

59. ¹⁵N-Markiertes 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin zur mechanistischen Untersuchung von Reaktionen mit NH-aciden Heterocyclen¹⁾

von Simon M. Ametamey²⁾, Roger Hollenstein und Heinz Heimgartner*

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

Herrn Prof. Dr. Max Viscontini zum 75. Geburtstag gewidmet

(8.II.88)

¹⁵N-Labelled 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirine for Mechanistic Studies of Reactions with NH-Acidic Heterocycles

The synthesis of 3-(dimethylamino)-2,2-dimethyl(1-¹⁵N)-2H-azirine (**1***) was accomplished *via* reaction of 1-chloro-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamine (**9**) and sodium (1-¹⁵N) azide (*Scheme 3*). The earlier reported reactions of **1** with saccharin (**10**, *Scheme 4*), phthalimide (**12**, *Scheme 5*), and 2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dione (**16**, *Scheme 6*) were repeated with **1***, and the position of the ¹⁵N-label in the products was determined by ¹⁵N-NMR spectroscopy. Whereas the postulated reaction mechanisms for **10** and **12** were confirmed by these experiments, the mechanism for the reaction of **16** had to be revised. With respect to the position of ¹⁵N in the products **17** and **18**, a new mechanism is formulated in *Scheme 7*. Treatment of 5,5-dimethyl-1,3-oxazolidine-2,4-dione (**19**) with **1*** led to 3,4-dihydro-2H-imidazol-2-on **20** in which only N(3) was labelled. The mechanism of a ring expansion and transannular ring contraction as shown in *Scheme 8* is in agreement with this finding.

1. Einleitung. – Wie wir zeigten (vgl. [1]), führt die Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2H-azirinen **1** mit dem Oxadiazolon **2** zum stabilen, dipolaren (1:1)-Addukt **3** [2], mit 1,3-Thiazolidin-2-thion (**4**) bildet sich das bicyclische (1:1)-Addukt **5** [3], und die Reaktion mit dem Isoxazolidin-3-on **6** liefert den 8-gliedrigen Heterocyclus **7** [4] (*Schema 1*).

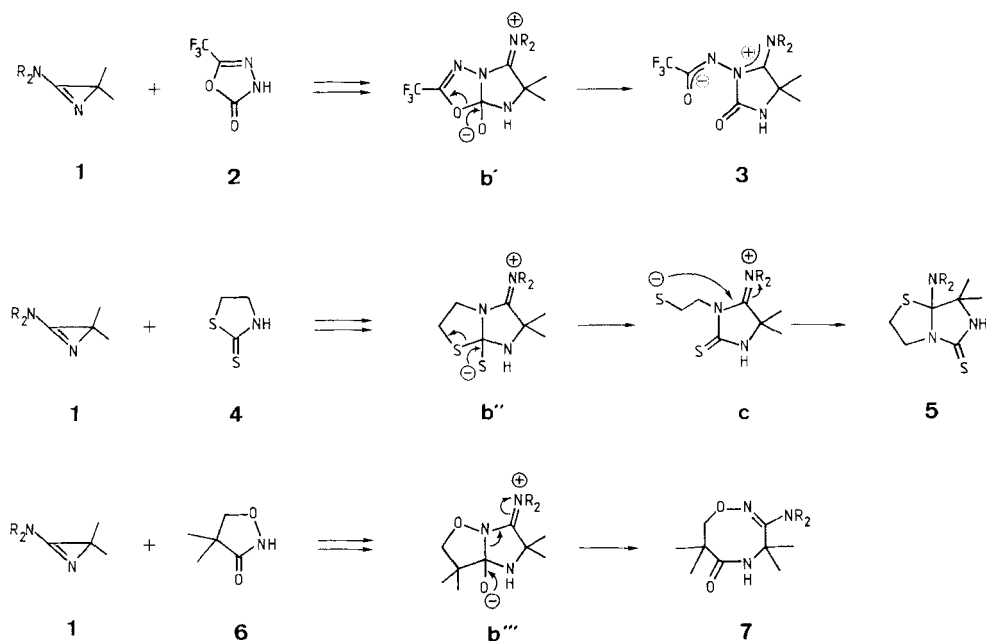
Für alle diese Reaktionen wurden von uns Reaktionsmechanismen vorgeschlagen, die über ein nicht direkt beobachtetes, bicyclisches Zwitterion vom Typ **b** führen (*Scheme 2*), dessen Bildung aus dem primären Anlagerungsprodukt **a** durch einen nucleophilen Angriff des Aziridin-N-Atoms an der benachbarten CO-Gruppe formuliert werden kann, wobei sich der dreigliedrige Ring zum fünfgliedrigen erweitert. Bei der Gesamtreaktion zu **b** handelt es sich somit um eine Anellierung des Azirins **1** mit der Lactam-Gruppe von **8** unter Auflösung der (N(1)=C(3))-Bindung von **1**. Die Weiterreaktionen der für die Umsetzungen mit **2**, **4** und **6** zu formulierenden Zwitterionen **b'**, **b''** bzw. **b'''** sind in *Schema 1* skizziert.

Während im (1:1)-Addukt **3** die aus dem Azirin **1** stammenden Atome, insbesondere das Azirin-N(1)-Atom, ohne Schwierigkeiten zu lokalisieren sind, ist diese Zuordnung bei **5** allein aufgrund der Struktur schon schwieriger. Im Oxadiazocin **7** ist eine sichere Zuordnung des aus **6** stammenden N-Atoms ohne Kenntnis des Reaktionsweges nicht möglich, da auch Mechanismen denkbar sind, bei denen eine der beiden anderen Bindun-

¹⁾ Vorgetragen (H.H.) anlässlich der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, 16. Oktober 1987, Bern.

²⁾ Teil der geplanten Dissertation von S.M.A., Universität Zürich.

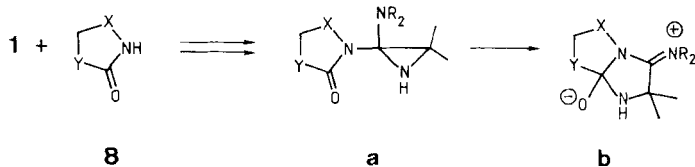
Schema 1



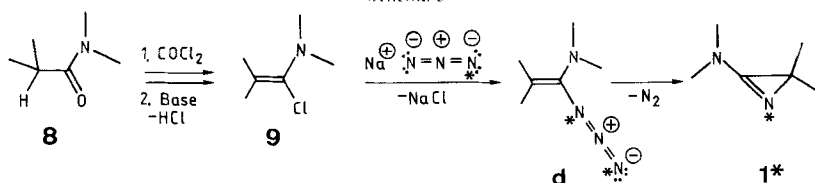
gen des Dreirings gebrochen wird (s. [1]). Für die mechanistische Untersuchung einiger Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen mit NH-aciden Heterocyclen schien uns der Einsatz von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl(1-¹⁵N)-2H-azirin (**1***) besonders geeignet, da sich die Markierung im Produkt mittels ¹⁵N-NMR-Spektroskopie eindeutig nachweisen lässt (vgl. z. B. [5]).

2. Synthese von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl(1-¹⁵N)-2H-azirin (1***)**. – Das ¹⁵N-markierte Aminoazirin **1***) wurde auf dem erstmals von Rens und Ghosez [6] für **1** beschriebenen Weg (Schema 3) synthetisiert (vgl. auch [7]). Die Umsetzung des Chloro-enamins **9** mit Natrium(1-¹⁵N)azid in Et₂O lieferte in 68% Ausbeute **1***, das laut MS erwartungsgemäss zu ca. 50% markiert war. Im ¹⁵N-NMR-Spektrum (CDCl₃) von **1***) tritt ein einziges Signal bei –180,5 ppm auf, während die Intensitäten der Signale von N(1) und (CH₃)₂N (–179,7 bzw. –326,4 ppm) im nichtmarkierten **1** nach Cr(acac)₃-Zugabe (s. *Exper. Teil*) etwa gleich gross sind. Für die nachstehend beschriebenen Reaktionen wurde **1***) im Verhältnis 1:1 mit nichtmarkiertem Material verdünnt (Markierungsgrad ca. 25%).

Schema 2

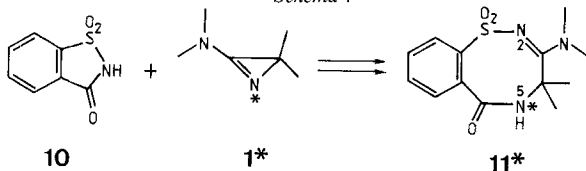


Schema 3



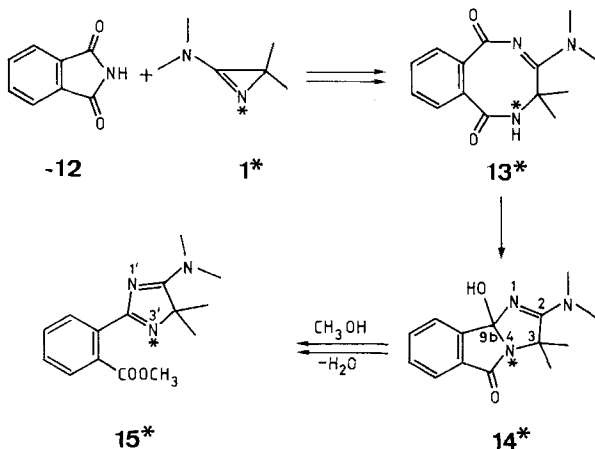
3. Umsetzungen von 1* mit NH-aciden Heterocyclen. – Vor rund 10 Jahren haben wir die Struktur des Ringerweiterungsproduktes **11** von Saccharin (**10**) und dem Aminoazirin **1** durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse ermittelt [8] (Schema 4). Die Wiederholung der Reaktion mit markiertem Azirin **1*** lieferte **11***, das die gesamte Markierung an N(5) trug (*d* bei $-239,6$ ppm, $^1J(\text{N},\text{H}) = 89$ Hz); die drei ^{15}N -Resonanzen der unmarkierten Verbindung ((D_6)DMSO) liegen bei $-189,5$ (N(2)), $-239,6$ (HN(5)) bzw. $-249,3$ ppm ((CH_3)₂N). Dieser Befund zeigt, dass die Ringatome C(3), C(4) und N(5) von **11** aus dem Azirin stammen, d. h. die Reaktion unter Spaltung der N(1), C(3)-Doppelbindung von **1** verläuft, in Übereinstimmung mit dem in den Schemata 1 und 2 skizzierten Mechanismus.

Schema 4



Wie wir kürzlich berichtet haben [9], führt die analoge Umsetzung von **1** mit Phthalimid in DMF zum Hydroxy-azatricyclus **14** (Schema 5), wobei das Diazocindion **13** als Zwischenprodukt auftritt. Im ^{15}N -NMR-Spektrum ((D_6)DMSO) von **14** treten 3 s bei $-152,8$, $-219,3$ und $-314,0$ ppm auf, die den Atomen N(1), N(4) und (CH_3)₂N zugeordnet werden können. Bei der Reaktion von **12** mit **1*** in DMF wurde als einziges Produkt

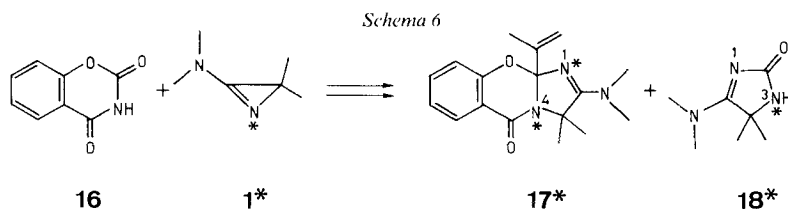
Schema 5



14* erhalten, das die gesamte Markierung an N(4) trug ($\delta = -219,3$ ppm; keine $^1J(\text{N},\text{H})$ -Kopplung). Die Struktur von **14*** folgt auch aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum, in welchem C(3) als d ($^1J(\text{C},\text{N}) = 8$ Hz) bei 64,08 und als s bei 64,10 ppm und C(9b) als d ($^1J(\text{C},\text{N}) = 7$ Hz) bei 109,23 und als s bei 109,27 ppm absorbieren³⁾. Aus den Intensitätsverhältnissen der d (für C neben ^{15}N) und s (für C neben ^{14}N) ergibt sich ein Markierungsgrad von 25–30%.

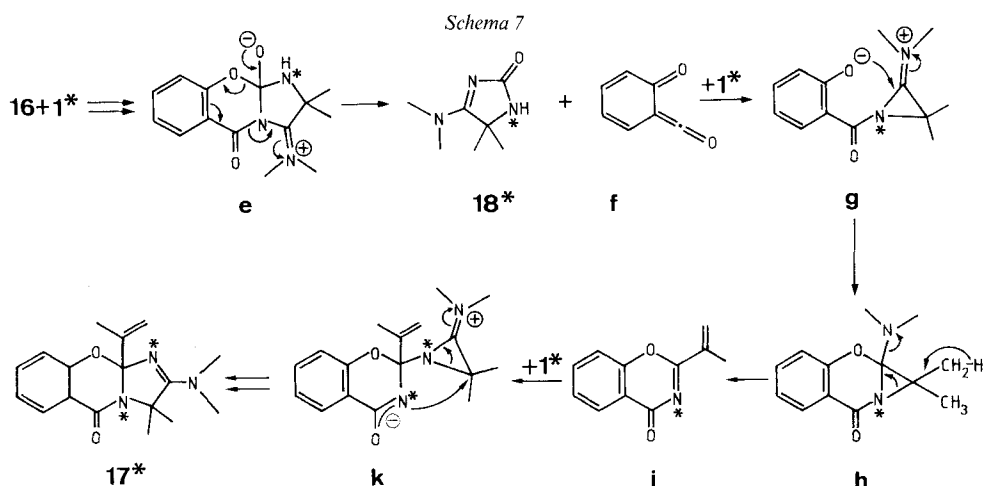
Bei der Behandlung von **14*** mit MeOH wurde der 2-(4*H*-Imidazol-2-yl)benzoesäuremethylester **15*** (vgl. [8]) erhalten (Schema 5). Während das ^{15}N -NMR des nichtmarkierten **15** 3 Signale bei $-104,7$ (N(3')), $-150,7$ (N(1')) und $-298,2$ ppm ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$) aufweist, erscheint im Spektrum von **15*** ein einziges Signal bei $-105,3$ ppm, was zeigt, dass sich die gesamte Markierung an N(3') befindet. Der Ort der Markierung folgt auch aus dem ^{13}C -NMR von **15***, da sowohl C(2') als auch C(4') eine 1J -Kopplung mit ^{15}N aufweisen.

Einen überraschenden Verlauf nahm die Umsetzung von 2*H*-1,3-Benzoxazin-2,4(3*H*)-dion (**16**) mit **1**, die zu den Produkten **17** und **18** führte [10] (Schema 6). Würde der in [10] postulierte Reaktionsmechanismus zutreffen, dürfte in **17*** nur N(1) markiert sein, während beide Ring-N-Atome (N(1) und N(3)) von **18*** den gleichen Markierungsgrad wie **1*** aufweisen müssten. Die Reaktion von **16** mit **1*** in CH_3CN unter Rückfluss kochen lieferte nun aber laut MS und ^{15}N -NMR monomarkiertes **18*** (Absorption bei $-262,7$ ppm (HN(3)) und dimarkiertes **17*** (Absorptionen bei $-164,1$ und $-239,1$ ppm für N(1) bzw. N(4)). Die nichtmarkierte Verbindung **18** weist in DMSO Signale bei $-161,7$ (N(3)), $-262,6$ (N(1)) und $-296,1$ ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$) ppm auf. Aufgrund dieses Ergebnisses muss die Reaktion zu **17** und **18** nach einem anderen Mechanismus verlaufen. In Schema 7 ist ein Vorschlag formuliert, der sowohl mit den bisherigen Kenntnissen über die Reaktivität von 3-Amino-2*H*-azirinen vom Typ **1** als auch mit der aufgefundenen Markierungsverteilung in Einklang steht. Danach entsteht in einer Art *retro-Diels-Alder*-Reaktion des Zwitterions **e** monomarkiertes **18*** und das Keten **f**^{d)}. Durch den nucleophilen Angriff eines zweiten Moleküls **1*** auf die Keten-Gruppe (vgl. dazu [12]) und anschließenden Ringschluss wird **h** gebildet, das sich zu **i** und $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ fragmentiert. Das monomarkierte **i** reagiert dann in einer *Michael*-Addition mit **1*** zu **k** und unter anschließender Ringerweiterung des Aziridins zu **17***. Dabei erfolgt bei der Reaktion **i** + **1*** $\rightarrow$ **17*** eine Spaltung der N(1),C(2)-Einfachbindung des Azirins, ein Reaktionstyp, der auch bei der Umsetzung von 3-Amino-2*H*-azirinen mit Ketenen [12–14], Thioketenen [15], Keten-imininen [16], Carbodiimiden [16] und Allenen [17], aber auch bei Reak-



³⁾ Das Produkt ist etwa zu 25% monomarkiert, die d entsprechen C(3) und C(9b) des markierten, die s C(3) und C(9b) des nicht markierten Anteils von **14***.

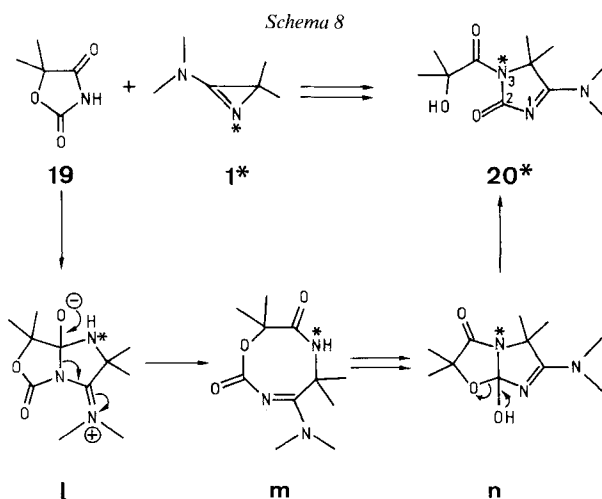
⁴⁾ Eine *retro-Diels-Alder*-Reaktion von **16** unter Bildung von **f** und $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$, welches mit **1*** zu **18*** reagieren würde (vgl. [10]), kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Allerdings erwies sich **16** in siedendem CH_3CN als stabil (vgl. dazu auch [11]).



tionen mit anderen Elektrophilen wie z. B. Cyclopropanonen und -thionen [18] beobachtet worden ist.

Auch 1,3-Oxazolidin-2,4-dione vom Typ **19** setzen sich mit Aminoazirinen in einer mehrstufigen Reaktion um [19]. So lieferte **1** mit dem 5,5-Dimethyl-Derivat **19** in CH_3CN bei RT. nach 6 Tagen in 83% Ausbeute ein (1:1)-Addukt **20** (MS) (Schema 8)⁵⁾⁶⁾.

Die intensiven IR-Banden (KBr) von **20** im (C=O, C=N)-Bereich (1697 , 1683 und 1603 cm^{-1}) sind typisch für 1-Acylimidazol-Derivate vom Typ **20** [20] (vgl. auch [10]). Auch die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten (CDCl_3) der $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - ($3,30$ und $3,29$ bzw. $40,6$ und $38,9$ ppm) und der $(\text{CH}_3)_2\text{C}(4)$ -Gruppe ($1,83$ bzw. $21,5$ ppm) sowie die ^{13}C -Signale von C(5), C(2) und C(4) bei $181,9$, $163,9$ bzw. $66,9$ ppm sind charakteristisch für den Heterocyclus **20** [10] [20]. Die drei N-Atome von **20** treten im ^{15}N -NMR (CDCl_3) jeweils als s bei $-169,3$, $-208,9$ und $-286,9$ ppm auf (N(1), N(3) bzw. $(\text{CH}_3)_2\text{N}$).



⁵⁾ In analoger Weise reagieren auch andere an C(5) di- und monosubstituierte Derivate sowie der Grundkörper von **19** mit verschiedenen 3-Amino-2H-azirinen.

⁶⁾ Die Struktur von **20** wird durch die Daten analoger Verbindungen und des *p*-Nitrobenzoats gestützt [19].

Die entsprechende Umsetzung von **19** mit **1*** lieferte **20***, das gemäss ^{15}N -NMR nur an N(3) markiert war (einziges Signal bei $-208,9$ ppm). Daraus folgt, dass die Atome N(3), C(4) und C(5) aus dem Azirin stammen⁷⁾, C(2) und N(1) dagegen aus **19**. Ein plausibler Reaktionsmechanismus ist in *Schema 8* vorgeschlagen: Das in üblicher Weise gebildete Zwitterion **l** geht in Analogie zu den Reaktionen des Isoxazolidin-3-ons **6** (*Schema 1*), des Saccharins (**10**, *Schema 4*) und des Phthalimids (**12**, *Schema 5*)⁸⁾ eine Ringerweiterung zu **m** ein, welches sich durch einen transanularen Ringschluss zu **n** umlagert, wiederum in Analogie zur Reaktion mit Phthalimid (**12**, *Schema 5*). Im Gegensatz zum stabilen Hydroxy-azatricycclus **14** tritt jedoch im Orthoamid-artigen Zwischenprodukt **n** eine Ringöffnung zu **20** unter Ausbildung einer cyclischen Harnstoff- und einer OH-Gruppe ein. Ein ähnlicher Mechanismus *via* Ringerweiterung, transanularen Ringschluss und erneute Ringöffnung ist in [20] für die Umlagerung des bei der Umsetzung von **1** mit monosubstituierten Parabansäuren primär gebildeten Hydroxy-azacyclus in ein 5-(Dimethylamino)-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-3-oxamoyl-2*H*-imidazol-2-on postuliert worden.

4. Diskussion. – Durch die in *Kap. 3* beschriebenen Ergebnisse der Umsetzungen von Saccharin (**10**), Phthalimid (**12**) und 5,5-Dimethyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion (**19**) mit **1*** wird eindeutig bewiesen, dass diese Reaktionen unter Spaltung der N(1),C(3)-Doppelbindung des Azirins verlaufen, d. h. dass die Azirin-Atome als $[\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ -Fragment in den neuen Heterocyclus eingebaut werden. Von besonderem Interesse ist dieser Befund für die neuartige Reaktion von **19** und **1***, da erst durch Einsatz des markierten Eduktes erkannt wurde, dass die Seitenkette in **20** nicht mehr am ursprünglichen Oxazolidin-N-Atom haftet (s. *Schema 8*). Mit dieser Reaktion ist auch die Reihe der Ringerweiterungen mit Aminoazirinen (vgl. [4] [8] [20–22]) um ein weiteres Beispiel vermehrt worden. Allerdings wird diese durch die anschliessende Ringverengung kaschiert (s. auch [9]).

Eines Kommentars bedarf noch die Bildung des zwitterionischen Zwischenproduktes **l**, das *via* das primäre Addukt **a'** (*Schema 9*) entsteht. Von den zwei alternativen nucleophilen Angriffen des Aziridin-N-Atoms an benachbarten (C=O)-Gruppen ($\rightarrow$ **o** oder **l**) tritt offensichtlich nur derjenige an der elektrophileren Lactam-Gruppe C(4)=O⁹⁾ ein.

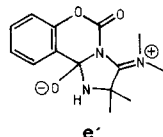
Besonders komplex verläuft die Umsetzung von 2*H*-1,3-Benzoxazin-2,4(3*H*)-dion (**16**) mit **1** (*Schemata 6* und *7*). Aufgrund der Ergebnisse der Umsetzung mit **1*** ist klar, dass **18*** ebenfalls *via* N(1),C(3)-Spaltung des Azirins gebildet wird. Dagegen muss bei

⁷⁾ Dass nicht die in der Seitenkette vorhandene $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe aus dem Azirin stammt, ist durch Versuche mit anders substituierten 1,3-Oxazolidin-2,4-dionen gezeigt worden (vgl. Fussnote 5).

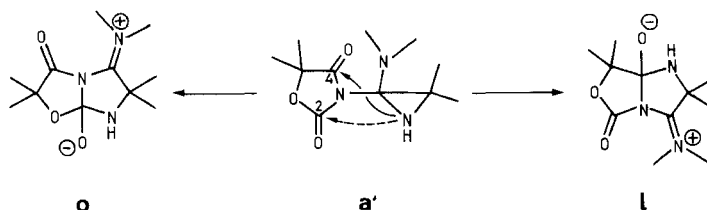
⁸⁾ Weitere Ringerweiterungen mit Aminoazirinen sind in [21] und [22] beschrieben.

⁹⁾ Vergleichbare Beobachtungen wurden bei Umsetzungen von **1** mit unsymmetrischen Phthalimid-Analoga gemacht [23]. Im Widerspruch mit *Schema 9* steht der in *Schema 7* skizzierte Reaktionsverlauf für die Umsetzung von **1** mit **16**, bei welcher das Zwischenprodukt **e** *via* nucleophilen Angriff an der Urethan-CO-Gruppe entsteht. Allerdings liefert die basenkatalysierte Hydrolyse von **16** unter CO_2 -Abspaltung Salicylamid [11], und mit sekundären Aminen reagiert **16** ebenfalls unter nucleophilem Angriff an C(2) zum entsprechenden *N*-Acylharnstoff [24].

Der in *Schema 7* formulierte Reaktionsverlauf *via* **e** zu **17** und **18** könnte aber auch über eine reversible Bildung des zu **e** isomeren Zwitterions **e'** erklärt werden, wobei nur **e** *via* die *retro-Diels-Alder*-Reaktion reagiert.

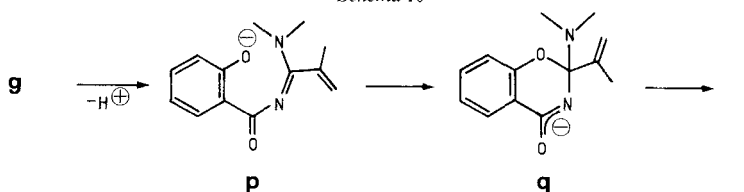


Schema 9



der Bildung von **17***, an der zwei weitere Moleküle **1*** beteiligt sind, gemäss dem in *Schema 7* formulierten Reaktionsweg zweimal eine Spaltung der N(1),C(2)-Einfachbindung von **1*** eintreten. Als Alternative zu den Schritten **g** → **h** → **i** kommt der in *Schema 10* skizzierte Reaktionsmechanismus in Betracht: Eine unter Deprotonierung verlaufende Ringöffnung von **g** führt zu **p**¹⁰⁾. Analoge Azirinreaktionen zu Acrylamidinen sind z. B. bei Umsetzungen mit Halogenaromaten, Halogenchinonen [25] [26], Acyl-chloriden [27] [28] und mit starken Protonensäuren (HClO₄, RSO₃H, etc.) [6] [29] [30] beobachtet worden. Der Ringschluss **p** → **q** entspricht formal einer intramolekularen *Michael*-Addition des Phenolats an das Acylamidin-System.

Schema 10



Abschliessend kann gesagt werden, dass der Einsatz von ¹⁵N-markierten 3-Amino-2H-azirinen vom Typ **1***, in Kombination mit der ¹⁵N-NMR-Spektroskopie, für die Aufklärung der Mechanismen der vielfältigen Reaktionen mit NH-aciden Heterocyclen unentbehrlich ist.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes, insbesondere Herrn *H. Frohofer* für IR-Spektren und Elementaranalysen, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren und den Herren Dr. *R. W. Kunz* und *M. Hofer* für ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren. Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und von der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, unterstützt. *S.M.A.* dankt der *Prof. Hans-E.-Schmid-Stiftung* und dem *Anna-Feddersen-Wagner-Fonds* für Stipendien.

¹⁰⁾ Ein mögliches Argument für diesen Reaktionsverlauf bietet die geringe Nucleophilie des O-Atoms im 2-Acylphenolat **g**. Wie schon früher diskutiert [1] [25], tritt bei Iminio-aziridin in Abwesenheit von guten Nucleophilen eine Ringöffnung zu einem Azaallyl-kation bzw. zu Acrylamidinen ein.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [31] [32]. ^{15}N -NMR-Spektren: bei 40,6 MHz auf Bruker AM-400 in CDCl_3 oder $(\text{D}_6)\text{DMSO}$. Zur Identifikation von NH wurde die Polarisationstransfer-Methode INEPT [33] benutzt. Dann wurde $\text{Cr}(\text{acac})_3$ zugesetzt (ca. 30 mg/ml), um die Resonanz aller N-Atome zu messen. Als Standard diente eine Kapillare mit CH_3NO_2 ($\delta = 0,0$ ppm), dessen Resonanzfrequenz im betreffenden Lösungsmittel auch für die $\text{Cr}(\text{acac})_3$ -haltigen Lösungen verwendet wurde.

1. 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl(1- ^{15}N)-2H-azirin (**1***). In Analogie zu [6] [7] wurden 4,0 g (0,030 mol) 1-Chlor-N,N,2-trimethyl-1-propenylamin (**9**) in 30 ml abs. Et_2O zu einer Suspension von 3,0 g (0,045 mol) Natrium(1- ^{15}N)azid (99% ^{15}N ; Stohler Isotope Chemicals) in 20 ml abs. Et_2O getropft und bei RT. gerührt, bis die N_2 -Entwicklung beendet war. Nach 2 d wurde wie üblich aufgearbeitet und **1*** i. V. destilliert: 2,3 g (68%). IR (CHCl_3): 2980m, 2950m, 1770s (br.), 1450w, 1430m, 1408w, 1372w, 1324w, 1111m, 995w. ^{13}C -NMR (CDCl_3): 167,71, 167,70 (s, d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 6,0$, C(3)); 39,65, 39,64 (s, d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 9,2$, C(2)); 39,2, 35,5 (2 br. q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 24,9 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ^{15}N -NMR (CDCl_3): -180,5 (N(1)). MS: 113 (8, M^+), 112 (16), 111 (9), 98 (100), 97 (99), 72 (22), 71 (60), 70 (18), 69 (14), 58 (22), 57 (66), 56 (72), 55 (12), 44 (52), 43 (19), 42 (50), 41 (62), 40 (10).

Daten des nicht markierten **1**: ^{13}C -NMR (CDCl_3): 167,8 (s, C(3)); 39,6 (s, C(2)); 39,0, 35,6 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 24,9 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ^{15}N -NMR (CDCl_3 , $\text{Cr}(\text{acac})_3$): -179,7 (s, N(1)); -326,4 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$). MS: 112 (6, M^+), 111 (17), 97 (100), 71 (28), 69 (18), 68 (19), 57 (22), 56 (61), 55 (12), 44 (62), 43 (16), 42 (77), 41 (81), 40 (26).

2. 3-(Dimethylamino)-5,6-dihydro-4,4-dimethyl-6-oxo[5- ^{15}N]-4H-1,2,5-benzothiadiazocin-1,1-dioxid (**11***). Analog zu [8] wurden 183 mg (1 mmol) Saccharin (= 2,3-Dihydro-3-oxo-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid; **10**) in 1,5 ml abs. DMF bei 0° mit 120 mg (1,1 mmol) **1***¹¹⁾ versetzt. Nach 15 min wurde Et_2O zugegeben, kristalliner Niederschlag abfiltriert und die Mutterlauge eingeeengt. Die im Kühlschrank ausgefallenen Kristalle wurden erneut abfiltriert. Umkristallisation aus Aceton lieferte 171 mg (58%) **11***. ^{15}N -NMR ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): -239,6 (d, $^1J(\text{N}, \text{H}) = 89$, N(5)).

Daten des nicht markierten **11** [8]: ^{13}C -NMR (CDCl_3): 173,3 (s, C(3), C(6)); 144,0, 134,1 (2s, C(10a), C(6a)); 131,7, 131,5, 127,7, 127,1 (4d, 4 arom. CH); 61,8 (s, C(4)); ca. 42 (br., $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 31,0, 25,9 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ^{13}C -NMR ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$, 80°): 173,2 171,2 (2s, C(3), C(6)); 143,8, 134,2 (2s, C(10a), C(6a)); 131,1, 130,6, 126,6 (3d, 4 arom. CH); 60,5 (s, C(4)); 42,3 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 27,3 (br., $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ^{15}N -NMR ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$, $\text{Cr}(\text{acac})_3$): -189,5 (s, N(2)); -239,6 (d, N(5)); -249,3 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$).

3. 2-(Dimethylamino)-3,9b-dihydro-9b-hydroxy-3,3-dimethyl[4- ^{15}N]-5H-imidazof[2,1-a]isoindol-5-on (**14***). Analog zu [8] [9] wurden 147 mg (1 mmol) Phthalimid (**12**) in 2 ml abs. DMF mit 224 mg (2 mmol) **1***¹¹⁾ versetzt und 2 d bei RT. unter N_2 gerührt. Die im Eisbad ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und i.HV. getrocknet: 181 mg (70%) **14***. IR (KBr): 3250m (br.), 3045w, 3015w, 2990w, 2985w, 2935w, 1680s, 1668s (br.), 1600s, 1492m, 1446m, 1420m, 1401m, 1383m, 1371m, 1340m (br.), 1275m, 1228m, 1190w, 1160w, 1137m, 1120m, 1094s, 1055m, 1038s, 1015m, 1005m, 938w, 890w, 869w, 790m, 748w, 710m. ^{13}C -NMR ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 171,6 (s, C(2)); 167,9 (s, C(5)); 148,1 (s, C(5a)); 132,3 (s, C(9a)); 132,6, 129,0, 122,6, 122,5 (4d, arom. CH); 109,27, 109,26 (s, d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 7$, C(9b)); 64,10, 64,08 (s, d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 8$, C(3)); 39,0 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 27,3, 21,1 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ^{15}N -NMR ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): -219,3 (s, N(4)).

Daten des nicht markierten **14** [8]: ^1H -NMR ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 7,7–7,4 (m, 4 arom. H); 6,48 (s, OH); 2,98 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,74, 1,71 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ^{13}C -NMR ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$, $\text{Cr}(\text{acac})_3$): 171,3, 167,7 (2s, C(2), C(5)); 147,9 (s, C(5a)); 132,5 (s, C(9a)); 132,0, 128,9, 122,4, 122,3 (4d, 4 arom. CH); 109,0 (s, C(9b)); 63,9 (s, C(3)); 40,8, 38,3 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 27,1, 21,0 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ^{15}N -NMR ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$, $\text{Cr}(\text{acac})_3$): -152,8 (s, N(1)); -219,3 (s, N(4)); -314,0 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$).

4. 2-[5'-(Dimethylamino)-4'-4'-dimethyl[3'- ^{15}N]-4'-H-imidazol-2'-yl]benzoesäure-methylester (**15***). Analog zu [8] wurden 105 mg (0,40 mmol) **14*** in ca. 3 ml abs. MeOH 2 d bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und mittels präp. DC (Alox, AcOEt/ CH_3CN 1:1) aufgetrennt: 46 mg (42%) **15*** als farbloses Öl. IR (CHCl_3): 3005w, 2985w, 2950w, 1726m, 1592s, 1432w, 1424w, 1407w, 1328s, 1295m, 1268m, 1135m, 1120m, 1072w, 949w, 910s. ^{13}C -NMR (CDCl_3): 188,6 (s, COOCH_3); 170,46, 170,45 (s, d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 5$, C(2')); 169,3 (s, C(5')); 133,6, 132,5 (2s, 2 arom. C); 130,4, 129,23, 129,20, 128,4 (4d, 4 arom. CH); 74,18, 74,17 (s, d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 5$, C(4')); 51,9 (q, CH_3O); 39,5 (br., $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 22,7 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ^{15}N -NMR (CDCl_3): -105,7 (s, N(1)).

Daten des nicht markierten **15** [8]: ^{15}N -NMR (CDCl_3 , $\text{Cr}(\text{acac})_3$): -104,6 (s, N(3)); -150,7 (s, N(1)); -298,2 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$).

¹¹⁾ Ab Exper. 2 bedeutet **1***: **1*** aus Exper. I/1 1:1, Markierungsgrad 25%.

5. 2-(Dimethylamino)-3,10a-dihydro-10a-isopropenyl-3,3-dimethyl[1,4-¹⁵N₂]-5H-benz[e]imidazo[2,1-b]/[1,3]oxazin-5-on (**17***) und 5-(Dimethylamino)-3,4-dihydro-4,4-dimethyl[3-¹⁵N]-2H-imidazol-2-on (**18***). Ein Gemisch von 163 mg (1 mmol) 2H-1,3-Benzoxazin-2,4(3H)-dion (**16**) und 224 mg (2 mmol) **1**¹¹) wurde 20 min bei RT. stehen gelassen, dann mit 4 ml CH₃CN versetzt und 75 h unter Rückfluss erhitzt (vgl. [10]). Nach dem Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand mit Hexan/Et₂O 1:1 und Et₂O/MeOH 2:1 chromatographiert (präp. DC, SiO₂). Die Produkte wurden umkristallisiert: 107 mg (69%) **18*** (aus AcOEt/EtOH) und 41 mg (14%) **17*** (aus CH₂Cl₂/Hexan).

17*: IR (CHCl₃): 1660s, 1602s, 1582m, 1490w, 1469s, 1390s, 1380s, 1368s, 1280m, 1245m, 1161m, 1119m, 1030m, 1002m, 970w, 915w. ¹⁵N-NMR (CDCl₃): -164,1 (s, N(1)); -239,1 (s, N(4)).

18*: IR (KBr): 3160m, 3125m, 3060m, 2960w, 2930w, 1698s, 1595s, 1480m, 1460m, 1428w, 1410m, 1310s, 1205m, 905m, 798w. ¹⁵N-NMR ((D₆)DMSO): -262,7 (d, N(3)). MS: 156 (12, M⁺), 155 (54), 154 (85), 141 (11), 140 (25), 126 (11), 113 (11), 111 (11), 99 (47), 98 (16), 97 (11), 83 (23), 71 (100), 70 (97), 69 (21), 57 (10), 56 (16), 44 (38), 43 (20), 42 (68), 41 (23).

Daten des nicht markierten **18** [10]: ¹⁵N-NMR ((D₆)DMSO, Cr(acac)₃): -161,7 (s, N(1)); -262,6 (d, N(3)); -296,1 (s, (CH₃)₂N).

6. 5-(Dimethylamino)-3,4-dihydro-3-(2'-hydroxy-2'-methylpropionyl)-4,4-dimethyl[3-¹⁵N]-2H-imidazol-2-on (**20***). Eine Lsg. von 129 mg (1 mmol) 5,5-Dimethyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion (**19**) in 4 ml CH₃CN wurde mit 112 mg (1 mmol) **1**¹¹) versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 5 d bei RT. gerührt. Danach wurde eingedampft und der Rückstand aus CH₂Cl₂ umkristallisiert: 201 mg (83%) **20***; farblose Kristalle; Schmp. 157–158°. IR (KBr): 3335m (br.), 3000w, 2980w, 2945w, 1742m, 1696s, 1682s, 1603s (br.), 1468m, 1433m, 1420m, 1400m, 1378m, 1333m, 1303s, 1285s, 1265s, 1195s, 1180m, 1120m, 1102m, 983w, 940w, 900m, 833m, 789m, 752w, 731w, 706w, 673m. ¹H-NMR (CDCl₃): 6,95 (br. s, OH); 3,32 (s, (CH₃)₂N); 1,85, 1,50 (2s, 2 (CH₃)₂C). ¹³C-NMR (CDCl₃): 182,0 (s, C(1')); 175,4, 163,9 (2s, C(5), C(2)); 74,92, 74,91 (d, s, ¹J(C, N) = 5,2, C(4)); 66,9 (s, C(2')); 40,6, 38,9 (2q, (CH₃)₂N); 26,5, 21,6 (2q, 2 (CH₃)₂C). ¹⁵N-NMR (CDCl₃): -208,9 (s, N(3)). MS: M⁺ nicht sichtbar, 227 (1), 226 (2), 183 (22), 182 (13), 156 (44), 155 (92), 154 (15), 141 (25), 140 (52), 99 (86), 84 (13), 83 (22), 72 (15), 71 (77), 70 (40), 69 (17), 59 (18), 58 (20), 57 (25), 56 (14), 44 (38), 43 (100), 42 (49), 41 (39). Anal. ber. für C₁₁H₁₉N₃O₃ (25% mono-¹⁵N; 241,54): C 54,69, H 7,93, N 17,50; gef.: C 54,40, H 7,72, N 18,00.

Die analoge Umsetzung von **19** mit **1** ergab 200 mg (83%) **20**; Schmp. 157–158°. ¹³C-NMR (CDCl₃): 181,9 (s, C(1')); 175,3, 163,9 (2s, C(5), C(2)); 74,9 (s, C(4)); 66,9 (s, C(2')); 40,6, 38,9 (2q, (CH₃)₂N); 26,5, 21,5 (2q, 2 (CH₃)₂C). ¹⁵N-NMR (CDCl₃, Cr(acac)₃): -169,3 (s, N(1)); -208,9 (s, N(3)); -286,9 (s, (CH₃)₂N). MS: 226 (2), 183 (11), 182 (15), 156 (23), 155 (100, C₇H₁₃N₃O), 154 (9), 141 (11), 140 (74), 99 (88), 98 (14), 84 (25), 83 (30), 72 (24), 71 (75), 70 (55), 69 (28), 68 (12), 59 (33), 58 (15), 57 (19), 56 (27), 44 (40), 43 (80), 42 (74), 41 (53). Anal. ber. für C₁₁H₁₉N₃O₃ (241,30): C 54,75, H 7,94, N 17,42; gef.: C 54,70, H 8,07, N 17,18.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Heimgartner, *Chimia* **1979**, *33*, 111; *Isr. J. Chem.* **1981**, *21*, 151; *Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig, Math.-Naturwiss. R.* **1983**, *32*, 365.
- [2] R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Chimia* **1985**, *39*, 354.
- [3] S. M. Ametamey, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, J. P. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2013.
- [4] B. Hostettler, J. P. Obrecht, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 298.
- [5] W. von Philipsborn, R. Müller, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 381.
- [6] M. Rens, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3765.
- [7] P. Wipf, Dissertation, Universität Zürich, 1987; P. Wipf, Ch. Jenny, H. Heimgartner, in Vorbereitung.
- [8] S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2476.
- [9] M. Schläpfer-Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, G. Germain, H. Heimgartner, *Chimia* **1988**, *42*, 25.
- [10] B. P. Chandrasekhar, J. H. Bieri, H. Heimgartner, G. Germain, J.-P. Declercq, *Heterocycles* **1982**, *19*, 2079.
- [11] F. Effenberger, R. Niess, M. Schick, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1926.
- [12] L. Lukáč, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1657; J. Lukáč, H. Heimgartner, *ibid.* **1979**, *62*, 1236.

- [13] G. Mukherjee-Müller, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1429.
- [14] E. Schaumann, S. Grabley, M. Henriët, L. Ghosez, R. Touillaux, J. P. Declercq, G. Germain, M. van Meerssche, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2951.
- [15] E. Schaumann, S. Grabley, F.-F. Grabley, E. Kausch, G. Adiwidjaja, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 277.
- [16] E. Schaumann, S. Grabley, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 290.
- [17] E. Schaumann, H. Mrotzek, *Tetrahedron* **1979**, 35, 1965.
- [18] S. Chaloupka, H. Heimgartner, *Chimia* **1978**, 32, 468; *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 86.
- [19] S. M. Ametamey, H. Heimgartner, in Vorbereitung.
- [20] M. Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1456.
- [21] B. Scholl, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3050.
- [22] M. Schläpfer-Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Heterocycles* **1984**, 22, 1667.
- [23] J. P. Obrecht, P. Schönholzer, Ch. Jenny, R. Prewo, H. Heimgartner, in Vorbereitung.
- [24] G. Wagner, S. Leistner, *Pharmazie* **1973**, 28, 633.
- [25] H. Heimgartner, '3-Amino-2H-azirine, neue Synthone für heterocyclische Verbindungen', Habilitationsschrift, Universität Zürich, 1979.
- [26] B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [27] U. Widmer, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 815.
- [28] E. Schaumann, E. Kausch, W. Walter, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 2500.
- [29] P. Hoet, Dissertation, Université Catholique de Louvain, 1975.
- [30] B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 1191.
- [31] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 262.
- [32] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1153.
- [33] G. A. Morris, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 760.