 mg eines (10:27)-Gemisches **7/10a** (6% der eingesetzten Menge von **7** bzw. 23% **10a**).

Der Niederschlag wurde mit wenig Et<sub>2</sub>O aufgenommen, nicht gelöstes **7** (56 mg, 27%) abgetrennt und die Lsg. chromatographiert (Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 20:10:1, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 60:1): 4 mg (1,4%) **11c**; 28 mg eines (29:1,6)-Gemisches **10a/11c** (13% **10a**, 0,6% **11c**); 17 mg eines (93:13)-Gemisches **7/10a** (7% der eingesetzten Menge von **7**, 1,5% **10a**).

3.2. MeCN, 5 d bei 50°. Schwach gelbliches Öl, aus dem nach Behandeln mit Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 20:10:1 86 mg (62%) **7** als pulveriger Rückstand abgetrennt wurden. Der gelöste Teil wurde chromatographisch (Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 20:10:1, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 60:1) in 2 Fraktionen getrennt: 101 mg (58%) **1c**; 53 mg eines Gemisches **7/11c/10a** mit einem Verhältnis von 14:3,6:29 (entspricht Ausbeuten von 8%, 2% bzw. 17%).

3.3. MeCN, 3 d bei 80°. 335 mg gelbliches Öl, das chromatographisch (CHCl<sub>3</sub>/AcOEt 60:1, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1) in 3 Fraktionen aufgetrennt wurde: 38 mg (32%) Methylanilin; 281 mg Mischfraktion; 35 mg (25%) **7**. *Fr. 2* wurde nochmals einer Chromatographie (Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 20:10:1) unterworfen: 61 mg eines Gemisches **1c/11c/Isobuttersäure-N-methylanilid** im Verhältnis von 18,6:2:6,6 (entspricht Ausbeuten von 22% **1c** und 2% **11c**); 63 mg eines Gemisches **1c/10a/11c/Anilid** im Verhältnis von 6,3:26,3:8,8:2 (entspricht Ausbeuten von 4% **1c**, 17% **10a** und 6% **11c**); 32 mg (15%) **10a**.

3.4. 180 mg (1 mmol) **1c**, 205 mg (1,5 mmol) **7**; 3 ml Toluol, 2,5 d bei 110°. Der ölige Rückstand wurde in wenig Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 20:10:1 aufgenommen, wobei 78 mg eines Gemisches **7/10a/11c** im Verhältnis von 80:14,3:4,5 (entspricht 27% der eingesetzten Menge von **7** und Ausbeuten von 7% **10a** und 2% **11c**) kristallisierte und abfiltriert wurde. Chromatographie (Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 20:10:1, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50:1) der i. V. eingedampften Mutterlauge lieferte 197 mg einer Mischfraktion, deren <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ausschliesslich die Komponenten **10a** und **11c** in einem Verhältnis von 15:22 aufwies (entspricht Ausbeuten von 31% **10a** bzw. 45% **11c**).

4. Röntgen-Strukturanalyse von **10b** und **11c** (s. Tab. 4, Fig. 1–3<sup>3</sup>). Intensitätsmessung und Verfeinerung. Alle Intensitätsmessungen wurden auf einem Rigaku-AFC5R-Diffraktometer im (ω-2θ)-scan-Modus mit MoK<sub>α</sub>-Strahlung (Graphit-Monochromator) und einem 12-kW rotating anode generator durchgeführt. Die Intensitäten der Reflexe wurden Korrekturen für Lorentz- und Polarisationsfaktoren und im Falle von **10b** für sekundäre Extinktionen (Koeffizient 2,11·10<sup>-6</sup>) und von **11c** für Absorptionen (empirische Korrekturen, Programm DIFABS [7]) unterzogen. Die Struktur-Aufklärungen mit direkten Methoden erfolgten mit dem Programmsystem SHELXS86 [8]. Die kristallographischen Daten sind in der Tab. 4, die Molekülstrukturen in Fig. 1–3 wiedergegeben.

<sup>3</sup>) Atomkoordinaten, Bindungslängen und -winkel sind beim Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, England, deponiert und können dort angefordert werden.

Tab. 4. Kristallographische Daten für die Verbindungen **10b** und **11c**

	<b>10b</b>	<b>11c</b>
Kristallisiert aus	Hexan/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Hexan/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
Empirische Formel	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O
Formelgewicht	244,29	293,37
Kristallfarbe	farblos	blassgelb
Kristallform	Prismen	Prismen
Kristallgrösse	0,20 × 0,42 × 0,48	0,23 × 0,33 × 0,40
Kristallsystem	monoclin	triclin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>Z</i>	4	2
Ber. Dichte [gcm <sup>-3</sup> ]	1,280	1,220
<i>Gitterparameter</i>		
Zahl der zentrierten Reflexe	21	24
Bereich [°]	35 < 2θ < 41	38 < 2θ < 40
<i>a</i> [Å]	10,3924 (8)	8,856 (2)
<i>b</i> [Å]	7,4752 (9)	12,026 (2)
<i>c</i> [Å]	16,358 (1)	8,826 (2)
α [°]	90	101,82 (2)
β [°]	94,248 (7)	115,10 (2)
γ [°]	90	70,19 (2)
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	1267,3 (2)	798,8 (3)
Temp. [°C]	22 (1)	-100 (1)
Scan-Typ	ω-2θ	ω-2θ
Linearer Absorptionskoeffizient μ (MoK <sub>α</sub> ) [cm <sup>-1</sup> ]	0,810	0,720
Absorptionskorrektur min, max	-	0,787, 1,104
2θ <sub>max</sub> [°]	60	60
Zahl der gemessenen Reflexe	4154	4940
Zahl der symmetrieunabhängigen Reflexe	3959	4661
Zahl der verwendeten Reflexe ( <i>I</i> > 3σ( <i>I</i> ))	2183	3270
Zahl der Variablen	228	275
Gewichtsschema, <i>p</i> für 1/ <i>w</i> = σ <sup>2</sup> ( <i>F</i> <sub>o</sub> ) + ( <i>pF</i> <sub>o</sub> ) <sup>2</sup> /4	0,01	0,015
<i>R</i>	0,0419	0,0431
<i>R</i> <sub>w</sub> <sup>a)</sup>	0,0375	0,0443
'Goodness of fit'	2,104	2,209
Final <i>A</i> <sub>max</sub> /σ	0,0002	0,006
Δρ (max) [e Å <sup>-3</sup> ]	0,18, -0,17	0,27, -0,23

<sup>a)</sup> Minimisierte Funktion  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$

Alle schweren Atome wurden mit anisotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Alle H-Atome konnten durch Differenzelektronendichte-Berechnungen lokalisiert werden. Ihre Lagen wurden mit individuellen isotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Zur Verfeinerung wurden 'full-matrix least-squares'-Verfahren verwendet.

Die neutralen Streufaktoren für die schweren Atome wurden aus [9] entnommen, diejenigen für H-Atome aus [10]. In *F*<sub>c</sub> wurden anomale Dispersionseffekte berücksichtigt [11]; die Werte für *Af'* und *Af''* stammen aus [12]. Alle Berechnungen wurden unter Benützung des TEXSAN-Software-Pakets [13] durchgeführt.

Das Imidazol **10b** liegt als nahezu planares Dimer vor (Fig. 2). Die beiden Moleküle sind durch zwei intermolekulare H-Brücken (O(18) ··· HN(3') und O(18') ··· HN(3)) verknüpft. Eine intramolekulare H-Brücke (N(1) ··· HO(17)) bildet einen sechsgliedrigen Ring. Der Winkel zwischen den Ebenen des Ph- und des Imidazol-Ringes beträgt nur 7,3°.

Die Moleküle des 4*H*-Imidazols **11c** weisen im Kristall nur eine intramolekulare H-Brücke (N(1) ··· HO(22)) auf, die zur Bildung eines sechsgliedrigen Ringes und zur koplanaren Lage des Ph- und des 4*H*-Imidazol-Ringes führt.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. Magirius, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1980.
- [2] S. Chaloupka, H. Heimgartner, *Chimia* **1978**, *32*, 332.
- [3] H. Heimgartner, *Isr. J. Chem.* **1981**, *21*, 151.
- [4] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271.
- [5] B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2270.
- [6] C. K. Johnson, 'ORTEP II'. Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.
- [7] N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1983**, *39*, 158.
- [8] G. M. Sheldrick, SHELXS86, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1990**, *46*, 467.
- [9] D. T. Cromer, J. T. Waber, 'International Tables for X-ray Crystallography', The Kynoch Press, Birmingham, 1974, Vol. IV, S. 71–98.
- [10] R. F. Stewart, E. R. Davidson, W. T. Simpson, *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 3175.
- [11] J. A. Ibers, W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 781.
- [12] D. T. Cromer, J. A. Ibers, 'International Tables for X-ray Crystallography', The Kynoch Press, Birmingham, 1974, Vol. IV, S. 149–150.
- [13] TEXSAN, TEXRAY Single Crystal Structure Analysis Package, Version 5.0. Molecular Structure Corp., The Woodlands, Texas, 1989.