

162. Ring-Transformationen bei der Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin mit 1-substituierten Imidazolidin-2,4,5-trionen¹⁾

von Marlise Schläpfer-Dähler²⁾ und Heinz Heimgartner*

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

Herrn Professor Dr. Max Viscontini zum 80. Geburtstag gewidmet

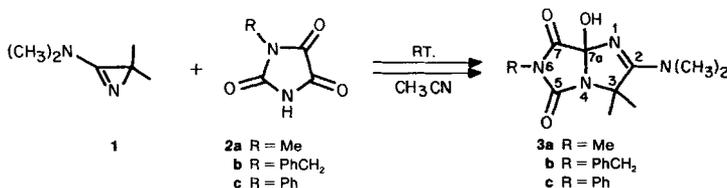
(28. VI. 93)

Ring-Transformations in the Reaction of 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirines with 1-Substituted Imidazolidine-2,4,5-triones

Reaction of 1-substituted imidazolidine-2,4,5-triones (= *N*-substituted parabanic acids; **2**) and 3-(dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirine (**1**) in *i*-PrOH or MeCN at room temperature yields 5,6,7,7a-tetrahydro-3*H*-imidazo[3,4-*a*]imidazole-5,7-diones **3** (Scheme 1). By ¹⁵N-NMR studies, using (3-¹⁵N)-**2a**, it has been shown that only N(1) in (¹⁵N)-**3a** is labelled and, hence, N(4) stems from **1**, e.g. the azirine reacts *via* cleavage of the N(1)=C(3) bond. In MeCN at room temperature, the azacyclols **3** rearrange slowly to give monocyclic 2*H*,5*H*-imidazol-2-ones **4** (Scheme 3); the ¹⁵N-label in (¹⁵N)-**4a** is in position 1. Both reactions proceed *via* deep-seated skeletal rearrangements, most probably *via* ring-expansion/ring-contraction processes.

1. Einleitung. – Im Rahmen unserer Untersuchung der Reaktion von 3-Amino-2*H*-azirinen mit NH-aciden Verbindungen (vgl. [2]) haben wir vor längerer Zeit über erste Ergebnisse der Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) mit 1-Methylimidazolidin-2,4,5-trion (*N*-Methylparabansäure, **2a**) berichtet. Mittels einer Röntgen-Kristallstrukturbestimmung wurde für das bei Raumtemperatur gebildete (1:1)-Addukt die Struktur des 2-(Dimethylamino)-7*a*-hydroxy-3,3,6-trimethyl-5,6,7,7*a*-tetrahydro-3*H*-imidazo[3,4-*a*]imidazol-5,7-dions (**3a**, Scheme 1), eines sogenannten Azacyclols, festgelegt. Für die Bildung von **3a** wurden verschiedene Reaktionsmechanismen diskutiert, die sich insbesondere darin unterscheiden, wie die Ring-Öffnung von **1** erfolgt, d. h. ob sie unter Spaltung der (C=N)- oder der (C–N)-Bindung eintritt (vgl. [1]).

Schema 1



¹⁾ Vorläufige Mitteilung: S. [1].

²⁾ Teil der Dissertation von M.S.-D., Universität Zürich, 1990.

In der vorliegenden Arbeit werden weitere Beispiele dieser Reaktion und Experimente zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus beschrieben sowie der vollständige experimentelle Teil wiedergegeben.

2. Resultate. – Die Umsetzung einer Suspension von 1-Methylparabansäure (**2a**) und **1** in *i*-PrOH bei Raumtemperatur liefert in 99% Ausbeute das farblose, kristalline (1:1)-Addukt **3a**. Das gleiche Produkt wird bei der Reaktion in MeCN erhalten, wobei aber **3a** mit einem Lösungsmittel-Molekül zusammen kristallisiert (Elementaranalyse, ¹H-NMR, Röntgen-Kristallstrukturbestimmung [1]). Die entsprechenden 6-Benzyl- bzw. 6-Phenyl-azacyclole **3b** und **3c** (Schema 1) entstehen bei der Umsetzung von **1** mit 1-Benzyl- bzw. 1-Phenylparabansäure in Ausbeuten von 97 bzw. ca. 85%.

Um zu entscheiden, welche C,N-Bindung von **1** während der Reaktion gespalten wird, wurde **1** mit der in Stellung 3 ¹⁵N-markierten 1-Methylparabansäure (¹⁵N)-**2a**) umgesetzt. Letztere wurde aus 1-Methyl(3-¹⁵N)harnstoff, aus Methyl-isocyanat und ¹⁵NH₃ hergestellt, mit Oxalyl-chlorid synthetisiert (vgl. [3]). Der ¹⁵N-Gehalt betrug laut MS mehr als 99%. Für die Umsetzung mit **1** wurde (¹⁵N)-**2a** und nicht markiertes **2a** im Verhältnis 1:3 gemischt (Markierungsgrad ca. 25%). Im ¹⁵N-Spektrum (CDCl₃) absorbiert HN(3) als sehr intensives Dublett und MeN(1) als Quartett mit geringer Intensität (s. Tab.).

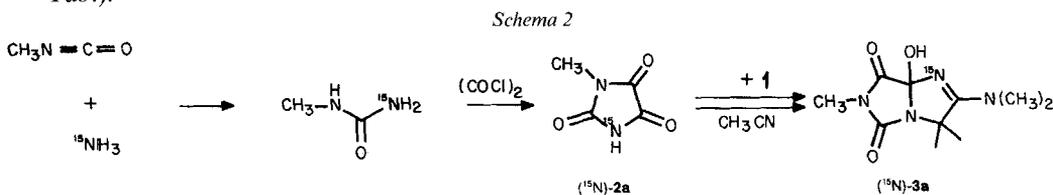


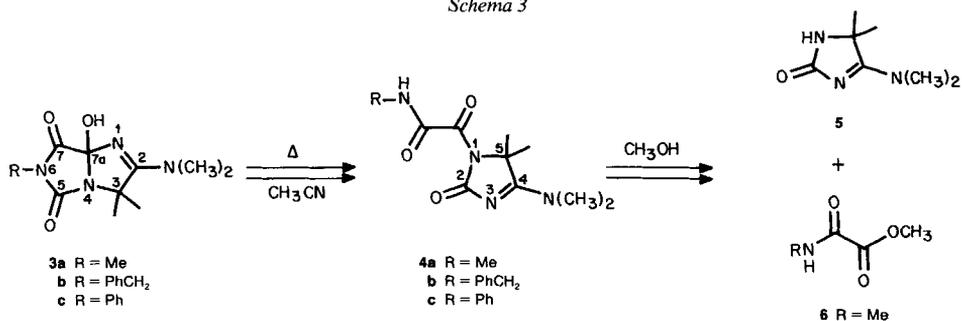
Tabelle. ¹⁵N-NMR-Daten (20,3 MHz, ((D₆)DMSO) der Verbindungen (¹⁵N)-**2a**, (¹⁵N)-**3a** und (¹⁵N)-**4a** (chemische Verschiebungen in ppm bezogen auf Nitromethan)

¹⁵ N)- 2a	CH ₃ N(1)	HN(3)		
	-241,0 (<i>q</i> , ² <i>J</i> (N,H) = 1,5)	-237,0 (<i>d</i> , ¹ <i>J</i> (N,H) = 95,3)		
¹⁵ N)- 3a	CH ₃ N(6)	N(1)	N(4)	(CH ₃) ₂ N
	-238,6 (<i>q</i> , ² <i>J</i> (N,H) = 1,5)	-160,6 (<i>s</i>)	-245,6 (<i>br.</i>)	-310,7 (<i>br.</i>)
¹⁵ N)- 4a	CH ₃ NH	N(3)	N(1)	(CH ₃) ₂ N
	-280,3 (<i>dq</i> , ¹ <i>J</i> (N,H) = 95,0, ² <i>J</i> (N,H) = 1,5)	-171,2 (<i>s</i>)	-221,8 (<i>sept.</i> , ³ <i>J</i> (N,H) = 3,2)	-282,2 (<i>br.</i>)

Die Umsetzung von (¹⁵N)-**2a** mit **1** in MeCN bei Raumtemperatur lieferte das Azacyclole (¹⁵N)-**3a**, das die Markierung ausschliesslich an N(1) aufweist (¹⁵N-NMR). Daraus folgt, dass N(4) aus dem Azirin **1** stammt und dieses somit unter Spaltung der (N(1)=C(3))-Bindung reagiert hat.

Die Verbindungen **3a–c** lagern sich in MeCN schon bei Raumtemperatur langsam in die entsprechenden 4-(Dimethylamino)-5,5-dimethyl-2*H*,5*H*-imidazol-2-one **4** mit einer

Schema 3



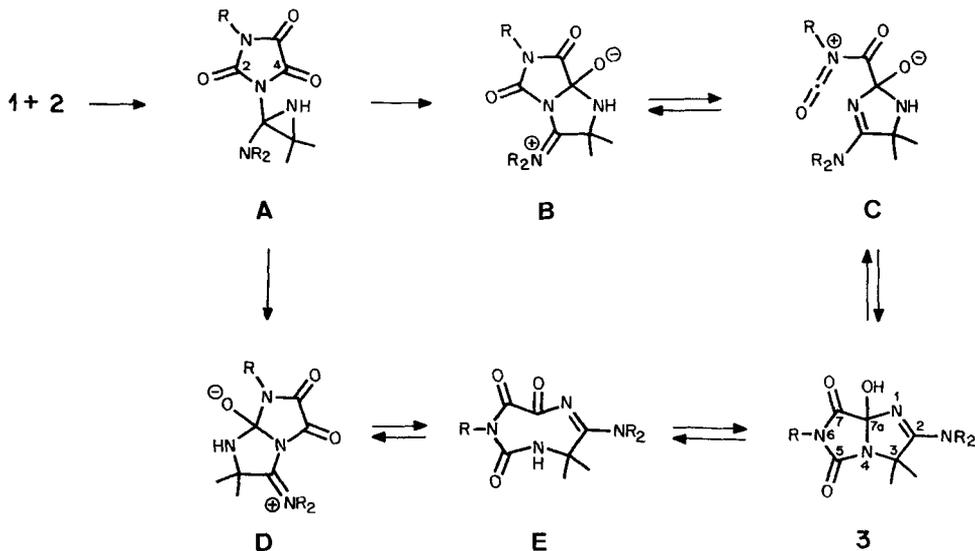
N-substituierten Oxamoyl-Gruppe an N(1) um (Scheme 3). Dabei verläuft die Reaktion des Me-Derivates **3a** am langsamsten, diejenige des Ph-Derivates am schnellsten; die Halbwertszeiten in CD₃CN betragen *ca.* 24 h bei 80° für **3a**, 8 h bei 70° für **3b** und 0,5 h bei 30° für **3c**. Für präparative Zwecke ist die Umsetzung von **3** in siedendem MeCN geeignet (die Ausbeute von **4a** aus **3a** beträgt nach 4 d 90%). Die gleichen Produkte werden erwartungsgemäss direkt aus **1** und **2** erhalten, wenn die Reaktion bei höherer Temperatur ausgeführt wird. Optimale Ausbeuten sind im Falle von **2a** und **2b** in MeCN erhalten worden, wenn nach einigen h bei Raumtemperatur 3 d bzw. 1 d unter Rückfluss erhitzt wurde, während die Umsetzung von **2c** zu **4c** in *i*-PrOH bei Raumtemperatur nach 2 d beendet war (> 84% Ausbeute). Mittels ¹H-NMR ist gezeigt worden, dass in CD₃CN bei *ca.* 20° bereits nach 1 h mehr als 80% **4c** vorlag.

In methanolischer Lösung sind die Verbindungen **4** nicht stabil. So reagiert z. B. **4a** in MeOH schon bei Raumtemperatur zu 4-(Dimethylamino)-5,5-dimethyl-2*H*,5*H*-imidazol-2-on (**5**) [4] und *N*-Methyloxamsäure-methylester (**6a**) [5] (Scheme 3). Nach 2 d wurden die Produkte, die durch direkten Vergleich mit den auf unabhängigem Wege synthetisierten Verbindungen identifiziert wurden, in 79 bzw. 53% Ausbeute isoliert.

3. Diskussion. – Die Umsetzung von **1** mit (¹⁵N)-**2a** zeigt, dass die Bildung von **3a** unter Spaltung der (C=N)-Bindung von **1** verläuft, wie dies für Umsetzungen mit NH-aciden Heterocyclen, aber auch mit OH- und SH-aciden Verbindungen, üblich ist (vgl. [2] [6] [7] und dort zit. Lit.). Mit diesem Befund sind die zwei in Scheme 4 formulierten Reaktionsmechanismen vereinbar, die beide über das Aziridin **A** als Zwischenstufe führen. Dieses kann *via* zwei alternative Ring-Erweiterungen die bicyclischen Zwitterionen **B** bzw. **D** bilden, wobei der zu **B** führende nucleophile Angriff günstiger erscheint, da es sich bei C(4)=O um die elektrophilere (C=O)-Gruppe handelt³⁾. Die Ring-Öffnung **B** → **C** entspricht derjenigen bei Umsetzungen von **1** mit Heterocyclen, die das Strukturelement –NH–CO–NH–CO– enthalten (s. [6] und dort zit. Lit.), wie z. B. Parabansäure (Imidazolidin-2,4,5-trion) [8]. Nicht erklärbar ist jedoch, warum **C** nicht analog zur Parabansäure unter Bildung des spirocyclischen Urethans gefolgt von Decarboxylierung (s. [8])

³⁾ Diese Aussage stützt sich auf das ¹³C-NMR-Spektrum von (¹⁵N)-**2a**, das eine Zuordnung der (C=O)-Gruppen ermöglicht (s. *Exper. Teil*). Die Signale bei 159,1 und 154,8 ppm weisen eine ¹J(C,N)-Kopplung von 12,4 bzw. 18,3 Hz auf, dasjenige bei 158,4 ppm eine ²J(C,N)-Kopplung von 8,0 Hz. Da C(4)=O und C(5)=O ähnliche chemische Verschiebungen aufweisen sollten, ist die Absorption bei 159,1 ppm C(4)=O und diejenige bei 158,4 ppm C(5)=O zuzuordnen; C(2)=O erscheint bei 154,8 ppm.

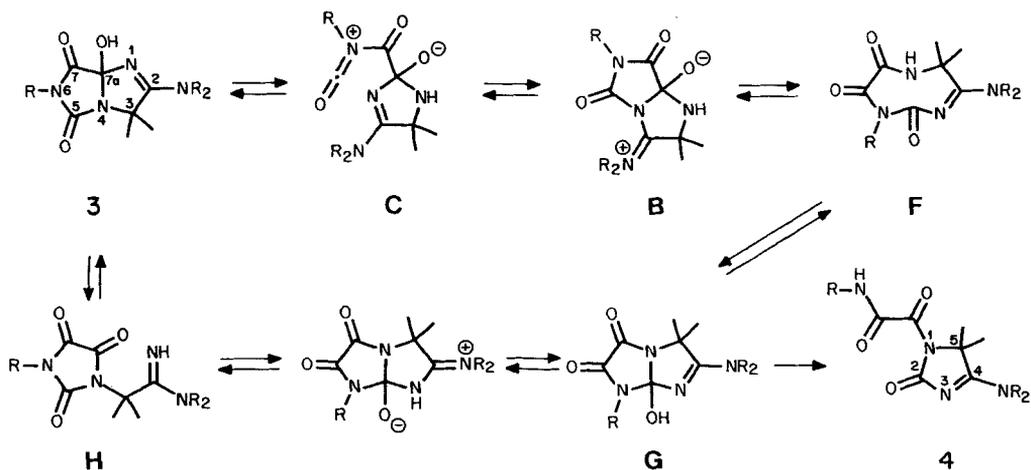
Schema 4



weiter reagiert. Gegen den zweiten Reaktionsweg *via D* und *E* spricht einzig, dass der nucleophile Angriff des Aziridin-N-Atoms in **A** an der etwas weniger elektrophilen (C(2)=O)-Gruppe erfolgt. Unter der Annahme, dass es sich bei den Ring-Erweiterungen $A \rightleftharpoons B$ und $A \rightleftharpoons D$ um Gleichgewichtsreaktionen handelt, fällt dieses Argument jedoch weg, so dass wir den Mechanismus *via A* \rightarrow **D** \rightarrow **E**, d. h. über eine Ring-Erweiterung zum achtgliedrigen Heterocyclus und anschließende transannulare Ring-Kontraktion, bevorzugen.

Auch für die Umwandlung **3** \rightarrow **4** sind zwei alternative Reaktionswege möglich (Schema 5). Dabei führt der eine Weg über die bereits in Schema 4 diskutierten Zwischen-

Schema 5



stufen **C** und **B**. Ring-Erweiterung unter Spaltung der zentralen (C–N)-Bindung von **B** liefert den achtlgliedrigen Heterocyclus **F**, der über einen transannularen Ring-Schluss zu **G** und erneute Ring-Öffnung zu **4** führt. Beim alternativen, kürzeren Reaktionsweg *via H* und **G** erfolgt der Ring-Schluss zu **G** durch den nucleophilen Angriff der Amidin-Gruppe in **H** an der weniger elektrophilen (C=O)-Gruppe. Schwerer wiegt jedoch, dass *via H* und **G** die beobachtete Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Substituenten **R** nicht erklärt werden kann, während die Ring-Öffnung von **3** zu **C** durch **R** sehr wohl beeinflusst werden sollte. Aus diesem Grunde nehmen wir an, dass die Umwandlung **3** → **4** über die Zwischenstufen **C** → **B** → **F** → **G** verläuft.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts, insbesondere Herrn *H. Frohofer* für Elementaranalysen und IR-Spektren, Herrn Dr. *R. Hollenstein* † für die Aufnahme der ^{13}C - und ^{15}N -NMR-Spektren, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren, sowie dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [9]. UV: *Perkin-Elmer 555*; in 99,5% EtOH; λ_{max} in nm ($\log \epsilon$), $\text{min} = \lambda_{\text{min}}$. IR: *Perkin-Elmer 297*; in KBr; Angaben in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: *Varian T-60* (60 MHz); δ in ppm relativ zu internem TMS (= 0 ppm), *J* in Hz. $^{13}\text{C-NMR}$: *Varian XL-100* (25,2 MHz); δ in ppm relativ zu internem TMS (= 0 ppm), Multiplizitäten aus 'off-resonance'-Spektren. $^{15}\text{N-NMR}$: *Varian XL-200* (20,3 MHz); δ in ppm relativ zu internem MeNO_2 (= 0 ppm), *J* in Hz aus INEPT-Spektren. MS: *Varian MAT-711* oder *MAT-112*; EI bei 70 eV; in *m/z* (rel. %).

1. *Herstellung der 1-substituierten Imidazolidin-2,4,5-trione 2a-c.* 1.1. *1-Benzylimidazolidin-2,4,5-trion (2b)* [3]. In 140 ml abs. Et_2O wurden 4,5 g (0,030 mol) Benzylharnstoff suspendiert und 3,9 g (0,031 mol) Oxalylchlorid zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, der Festkörper in einer Nutsche trockenge-saugt und aus MeOH/EtOH umkristallisiert. Eine erste Charge ergab 1,29 g (21%) analysenreines **2b** als farblose Kristalle. Schmp. 163–165°. UV: 208 (4,23). IR: 3210*m*, 1818*w*, 1797*s*, 1740*s*, 1443*s*, 1413*s*, 1358*s*, 1073*m*, 761*m*, 703*m*, 694*m*, 614*m*. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 7,37 (s, 5 arom. H); 4,77 (s, PhCH_2N). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 159,3, 158,8 (C(4), C(5)); 154,8 (C(2)); 136,0 (1 arom. C); 129,5, 129,1 (4 arom. CH); 128,8 (1 arom. CH); 43,0 (PhCH_2N). MS: 204 (63, M^+), 147 (21), 133 (98), 132 (19), 105 (15), 104 (21), 91 (100), 77 (16), 65 (24), 51 (17), 39 (13). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (204,19): C 58,82, H 3,95, N 13,72; gef.: C 58,89, H 4,12, N 13,53.

1.2. *1-Methylimidazolidin-2,4,5-trion (2a)* [3]. Die Herstellung erfolgte analog zu 1.1, jedoch wurde aus H_2O kristallisiert: farblose Kristalle. Schmp. 153,3–153,8°. UV: 215 (3,93), 254,5 (sh, 2,94). IR: 3220*m*, 1795*m*, 1745*s*, 1720*s*, 1460*m*, 1455*m*, 1397*w*, 1330*m*, 1126*m*, 1034*w*, 764*w*, 727*w*, 699*w*, 664*w*. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 3,10 (s, CH_3N). $^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 159,1, 158,4 (C(4), C(5)); 154,8 (C(2)); 24,3 (CH_3N). Anal. ber. für $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (128,09): C 37,51, H 3,15, N 21,87; gef.: C 37,58, H 3,35, N 21,61.

1.3. *1-Phenylimidazolidin-2,4,5-trion (2c)* [3]. Die Herstellung erfolgte analog zu 1.1, jedoch wurde aus MeOH/ H_2O kristallisiert: 2,5 g (42%) analysenreines **2c** als farblose Kristalle. Schmp. 212–215°. UV: 218 (4,19), 287 (sh, 3,01). IR: 3250*m*, 1800*m*, 1790*m*, 1737*s*, 1504*w*, 1425*m*, 1330*m*, 1200*m*, 760*m*, 750*w*, 709*m*, 686*m*. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 7,50 (s, 5 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 158,7, 157,3 (C(4), C(5)); 153,5 (C(2)); 130,8 (1 arom. C); 129,1, 126,7 (4 arom. CH); 128,6 (1 arom. CH). MS: 190 (42, M^+), 120 (8), 119 (100), 91 (33), 64 (15), 63 (6), 39 (5). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (190,16): C 56,85, H 3,18, N 14,73; gef.: C 57,06, H 3,30, N 14,65.

1.4. *1-Methyl(3- ^{15}N)imidazolidin-2,4,5-trion ((^{15}N)-2a).* 1.4.1. *Herstellung von 1-Methyl(3- ^{15}N)harnstoff.* In einem Bombenrohr wurden 2,6 g (45 mmol) Methylisocyanat in 50 ml trockenem Et_2O vorgelegt. Bei ca. -80° ($\text{MeOH}/\text{Trockeneis}$) wurde 1 l (45 mmol) $^{15}\text{NH}_3$ hinzukondensiert. Nach dem Abschmelzen des Bombenrohrs wurde das Gemisch langsam auf RT. erwärmt und 10 d bei RT. stehengelassen. Filtration der gebildeten Suspension ergab 3,13 (93%) 1-Methyl(3- ^{15}N)harnstoff. Schmp. 98–100°. Markierungsgrad > 99%. IR: 3410*s*, 3320*s*, 1650*s*, 1577*s*, 1420*m*, 1353*m*, 1170*m*, 780*w*, 655*m*, 608*m*. MS: 76 (4), 75 (78, M^+), 69 (1), 58 (11), 57 (2), 56 (3), 55 (2), 46 (2), 45 (28), 44 (7), 43 (3), 41 (2), 32 (14), 31 (70), 30 (100).

1.4.2. *Herstellung von (^{15}N)-2a.* Der 1-Methyl(3- ^{15}N)harnstoff (s. 1.4.1) wurde im Verhältnis 1:3 mit Methylharnstoff verdünnt. Die Synthese von (^{15}N)-**2a** erfolgte gemäss 1.1 bzw. 1.2. Nach Kristallisation aus H_2O wurden 5,0 g (66%) (^{15}N)-**2a** erhalten, die aus MeOH/EtOH umkristallisiert wurden. Markierungsgrad 26% (MS).

Farblose Kristalle. Schmp. 153–154°. IR: 3230 m , 1793 m , 1745 s , 1723 s , 1456 m , 1399 m , 1334 m , 1128 m , 1035 w , 765 m , 729 w , 698 m , 668 m . $^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{D}_6$)DMSO): 159,1 ($s + d$, $^1\text{J}(\text{C},\text{N}) = 12,4$ (C(4))); 158,4 ($s + d$, $^2\text{J}(\text{C},\text{N}) = 8,0$, C(5)); 154,8 ($s + d$, $^1\text{J}(\text{C},\text{N}) = 18,3$, C(2)); 24,3 (CH_3N). $^{15}\text{N-NMR}$ ($(\text{D}_6$)DMSO): –237,0 (d , $^1\text{J}(\text{N},\text{H}) = 95,3$, NH markiert); –241,0 (q , $^2\text{J}(\text{N},\text{H}) = 1,5$, CH_3N).

2. Umsetzung von **1** mit **2a–c** zu Cyclolen **3a–c**. 2.1. 6-Benzyl-2-(dimethylamino)-7a-hydroxy-3,3-dimethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-imidazo[3,4-a]imidazol-5,7-dion (**3b**). In 5 ml abs. MeCN wurden 204 mg (1 mmol) **2b** gelöst und mit 134 mg (1,2 mmol) **1** versetzt. Nach 10 min Rühren bei RT. wurde das Gemisch 24 h bei ca. –20° stehen gelassen. Anschliessend wurde das Lsgm. i. HV. abgedampft, mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ und Et_2O aufgeschlämmt und wieder eingedampft. Wiederholung bis zur Gewichtskonstanz ergab 307 mg (97%) **3b**. Schmp. 137,1–137,6°. IR: 3420 w (br.), 2990 w , 1780 w , 1725 s , 1590 s , 1425 m , 1409 s , 1340 m , 1305 m , 1235 w , 1198 w , 1157 m , 1115 m , 1012 w , 700 w , 632 w . IR (CHCl_3): 3560 w , 3000 w , 1785 w , 1723 s , 1590 s , 1433 s , 1408 s , 1374 m , 1343 m , 1312 m , 1158 m , 1120 m , 1072 w , 1010 w . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,4–7,2 (m , 5 arom. H); 6,5–6,0 (br. s , OH); 4,63 (s , PhCH_2N); 3,03 (s , $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,83 (s , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): 7,30 (s , 5 arom. H); 5,3–4,7 (br. s , OH); 4,57 (s , PhCH_2N); 3,03 (s , $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,73, 1,67 ($2s$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{D}_6$)DMSO): 172,0, 170,4 (C(2), C(7)); 155,0 (C(5)); 136,2 (1 arom. C); 128,4, 127,1 (4 arom. CH); 127,3 (1 arom. CH); 104,3 (C(7a)); 66,0 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 41,1 (PhCH_2N); 39,0 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 27,6, 21,1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS (M^+ nicht sichtbar): 299 (4), 288 (5), 244 (6), 229 (5), 182 (8), 155 (10), 139 (34), 133 (37), 105 (30), 91 (82), 77 (27), 71 (82), 69 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (316,36): C 60,75, H 6,37, N 17,71; gef.: C 60,49, H 6,27, N 17,59.

Die Halbwertszeit $\tau_{1/2}$ der Umlagerung **3b** \rightarrow **4b** (s. 3.1.) wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (CD_3CN , 70°) zu 8–8,5 h bestimmt.

2.2. 2-(Dimethylamino)-7a-hydroxy-3,3,6-trimethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-imidazo[3,4-a]imidazol-5,7-dion (**3a**). Methode A: In ca. 4 ml abs. i-PrOH wurden 256 mg (2,0 mmol) **2a** aufgeschlämmt und 234 mg (2,1 mmol) **1** zuge tropft. Nach 1 h Stehenlassen bei RT. wurde das Lsgm. und das überschüssige **1** i. HV. abgedampft. Es wurden 478 mg (99%) **3a** vom Schmp. 156° (Zers.) erhalten. Aus $\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$ gewonnene Kristalle wiesen einen Schmp. von 145–146° (Zers.) auf.

Methode B: Ein analoger Ansatz wurde in ca. 4 ml abs. MeCN ausgeführt. Nach 1 h Stehenlassen bei RT. wurde das Produkt bei ca. –20° auskristallisiert. Abpipettieren der Mutterlauge und Trocknen der Kristalle lieferte 506 mg eines Gemisches aus **3a** und MeCN im Verhältnis 5:4 ($^1\text{H-NMR}$). Die Ausbeute an **3a** betrug ca. 93%. Farblose Kristalle. Schmp. 139° (Zers.).

Das Produkt **3a** wurde nach Pulverisieren und Trocknen i. HV. analysenrein erhalten. Schmp. 156° (Zers.). UV: 250 (4,38), 209 (4,06); min 226 (3,83). IR: 3430 w (br.), 3000 w , 2765 w , 1778 m , 1723 s , 1590 s , 1469 w , 1438 m , 1410 w , 1384 w , 1307 m , 1158 w , 1122 m , 1030 m . IR (CHCl_3): 3560 w , 2990 w , 2700 w (br.), 1784 w , 1722 s , 1593 s , 1444 m , 1390 m , 1372 w , 1310 m , 1267 w , 1155 w , 1120 w , 1095 w , 1028 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5,9–5,5 (br. s , OH); 3,08 (s , $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,97 (s , CH_3N); 1,83, 1,80 ($2s$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/(\text{D}_6$)DMSO 4): 174,6, 172,2 (C(2), C(7)); 157,2 (C(5)); 105,5 (C(7a)); 67,9 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 40,1 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 28,5, 25,0, 22,0 (CH_3N , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^{15}\text{N-NMR}$ ($(\text{D}_6$)DMSO, $[\text{Cr}(\text{acac})_3]$): –158,7 (N(1)); –236,8, –243,0 (N(4), N(6)); –308,7 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$). MS: 240 (5, M^+), 223 (9), 212 (66), 182 (18), 155 (43), 154 (100), 140 (53), 138 (23), 99 (51), 84 (21), 83 (20), 71 (92), 70 (25), 57 (28), 44 (46), 42 (48). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ (240,26): C 49,99, H 6,71, N 23,32; gef.: C 50,25, H 6,89, N 23,61.

Die Halbwertszeit ($\tau_{1/2}$) für die Umlagerung **3a** \rightarrow **4a** in CD_3CN (Rückfluss, ca. 80°) betrug 22–24 h.

Umkristallisation von **3a** aus MeCN lieferte für die Röntgen-Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle, die 1 mol-equiv. MeCN enthalten [1].

2.3. 2-(Dimethylamino)-7a-hydroxy-3,3-dimethyl-6-phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-imidazo[3,4-a]imidazol-5,7-dion (**3c**). In 5 ml abs. i-PrOH wurden 285 mg (1,5 mmol) **2c** vorgelegt und 170 mg (1,5 mmol) **1** zuge tropft. Es wurde 1 h bei RT. gerührt, anschliessend eingedampft und der Rückstand i. HV. getrocknet. Dies ergab 464 mg (ca. 85%) **3c**, das noch i-PrOH enthielt. Bei der Kristallisation aus CHCl_3 , Aceton oder i-PrOH wurden Kristalle erhalten, die bis zu 1 mol-equiv. Lsgm. enthielten. Durch Pulverisieren und mehrtägiges Trocknen i. HV. wurde **3c** lösungsmittelfrei erhalten. Schmp. 119,5° (Zers.). IR: 3420 w (br.), 3050 w , 2980 w , 2760 w , 1780 w , 1730 s , 1591 s , 1493 w , 1430 m , 1385 m , 1313 m , 1118 m , 1086 w , 755 w . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,40 (s , 5 arom. H); 7,4–7,1 (br. s , OH); 3,12 (s , $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,90, 1,86 ($2s$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{D}_7$)DMF, –30° 5): 173,1, 170,5 (C(2), C(7)); 154,8 (C(5)); 132,7 (1 arom. C); 129,4, 127,5 (4 arom. CH); 128,6 (1 arom. CH); 105,0 (C(7a)); 67,4 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 39,5 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 28,1, 21,3 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: 302 (8, M^+), 266 (6), 211 (6), 210 (57), 183 (23), 182 (100), 155 (35), 140 (31), 119 (36),

⁴) Verbindung **3a** setzte sich in der NMR-Probe zu **4a** (s. 3.2) um. Nach 15 h bei 30° lagen **3a** und **4a** im Verhältnis 6:4 vor.

⁵) Bei der vermessenen Probe handelte es sich um ein Gemisch **3c/4c**.

99 (81), 71 (43), 70 (21), 44 (34), 42 (24). Anal. ber. für $C_{15}H_{18}N_4O_3$ (302,34): C 59,59, H 6,00, N 18,53; gef.: C 59,39, H 6,23, N 18,62.

Die Halbwertszeit ($\tau_{1/2}$) für die Umlagerung **3c** → **4c** in CD_3CN bei 30° wurde zu 30 min bestimmt (1H -NMR).

2.4. 2-(Dimethylamino)-7a-hydroxy-3,3,6-trimethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-3H-(1- ^{15}N)imidazo[3,4-a]imidazol-5,7-dion (^{15}N -**3a**). Die Herstellung erfolgte wie unter 2.2 (Methode B) beschrieben: 521 mg (93%) (^{15}N)-**3a**· CH_3CN . Markierungsgrad 26% (MS). IR: 3440w (br.), 3000w, 2770w, 1780m, 1721s, 1590s, 1469m, 1438m, 1410m, 1388m, 1308m, 1269w, 1238w, 1187w, 1150m, 1123m, 1100w, 1030m, 1015w, 763w. ^{13}C -NMR ((D_6)DMSO): 172,1, 170,7 (C(2), C(7)); 155,4 (C(5)); 104,4 (C(7a)); 65,8 ((CH_3)₂C); 39,0 ((CH_3)₂N); 27,8, 24,2, 21,0 (CH_3N , (CH_3)₂C). ^{15}N -NMR ((D_6)DMSO, s. Tab.): -160,6 (N(1) markiert); -238,6 (N(6)); -245,6 (br., N(4)); -310,7 ((CH_3)₂N).

3. Umsetzungen von **1** mit **2a-c** zu 1-Oxamoyl-2H,5H-imidazol-2-onen **4a-c**. 3.1. 4-(Dimethylamino)-5,5-dimethyl-1-(N-benzylloxamoyl)-2H,5H-imidazol-2-on (**4b**). Zu 204 mg (1 mmol) **2b** in 4 ml abs. MeCN wurden 134 mg (1,2 mmol) **1** getropft. Nach 1 h Rühren bei RT. wurde 24 h unter Rückfluss erhitzt, das Lsgm. abgedampft und der Rückstand i.HV. getrocknet. Mehrmaliges Pulverisieren und Trocknen i.HV. ergab 291 mg (92%) **4b**. Die Substanz kristallisierte aus $CHCl_3/Et_2O$ in feinen Nadeln mit 1 mol $CHCl_3$ im Kristall. Schmp. $87,4^\circ$ (Zers.). IR: 3460w (br.), 3300w (br.), 3070w, 2940w, 1751s, 1669s, 1658m, 1605s, 1455w, 1429m, 1410m, 1375m, 1287s, 1251m, 1200m, 893w, 778w. IR ($CHCl_3$): 3430w, 3000w, 1752m, 1690m, 1674m, 1600s, 1530w, 1425w, 1410w, 1363w, 1350w, 1287m, 1195w, 1108w, 940w, 890w, 689w. 1H -NMR ($CDCl_3$): 7,5–7,2 (m, 5 arom. H); 6,2–5,9 (br. s, NH); 4,58 (d, J = 6, $PhCH_2N$); 3,30 (s, (CH_3)₂N); 1,87 (s, (CH_3)₂C). ^{13}C -NMR ((D_6)DMSO): 180,3 (C(4)); 162,8 (2 exocycl. C=O); 160,1 (C(2)); 138,3 (1 arom. C); 128,0, 127,4 (4 arom. CH); 126,7 (1 arom. CH); 63,7 ((CH_3)₂C); 41,7 ($PhCH_2N$); 40,2, 38,6 ((CH_3)₂N); 20,6 ((CH_3)₂C). MS: 316 (12, M^+), 183 (38), 182 (38), 155 (96), 154 (56), 140 (48), 133 (34), 105 (26), 104 (22), 99 (100), 91 (78), 90 (22), 77 (24), 71 (69), 70 (43), 65 (23), 57 (21), 44 (48), 42 (43). Anal. ber. für $C_{16}H_{20}N_4O_3$ (316,36): C 60,75, H 6,37, N 17,71; gef.: C 59,48, H 6,60, N 17,48.

3.2. 4-(Dimethylamino)-5,5-dimethyl-1-(N-methyloxamoyl)-2H,5H-imidazol-2-on (**4a**). Methode A: Eine Lsg. von 200 mg **3a** in 2 ml abs. MeCN wurde 3 d unter Rückfluss erhitzt. Gemäss 1H -NMR-Spektrum lag über 90% **4a** vor.

Methode B: In 10 ml abs. MeCN wurden 257 mg (2 mmol) **2a** aufgeschlämmt und mit 234 mg (2,1 mmol) **1** versetzt. Das Gemisch wurde 4 h bei RT. gerührt und danach 3 d unter Rückfluss erhitzt. Abdampfen des Lsgm. und überschüssigen **1** und Umkristallisieren aus $CHCl_3/Et_2O$ ergab 440 mg (61%) **4a**· $CHCl_3$. Durch mehrmaliges Lösen in Et_2O , erneutes Eindampfen und Trocknen i.HV. wurde **4a** lösungsmittelfrei erhalten. Schmp. 226° (Zers.). UV: 250 (4,38), 209 (4,06); min 226 (3,83). IR: 3440w (br.), 3280w, 3110w, 2940w, 1738s, 1680s, 1650s, 1610s, 1428m, 1403s, 1372m, 1288m, 1254w, 1191w, 1108w, 899w, 776w, 760w, 738w. IR ($CHCl_3$): 3450w, 3330w (br.), 2995w, 2940w, 1750s, 1675s, 1600s, 1425m, 1410w, 1364m, 1285s, 1191w, 1108w, 898w. 1H -NMR ($CDCl_3$): 6,8–6,2 (q-artiges m, J = 7, CH_3NH); 3,30 (s, (CH_3)₂N); 2,90 (d, J = 7, CH_3NH); 1,87 (s, (CH_3)₂C). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 180,2 (s, C(4)); 163,0, 162,5 (2s, 2 exocycl. C=O); 159,9 (s, C(2)); 63,6 (s, (CH_3)₂C); 40,0, 38,2 (2q, (CH_3)₂N); 24,9 (q, CH_3NH); 20,5 (q, (CH_3)₂C). ^{15}N -NMR ($CDCl_3$, [Cr(acac)₃]): -169,9 (N(3)); -219,1 (N(1)); -279,8 (d, J = 94,6, CH_3NH); -286,4 ((CH_3)₂N). MS (M^+ nicht sichtbar): 183 (49), 182 (55), 155 (76), 140 (33), 99 (100), 84 (23), 71 (44), 70 (20), 44 (33). Anal. ber. für $C_{10}H_{16}N_4O_3$ (240,26): C 49,99, H 6,71, N 23,32; gef.: C 50,17, H 6,96, N 23,14.

Umkristallisation aus MeCN/ Et_2O lieferte für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung geeignete Einkristalle [1].

3.3. 4-(Dimethylamino)-5,5-dimethyl-1-(N-phenyloxamoyl)-2H,5H-imidazol-2-on (**4c**). In 5 ml abs. i-PrOH wurden 285 mg (1,5 mmol) **2c** vorgelegt und 190 mg (1,7 mmol) **1** zugetropft. Nach 2 d Stehen bei RT. wurde das Lsgm. und überschüssiges **1** abgedampft und der Rückstand aus $CHCl_3/Et_2O$ kristallisiert. Anschliessendes Lösen in abs. Aceton und Trocknen i.HV. bis zur Gewichtskonstanz ergab 453 mg **4c**, das laut 1H -NMR noch Aceton enthielt. Somit beträgt die Ausbeute ca. 84%. Schmp. 105° (Zers.). Die Kristalle aus $CHCl_3/Et_2O$ enthielten 1 mol.-equiv. $CHCl_3$. Die Substanz konnte nicht lösungsmittelfrei erhalten werden. IR: 3340w (br.), 3270w (br.), 3140w, 3070w, 2940w, 1750s, 1675s, 1669s, 1598s, 1555m, 1500w, 1497m, 1423m, 1408m, 1370m, 1313s, 1283s, 1255m, 1197m, 1107w, 870w, 776w, 760w, 693w. IR ($CHCl_3$): 3420w, 3000w, 1750s, 1695s, 1673s, 1600s, 1534m, 1498m, 1445m, 1424m, 1410m, 1370m, 1310s, 1284s, 1191m, 1105w, 915w, 905w, 871w, 688w. 1H -NMR ($CDCl_3$): 8,1–7,9 (br. s, NH); 7,7–7,1 (m, 5 arom. H); 3,27 (s, (CH_3)₂N); 1,80 (s, (CH_3)₂C). ^{13}C -NMR ((D_6)DMSO): 180,4 (s, C(4)); 161,7, 160,9 (2s, 2 exocycl. C=O); 160,2 (s, C(2)); 138,1 (s, 1 arom. C); 128,6, 119,4 (2d, 4 arom. CH); 123,6 (d, 1 arom. CH); 63,7 (s, (CH_3)₂C); 40,2, 38,6 (2q, (CH_3)₂N); 20,6 (q, (CH_3)₂C). MS: 302 (10, M^+), 210 (58), 183 (23), 182 (100), 155 (32), 140 (27), 119 (35), 99 (78), 71 (36), 59 (21), 44 (29), 43 (56). Anal. ber. für $C_{15}H_{18}N_4O_3$ · $CHCl_3$ (421,71): C 45,75, H 4,54, N 13,29, Cl 25,22; gef.: C 46,18, H 4,45, N 13,06, Cl 25,64.

3.4. 4-(Dimethylamino)-5,5-dimethyl-1-(N-methyloxamoyl)-2H,5H-(3-¹⁵N)imidazol-2-on (¹⁵N)-**4a**). In 4 ml abs. MeCN wurden 256 mg (2 mmol) (¹⁵N)-**2a** gelöst, 234 mg (2,1 mmol) **1** zugetropft, die Lsg. 1 h bei RT. gerührt und dann 4 d unter Rückfluss erhitzt. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand i. HV. getrocknet und aus CHCl₃/Et₂O umkristallisiert. Es wurden 436 mg (¹⁵N)-**4a**·CHCl₃ erhalten, was einer Ausbeute von ca. 60% entspricht. Markierungsgrad 25% (MS). IR: 3400w (br.), 3280m, 3110w, 2940w, 1740s, 1680s, 1650s, 1605s, 1429m, 1403m, 1374m, 1289s, 1256m, 1192m, 1110w, 900w, 780w, 764w, 740w, 629w. ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 180,4 (C(4)); 163,4, 163,0 (2 exocycl. C=O); 160,1 (C(2)); 63,7 ((CH₃)₂C); 40,2, 38,7 ((CH₃)₂N); 25,0 (CH₃NH); 20,6 ((CH₃)₂C). Bei ca. 180,4 und 160,1 erscheint neben dem s jeweils ein d (¹J(C,N) = 3–4) als Folge der Kopplung mit ¹⁵N. ¹⁵N-NMR ((D₆)DMSO, s. Tab.): –171,2 (N(3) markiert); –221,8 (N(1)); –280,3 (CH₃NH); –282,2 ((CH₃)₂N).

4. Methanolyse von **4a**. 4-(Dimethylamino)-5,5-dimethyl-2H,5H-imidazol-2-on (**5**) und N-Methyloxamsäuremethylester (**6a**). Methode A: In 5 ml abs. MeOH wurden 110 mg (0,46 mmol) **3a** oder **4a** 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei Methode B.

Methode B: In 5 ml abs. MeOH wurden 110 mg (0,46 mmol) **3a** oder **4a** 2 d bei RT. gerührt. Das Lsgm. wurde dann abgedampft und die Produkte mittels präp. DC (SIL, CHCl₃/MeOH 9:1) getrennt: 51 mg (79%) **5** und 26 mg (53%) **6a**.

5: Schmp. 250,0–257,6° (Zers.). UV: 247 (4,07), 208 (4,01); min 227 (3,79). IR: 3420w (br.), 3165w, 3065w, 2960w, 1695s, 1595s, 1428w, 1410w, 1310s, 1204m, 905m. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,2–7,0 (br. s, NH); 3,20 (s, (CH₃)₂N); 1,60 (s, (CH₃)₂C). MS: 155 (43, M⁺), 154 (100), 140 (22), 111 (10), 99 (36), 98 (10), 83 (12), 71 (74), 70 (58), 69 (12), 56 (12), 44 (32), 42 (44), 41 (15).

6a: Schmp. 81,0–81,7°. UV: 222 (3,62). IR: 3340s, 2955w, 1735s, 1690s, 1545w, 1440m, 1412m, 1301s, 1222s, 1190w, 1155w, 1055m, 960w, 773w. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,3–6,3 (sehr br., NH); 3,60 (s, CH₃O); 2,95 (d, J = 6, CH₃NH). MS: 117 (3, M⁺), 89 (17), 74 (2), 60 (4), 59 (8), 58 (100), 45 (2), 44 (3).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1456.
- [2] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271.
- [3] H. Biltz, E. Topp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 1393.
- [4] B. P. Chandrasekhar, J. H. Bieri, H. Heimgartner, G. Germain, J.-P. Declercq, *Heterocycles* **1982**, *19*, 2079.
- [5] A. P. N. Franchimont, E. A. Klobbie, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, *8*, 283.
- [6] M. Schläpfer-Dähler, G. Mukherjee-Müller, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1251.
- [7] A. Orahovats, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2515.
- [8] G. Mukherjee-Müller, S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer, P. Schönholzer, J. J. Daly, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 768.
- [9] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262; P. Wipf, H. Heimgartner, *ibid.* **1986**, *69*, 1153.