

140. Eine überraschende Ringerweiterung von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin zu 4,5-Dihydropyridin-2(3H)-on-Derivaten

von Martin Hugener¹⁾ und Heinz Heimgartner²⁾*

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

(25. VIII. 95)

An Unexpected Ring Enlargement of 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirine to 4,5-Dihydropyridin-2(3H)-one Derivatives

The reaction of 3-(dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirine (**1a**) and 4,4-disubstituted 2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(4H)-ones **7** in MeCN at 70° afforded 5-(dimethylamino)-3,6-dihydropyridazin-2(1H)-ones **10** (*Scheme 4*), whereas no reaction could be observed between **1a** and 2-allyl-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2H)-one (**8a**) or 4,4-dibenzyl-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H)-one (**9**). The formation of **10** is rationalized by a mechanism *via* nucleophilic attack of **1a** onto **7**. The failure of a reaction with **9** shows that only activated 1,3-oxazol-5(4H)-ones bearing electron-withdrawing substituents do react as electrophiles with **1a**. The amino-azirine **1a** and 2,4-disubstituted 1,3-oxazol-5(4H)-ones **2b-e** in refluxing MeCN undergo a novel ring enlargement to 4,5-dihydropyridin-2(3H)-ones **11** (*Scheme 5*). Several side products were observed in these reactions. Two different reaction mechanisms for the formation of **11** are proposed: either **1a** undergoes a nucleophilic addition onto the open-chain ketene tautomer of **2** (*Scheme 6*), or **2** reacts as CH-acidic compound (*Scheme 7*).

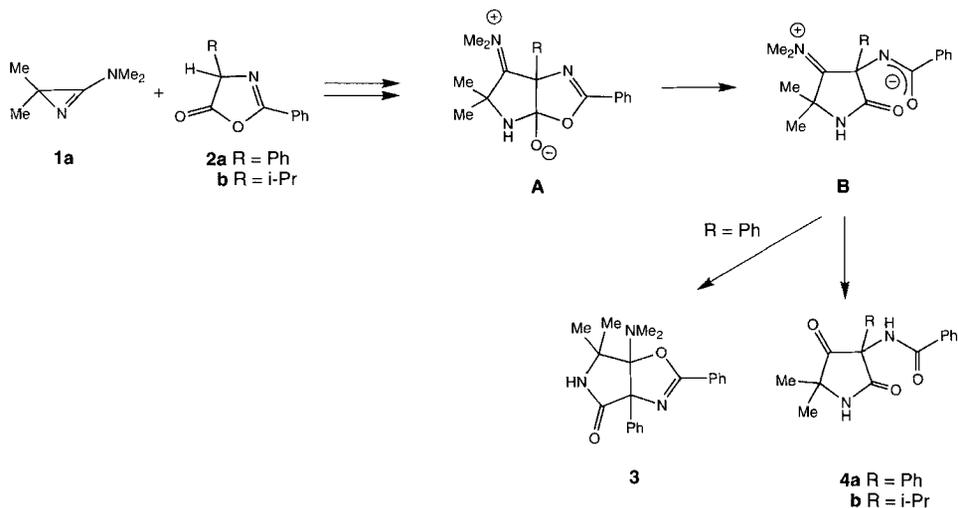
1. Einleitung. – Nachdem sich 3-Amino-2H-azirine **1** in vielfältiger Weise mit NH-, OH- und SH-aciden Verbindungen umsetzen liessen [2], haben wir verschiedentlich versucht, auch Reaktionen mit CH-aciden Verbindungen zu realisieren (vgl. dazu [3]). Unter anderem schienen uns die relativ sauren 1,3-Oxazol-5(4H)-one **2** erfolgversprechende Substrate für die Umsetzungen mit **1** zu sein. Tatsächlich setzte sich 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1a**) und 2,4-Diphenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**2a**) in Toluol bei 80° zu mehreren Produkten um, von denen das Hauptprodukt **3** isoliert und seine Struktur mittels *Röntgen*-Kristallstrukturbestimmung ermittelt wurde [4] (*Scheme 1*).

Beim wichtigsten Nebenprodukt handelte es sich mit grosser Wahrscheinlichkeit um das Hydrolyse-Produkt **4a**; das analoge Produkt **4b** wurde bei der Umsetzung von **1a** mit **2b** in wässrigem MeCN als Hauptprodukt erhalten [5] [6]. In Analogie zu den früher beschriebenen Reaktionen, insbesondere der mit NH-aciden Heterocyclen beobachteten, ist ein Reaktionsmechanismus *via* das bicyclische Zwitterion **A** und Ringöffnung zu **B** postuliert worden. Erneuter Ringschluss führt dann zu **3**, während **4** durch Hydrolyse der Iminium-Gruppe gebildet wird. Allerdings ist auch ein alternativer Reaktionsverlauf über einen primären nucleophilen Angriff von **1** an die (C=O)-Gruppe von **2** bzw. das offenkettige (Acylamino)keten (vgl. dazu [4] [6–9]) möglich.

¹⁾ Teil der Dissertation von M.H., Universität Zürich, 1991.

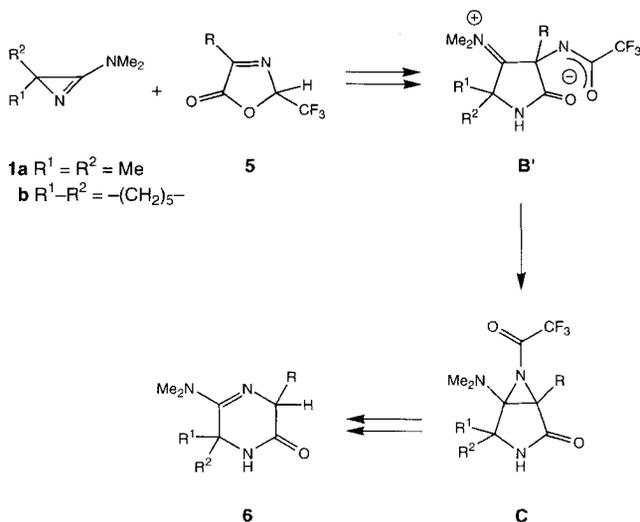
²⁾ Teilweise präsentiert am '13th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry', Fribourg, 1988 [1].

Schema 1



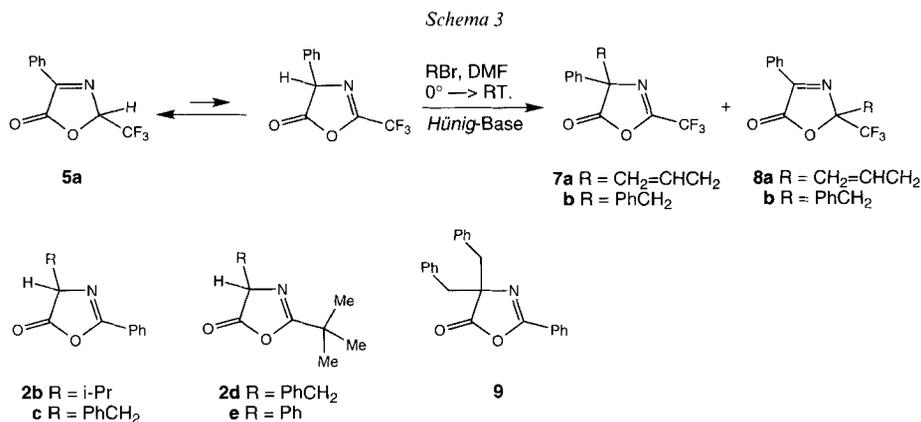
Auch die Reaktionen von **1** mit 2-(Trifluormethyl)-1,3-oxazol-5(2*H*)-onen **5** liessen keinen Entscheid zwischen den beiden Mechanismen zu [10] (Schema 2): Aus der Umsetzung in MeCN oder THF bei 50–80° wurde jeweils als einziges Produkt ein 5-(Dimethylamino)-3,6-dihydropyrazin-2(1*H*)-on **6** isoliert, dessen Bildung aus dem Zwischenprodukt **B'** via **C** und anschliessende Abspaltung der CF₃CO-Gruppe formuliert werden kann. Aber auch in diesem Fall ist eine Reaktion über einen direkten nucleophilen Angriff von **1** an **5** (oder eine tautomere Form) nicht auszuschliessen (vgl. [10]).

Schema 2



Im Rahmen unserer Untersuchungen sind auch Umsetzungen mit trisubstituierten 1,3-Oxazol-5-onen sowie weiteren 2-Phenyl- und 2-(*tert*-Butyl)-1,3-oxazol-5(4*H*)-onen ausgeführt worden. Die z. T. überraschenden Ergebnisse dieser Versuche sind nachstehend beschrieben.

2. Ergebnisse. – 2.1. *Herstellung der 1,3-Oxazol-5-one.* Die trisubstituierten 2-(Trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(4*H*)-one **7a** und **7b** wurden in Analogie zu [11] durch Allylierung bzw. Benzylierung von 4-Phenyl-2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2*H*)-on (**5a**; *Schema 3*) [12] [13] in DMF in Gegenwart von Et(i-Pr)₂N (*Hünig*-Base) hergestellt. Die Allylierung führte zu einem (1:1)-Gemisch der beiden Isomeren **7a** und **8a**³⁾, deren Strukturen sowohl mittels IR- als auch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren leicht unterschieden werden können. Insbesondere die ¹³C-NMR-Spektren mit (C=N)-Absorptionen bei 151,9 ppm (*q*, ²*J*(C,F) = 44) für **7a** bzw. bei 100,4 ppm (*q*, ²*J*(C,F) = 31) für **8a** sind beweisend. Auch die Benzylierung von **5a** lieferte zwei isomere Verbindungen, die aber im Verhältnis 95:5 vorlagen, wobei es sich beim Hauptprodukt um **7b** handelte.

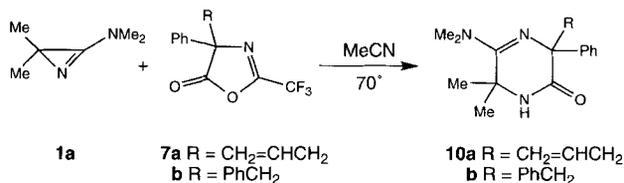


Die Synthese der 2-Phenyl-1,3-oxazol-5(4*H*)-one **2b**, **c** [15] und des 2-(*tert*-Butyl)-4-phenyl-1,3-oxazol-5(4*H*)-ons (**2e**) [16] sowie des 4-Benzyl-2-(*tert*-butyl)-1,3-oxazol-5(4*H*)-ons (**2d**) erfolgte nach bekannten Verfahren durch Cyclisierung der entsprechenden *N*-Benzoyl- bzw. *N*-Pivaloylaminosäuren mit Ac₂O [17], einem wasserlöslichen Carbodiimid [15] [18] oder mit Chloroameisensäure-methylester [19] unter Verwendung der an Polystyrol gebundenen *Hünig*-Base ('Polymer-Base'). Das trisubstituierte 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on **9** wurde durch Benzylierung von **2c** in DMF/*Hünig*-Base erhalten.

2.2. *Umsetzungen mit trisubstituierten 1,3-Oxazol-5-onen.* Um zu überprüfen, ob **1** als Nucleophil direkt mit 1,3-Oxazol-5-onen reagieren kann, wurden **7a**, **b**, **8a** und **9** mit **1a** umgesetzt. In MeCN bei 70° und überschüssigem **1a** hatte **7a** nach ca. 1,5 h vollständig abreagiert. Als einziges Produkt wurde in 44 % Ausbeute das **6** (*Schema 2*) entsprechende 5-(Dimethylamino)-3,6-dihdropyrazin-2(1*H*)-on **10a** isoliert (*Schema 4*). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen trat mit dem isomeren **8a** keine Reaktion ein; **8a** wurde

³⁾ In Xylol bei 100° trat eine Isomerisierung **7a** → **8a** ein (vgl. dazu [14]); nach 7 h lag ausschliesslich **8a** vor. Dennoch konnte **7a** bei 90°/0,01 Torr im Kugelrohr ohne Isomerisierung destilliert werden.

Schema 4

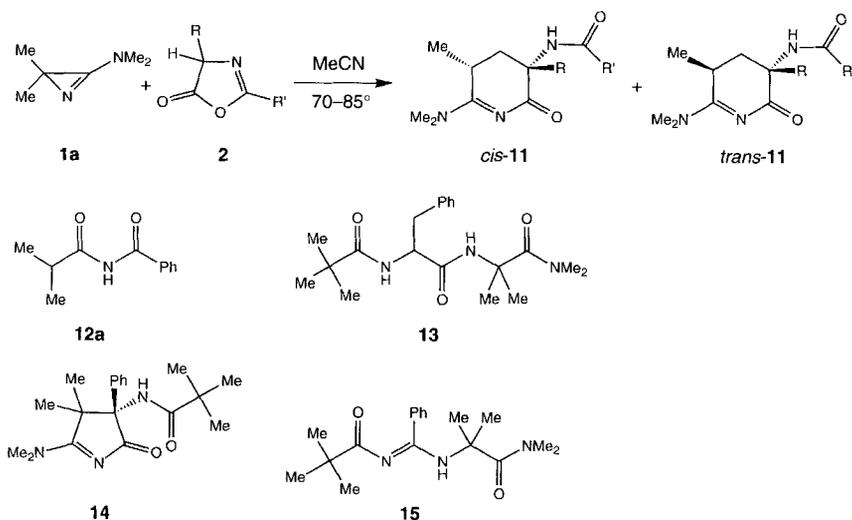


unverändert zurückisoliert⁴⁾. Mit dem Benzyl-Derivat **7b** verlief die Umsetzung zu **10b** ohne Schwierigkeiten (90% Ausbeute).

Offensichtlich werden 2-(Trifluormethyl)-1,3-oxazol-5(4H)-one von **1a** nucleophil angegriffen, während dies bei den isomeren 1,3-Oxazol-5(2H)-onen nicht der Fall ist. Alle Versuche, **1a** auch mit dem trisubstituierten 1,3-Oxazol-5(4H)-on **9** umzusetzen, misslingen; **9** lag auch nach 20 h in siedendem MeCN unverändert vor⁴⁾.

2.3. Umsetzungen mit den disubstituierten 1,3-Oxazol-5(4H)-onen **2b–e**. Die Umsetzungen von **2** mit ca. 1,1 equiv. **1a** wurden in siedendem MeCN durchgeführt. Nach 1–2 d war jeweils kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. In allen Fällen entstanden 5-(Dime-

Schema 5

Tab. 1. Isolierte Produkte aus den Umsetzungen von **1a** mit den 1,3-Oxazol-5(4H)-onen **2** (Ausbeuten [%])

2	R	R'	<i>cis</i> - 11	<i>trans</i> - 11	12a	13	14	15
b	i-Pr	Ph	a 65	a 10	25	–	–	–
c	PhCH ₂	Ph	b 30	b 17	–	–	–	–
d	PhCH ₂	<i>t</i> -Bu	c 25	c 8	–	11	–	–
e	Ph	<i>t</i> -Bu	d 16	–	–	–	27	15

⁴⁾ Das Azirin **1a** zersetzte sich langsam zu nicht identifizierten Produkten.

thylamino)-4,5-dihydropyridin-2(3*H*)-on-Derivate **11** in mässigen Ausbeuten. Von den zumeist in geringen Mengen vorhandenen zahlreichen Nebenprodukten sind nur einzelne isoliert worden (*Schema 5* und *Tab. 1*).

Beispielsweise wurden aus der Umsetzung von **1a** mit **2b** zwei isomere (1:1)-Addukte (MS, Elementaranalysen) und *N*-Benzoylisobutyramid (**12a**) erhalten. Aufgrund der sehr grossen Ähnlichkeit der IR-, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der beiden (1:1)-Addukte wurde angenommen, dass es sich um zwei Diastereoisomere handelt. Überraschend war, dass von den beiden Me-Gruppen an C(2) von **1a** in den Produkten nur noch eine vorhanden war, die zweite lag offenbar als CH₂-Gruppe vor. Die Struktur des Hauptisomeren wurde schliesslich mittels Röntgen-Kristallstrukturbestimmung als *cis*-**11a** ermittelt (*Fig. 1*).

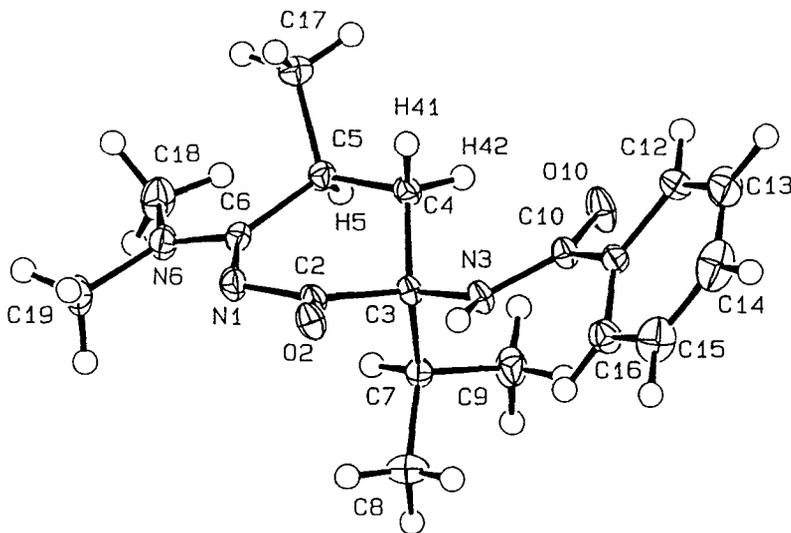


Fig. 1. ORTEP-Darstellung [20] der Molekülstruktur von *cis*-**11a** (willkürliche Numerierung der Atome)

Aus *Fig. 1* ist ersichtlich, dass der Tetrahydropyridin-Ring in einer *pseudo*-Wannenkonformation vorliegt, wodurch die sterische Hinderung der Substituenten minimiert wird. Die Atome N(1), C(2), C(4) und C(5) liegen nahezu in einer Ebene, das C(6)-Atom liegt leicht unterhalb dieser Ebene, und C(3) ist stark nach unten geklappt. Dadurch ist die Benzamido-Gruppe in äquatorialer Lage, während die *i*-Pr-Gruppe axial, d. h. fast orthogonal zur Ringebene, steht. Die Me-Gruppe an C(5) befindet sich in *pseudo*-axialer Stellung, *trans* zur *i*-Pr-Gruppe.

Die Torsionswinkel H(41)–C(4)–C(5)–H(5) und H(42)–C(4)–C(5)–H(5) in der Kristallstruktur von *cis*-**11a** betragen 146° bzw. 32°, wofür in beiden Fällen ³*J*(H,H)-Kopplungskonstanten von 6–7 Hz erwartet werden. Dies stimmt mit den gemessenen Werten von 7,3 bzw. 5,6 Hz gut überein, was dafür spricht, dass in Lösung eine ähnliche Konformation wie im Kristall vorliegt. Unter der Annahme der gleichen Konformation für *trans*-**11a** würden die entsprechenden Torsionswinkel 30° bzw. –84° betragen, was ³*J*(H,H)-Werte von 6–7 bzw. 0–1 Hz ergeben sollte. Da die experimentell bestimmten

Werte 7,2 bzw. 7,4 Hz betragen, muss geschlossen werden, dass die Konformationen der beiden Diastereoisomeren in Lösung verschieden sind. Deshalb konnten die $^3J(\text{H,H})$ -Konstanten der *cis/trans*-Isomeren von **11b–d** nicht zur Bestimmung der relativen Konfigurationen herangezogen werden. Aus diesem Grunde sind die getroffenen Zuordnungen nicht gesichert.

Bei der Umsetzung von **2d** mit **1a** wurde neben *cis*- und *trans*-**11c** das Dipeptid-Derivat **13** gebildet, das vermutlich aus der Reaktion von **1a** mit *N*-(2,2-Dimethylpropionyl)phenylalanin, dem Hydrolyse-Produkt von **2d**, entstanden ist⁵⁾. Im Falle der Reaktion mit **2e** wurde nur ein Diastereoisomer von **11d** erhalten; Nebenprodukte waren **14** und **15** (Schema 5). Während es sich beim 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-on **14** ebenfalls um ein (1:1)-Addukt von **1a** und **2e** handelt, dessen Struktur aus den spektralen Daten abgeleitet wurde, weist **15** gemäss MS, Elementaranalyse und ^{13}C -NMR-Spektrum ein C-Atom weniger auf. Eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung führte schliesslich zur überraschenden Struktur **15** (Fig. 2).

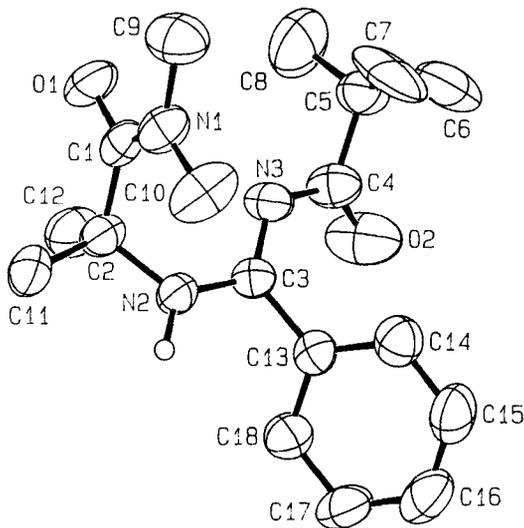
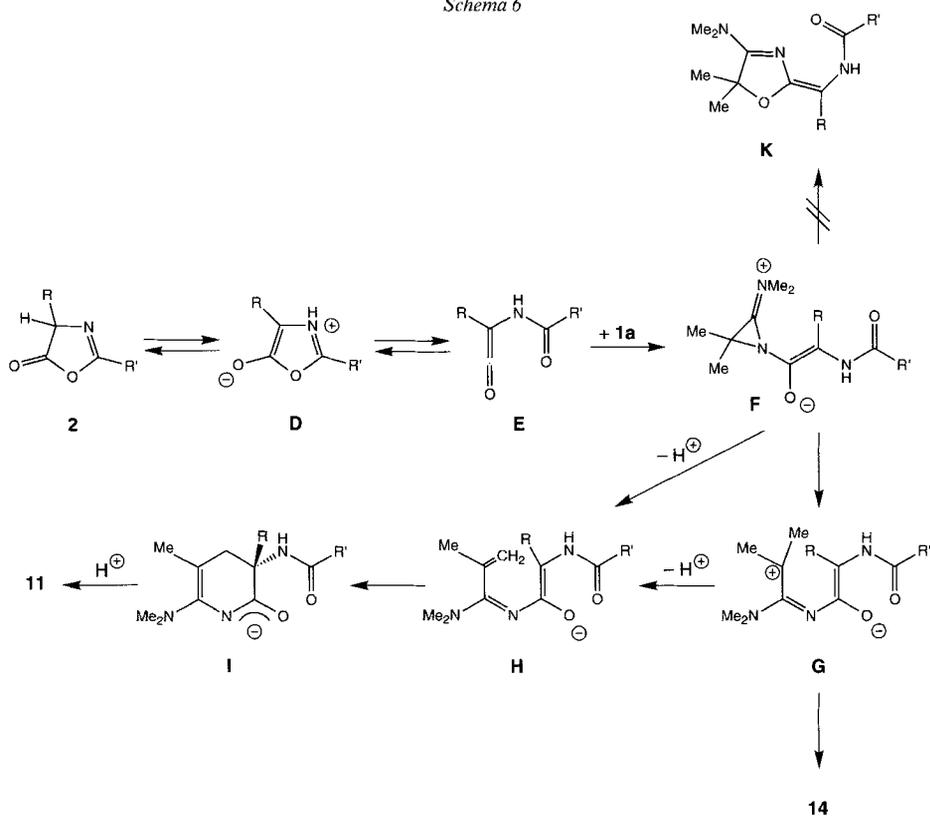


Fig. 2. ORTEP-Darstellung [20] der Molekülstruktur von **15** (willkürliche Numerierung der Atome; die H-Atome an den C-Atomen sind in der Zeichnung weggelassen worden)

3. Diskussion. – Die Versuche mit den 2,4,4-trisubstituierten 1,3-Oxazol-5(4*H*)-onen **7a**, **b** und **9** zeigen, dass **1a** grundsätzlich über einen direkten nucleophilen Angriff an die (C=O)-Gruppe von 1,3-Oxazol-5(4*H*)-onen reagieren kann, die an C(2) eine CF_3 -Gruppe tragen (vgl. dazu [10]). Dagegen tritt keine Reaktion mit dem isomeren 2-(Trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2*H*)-on **8a** oder dem nicht-aktivierten **9** ein. Damit sind auch Reaktionen von **1a** mit **2**, wie z. B. die Bildung von **3** (Schema 1) oder **11** (Schema 5) via direkten nucleophilen Angriff von **1a** unwahrscheinlich. Allerdings kann im Falle von **2** – nicht aber von **7** oder **9** – ein nucleophiler Angriff von **1a** an die tautomeren Keten-Form **E** (vgl. [7–9]) nicht ausgeschlossen werden (Schema 6).

⁵⁾ Auch die hydrolytische Ringöffnung eines Zwischenproduktes vom Typ **B** könnte zu **13** führen.

Schema 6



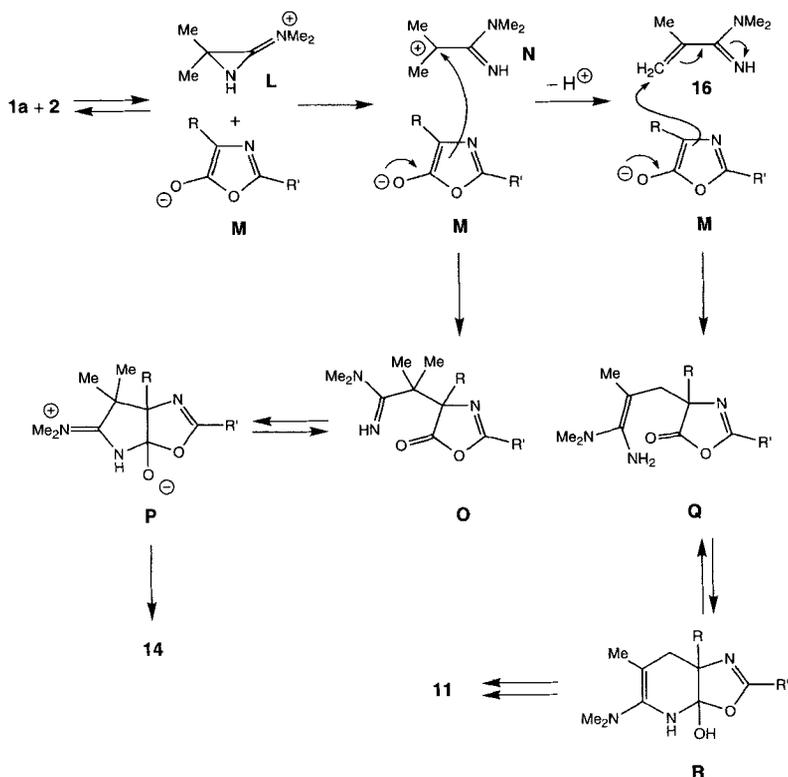
Auch die Bildung der Diastereoisomeren *cis*- und *trans*-**11** und von **14** kann *via* nucleophile Addition von **1a** an **E** formuliert werden. Das dabei gebildete **F** könnte unter Ringöffnung **G** bzw. **H** liefern⁶⁾, deren Ringschluss zu **14** bzw. **11** führt (Schema 6). Allerdings ist unklar, weshalb sich das Zwischenprodukt **F** nicht zu **K** cyclisiert, wie es in Analogie zur Reaktion von **1a** mit Ketenen zu erwarten wäre (vgl. [8] [23] [24]).

Sowohl zur Bildung von **11** als auch von **14** muss **1a** eine Ringöffnung unter Spaltung der (C–N)-Bindung eingehen. Dieser Typus der Ringöffnung ist ausser bei Reaktionen mit Elektrophilen wie z. B. Säure-chloriden oder Ketenen (s. oben und [2]) auch bei einigen Protonierungen von **1** beobachtet worden⁷⁾. So bildet sich bei der Behandlung von **1a** mit HCl u. a. das Vinylamidin **16** [25]. Damit ist für die Entstehung von **11** und **14** auch der in Schema 7 formulierte Reaktionsweg möglich: Ringöffnung des protonierten **1a** (\rightarrow **L**) liefert das Kation **N** bzw. das Vinylamidin **16**.

⁶⁾ Aus Reaktionen von **1a** mit Säure-chloriden ist bekannt, dass *N*-acylierte Zwischenprodukte unter Ringöffnung zu Vinylamidinen vom Typ **H** führen [21] [22].

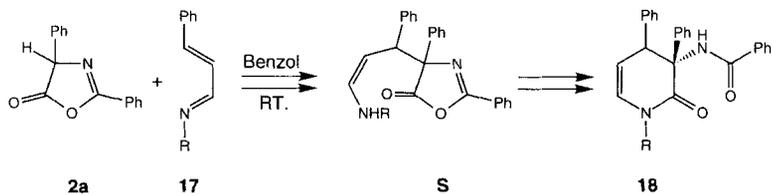
⁷⁾ Dies ist offenbar dann der Fall, wenn kein gutes Nucleophil vorhanden ist. In Gegenwart von Cl^- setzen sich acylierte [21] [22] und protonierte 3-Amino-2*H*-azirine **1** [25] zu Vinylamidinen um, in Gegenwart von Aminosäure-estern erfolgt dagegen eine nucleophile Addition, gefolgt von Spaltung der ursprünglichen (C=N)-Bindung von **1** [3].

Schema 7

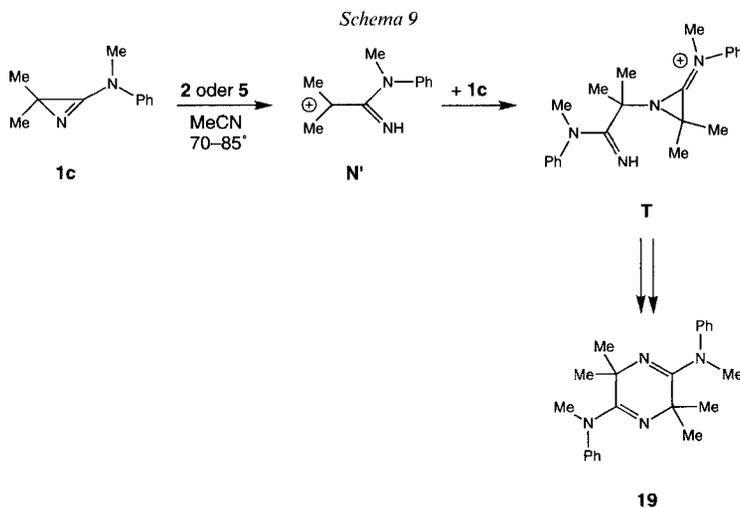


Nucleophile Addition des Oxazolons-Anions **M** an **N** führt zum Oxazolon **O**, das *via* Ringschluss zu **P** und erneute Ringöffnung **14** liefert. Eine *Michael*-artige Addition von **M** an **16** würde zu **Q** führen, welches *via* **R** das *cis/trans*-Gemisch von **11** ergibt. Eine mit dieser *Michael*-Addition vergleichbare Reaktion ist für die Bildung der Tetrahydropyridin-2-on-Derivate **18** bei der Umsetzung von **2a** mit Enaminen **17** formuliert worden [26] (Schema 8). Auch hier erfolgt ein *Michael*-artiger Angriff des Oxazolons-Anions an das Enimin zu **S**, das sich über einen intramolekularen nucleophilen Angriff des N-Atoms an die (C=O)-Gruppe zu **18** umlagert. Da hier das N-Atom substituiert ist, kann keine Verschiebung der (C=C)- zur (C=N)-Bindung erfolgen.

Schema 8



Dass 1,3-Oxazol-5-one vom Typ **2** bzw. **5** 3-Amino-2*H*-azirine **1** zu protonieren vermögen, folgt aus ihren Umsetzungen mit 2,2-Dimethyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenyl-amino)-2*H*-azirin (**1c**). In beiden Fällen werden keine analogen Produkte gefunden, wie aus den Umsetzungen mit **1a**. Das Hauptprodukt (in Ausbeuten bis 75%) war jeweils das 2*H*,5*H*-Pyrazin **19** [27] (*Schema 9*). Diese Dimerisierungsprodukte von **1** werden ebenfalls bei Umsetzungen mit sauren Verbindungen, deren Anionen schlechte Nucleophile sind (z. B. HCl, TsOH), erhalten [25] [28]⁸⁾. Die Nucleophilie der Anionen der Oxazolone **2** und **5** ist offenbar zu gering, um an das Amidinium-C-Atom des protonierten **1** zu addieren, so dass die Ringöffnung zu **N** bzw. **N'** erfolgt. Während im Falle von **N** eine rasche Deprotonierung zu **16** eintritt, findet bei **N'** bevorzugt die Addition von **1c** statt⁹⁾.



Nicht erklärbar ist zur Zeit die Beobachtung, dass nur mit **2e** ein Produkt vom Typ **14** isoliert werden konnte¹⁰⁾. Es scheint, dass 4-Ph-substituierte 1,3-Oxazol-5(4*H*)-one **2** (R = Ph) z. T. anders reagieren als die 4-Alkyl-Derivate (Bildung von **3** mit **2a** und von **14** mit **2e**).

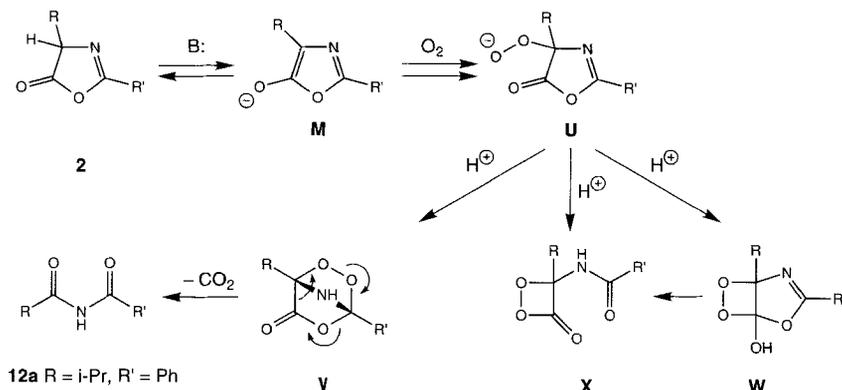
Die Entstehung von **12** (aus **1a** und **2b**) bzw. **15** (aus **1a** und **2e**) kann weder mit dem Mechanismus *via* nucleophilen Angriff von **1a** (vgl. *Schema 6*) noch mit demjenigen über die primäre Protonierung von **1a** (vgl. *Schema 7*) erklärt werden. Beide Produkte zeichnen sich durch das 'Fehlen' eines C-Atoms gegenüber der Summenformel von **2b** bzw. eines (1:1)-Adduktes von **1a** und **2e** aus. Der Verlust des C(5)-Atoms von Oxazolonen kann *via* Oxidation und Decarboxylierung erfolgen. Tatsächlich sind solche Reaktionen

⁸⁾ Wahrscheinlich ist ein Reaktionsmechanismus *via* Ringöffnung des protonierten **1** zu einem 1-Amino-1-imino-2-methylpropan-2-yl-Kation vom Typ **N**, das von einem zweiten Molekül **1** nucleophil angegriffen wird. Das dabei gebildete Zwischenprodukt **T** (*Schema 9*) reagiert dann zu **19** weiter (vgl. [29]).

⁹⁾ Wir haben ganz allgemein beobachtet, dass **1c**, aufgrund der erwarteten geringeren Basizität und Nucleophilie im Vergleich mit **1a**, mit aciden Verbindungen langsamer reagiert als **1a**.

¹⁰⁾ Nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch in den komplexen Gemischen der Umsetzungen mit **2b-d** geringe Mengen < 5% eines entsprechenden Produktes vorlagen.

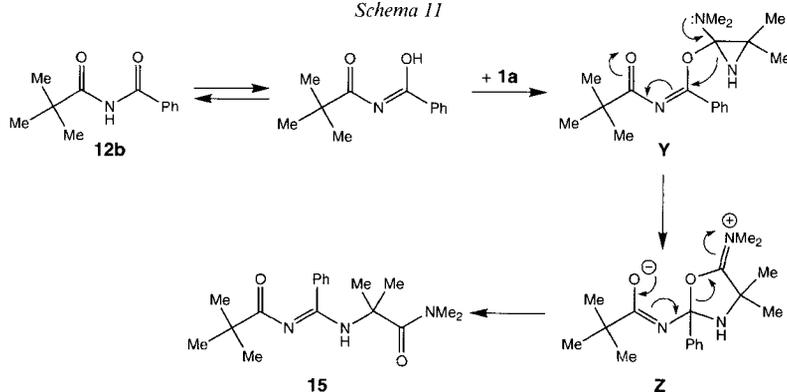
Schema 10



mit Luftsauerstoff unter basischen Bedingungen bekannt [30] (Schema 10)¹¹⁾. Via das Peroxid-Anion **U** wird eines der Zwischenprodukte **V**, **W** oder **X** gebildet, die alle unter Abspaltung von CO_2 das Imid vom Typ **12** liefern.

Auch bei der Umsetzung von **1a** mit **2e** wird vermutlich ein **12a** entsprechendes Imid, nämlich **12b**, gebildet. Dieses könnte dann, ähnlich wie 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen [28] [31], über seine Enol-Form mit einem weiteren Molekül **1a** reagieren und über die Zwischenprodukte **Y** und **Z** Verbindung **15** bilden (Schema 11).

Schema 11



Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass 1,3-Oxazol-5-one in sehr vielfältiger Weise mit **1a** reagieren. Dabei wird der Reaktionstypus offenbar von der Art der Substituenten des Oxazolons bestimmt, weshalb keine Verallgemeinerungen möglich sind. Ein Entscheid, ob 2,4-disubstituierte 1,3-Oxazol-5-one vom Typ **2** und **5** mit **1a** als 'CH-acide Verbindungen' oder als Elektrophile reagieren, kann auch aufgrund der in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse nicht mit Sicherheit getroffen werden.

¹¹⁾ Für die Bildung des Adduktes **U** wird ein Elektronentransfer vom Anion **M** auf O_2 (SET-Mechanismus) vorgeschlagen. Radikal-Rekombination oder Addition von O_2 gefolgt von erneutem Elektronentransfer führen zum Peroxid-Anion.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts, insbesondere Herrn *H. Frohofer* für Elementaranalysen und IR-Spektren, den Herren *M. Vöhler* und Dr. *D. Nanz* für NMR-Spektren, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren und den Herren Dr. *R. Prewo* und Dr. *B. R. Vincent* für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmungen. Dem *Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie* sei für ein Stipendium (*M. H.*) und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* sowie der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, für finanzielle Unterstützung des Forschungsprojektes gedankt.

Anmerkung bei der Korrektur: Das Problem der Ringöffnung von Azirinium-Ionen zu Azaallyl-Kationen ist kürzlich von *Quast et al.* behandelt worden (*H. Quast, S. Aldenkort, B. Freudenreich, P. Schäfer, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, E.-U. Würthwein, Liebigs Ann. Chem.*, im Druck). Sowohl experimentelle Daten als auch quantenchemische Berechnungen zeigen, dass die Bildung von Azaallyl-Kationen des Typs **N** bzw. **N'** als Zwischenprodukte kaum möglich ist. Vermutlich werden die Zwischenprodukte **O** (*Schema 7*) und **T** (*Schema 9*) direkt *via* nucleophilen Angriff an protonierte Azirin vom Typ **L** gebildet (S_N2 -Reaktion).

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [30]. Wenn nicht anders angegeben, Säulenchromatographie (SC) an SiO_2 , IR-Spektren in CHCl_3 , NMR-Spektren in CDCl_3 (^1H : 200 MHz, ^{13}C : 50,4 MHz), EI-MS bei 70 eV, CI-MS mit NH_3 .

1. *Herstellung der 1,3-Oxazol-5-one.* 1.1. *4-Isopropyl-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (2b)* [15]. Cyclisierung von *N*-Benzoylvalin mit *N*-Cyclohexyl-*N'*-[2-(4-methylmorpholin-4-yl)ethyl]carbodiimid-4-toluolsulfonat [15] [18] (*Methode A*). Im Unterschied zur Literatur wurde die Reaktion in CH_2Cl_2 bei RT. durchgeführt und anstelle des Auswaschens des wasserlöslichen Harstoffes das Gemisch durch wenig SiO_2 filtriert: 89% **2b**. Cyclisierung mit ClCOOMe in THF [19] in Gegenwart von *N,N*-Diisopropylaminomethyl-polystyrol (*Hünig*-Base auf Polystyrol; *Methode B*): 82% **2b**. Farbloser Festkörper. Schmp. 50° ([15]: 49–51°). IR: 1840vs, 1745m, 1655vs, 1450m, 1340m, 1325m, 1300m, 1045s, 1020s, 890s, 700s. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 8,1–7,9 (m, 2 arom. H); 7,6–7,4 (m, 3 arom. H); 4,26 (d, $J = 5$, H–C(4)); 2,6–2,1 (m, Me_2CH); 1,13, 1,00 (2d, $J = 6$, Me_2CH). $^{13}\text{C-NMR}$: 177,7 (s, C(5)); 161,7 (s, C(2)); 132,6, 128,7, 127,9 (3d, 5 arom. CH); 125,9 (s, 1 arom. C); 70,6 (d, C(4)); 31,2 (d, Me_2CH); 18,7, 17,5 (2q, Me_2CH). EI-MS: 203 (13, M^+), 161 (95), 133 (37), 106 (37), 105 (100), 77 (82), 51 (37), 43 (33).

1.2. *4-Benzyl-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (2c)* [15]. Nach *Methode A*: 80% **2c**. Farbloser Festkörper. Schmp. 68° ([15]: 68–70°). IR: 1820vs, 1660vs, 1500m, 1450s, 1325s, 1310s, 1150m, 1080s, 1050vs, 1025s, 970s, 890s, 700s. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 8,0–7,9 (m, 2 arom. H); 7,6–7,4 (m, 3 arom. H); 7,27 (br. s, 5 arom. H); 4,8–4,6 (m, H–C(4)); 3,5–3,0 (m, PhCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$: 177,5 (s, C(5)); 161,7 (s, C(2)); 135,3 (s, 1 arom. C); 132,7, 129,5, 128,7, 128,4, 127,8, 127,2 (6d, 10 arom. CH); 125,8 (s, 1 arom. C); 66,5 (d, C(4)); 37,3 (t, PhCH_2). CI-MS: 252 ($[M + 1]^+$).

1.3. *4-Benzyl-2-(tert-butyl)-1,3-oxazol-5(4H)-on (2d)*. Eine Lsg. von 500 mg (2,0 mmol) *N*-(2,2-Dimethylpropanoyl)phenylalanin in 2 ml Ac_2O wurde 20 min unter Rückfluss gekocht (*Methode C*), entstandenes AcOH und überschüssiges Ac_2O abdestilliert (70°/ca. 20 Torr) und der Rückstand im Kugelrohr bei 140°/0,1 Torr destilliert: 446 mg (96%) **2d**. Farbloses Öl. IR (Film): 2990m, 1820s, 1670s, 1500w, 1480w, 1455m, 1370w, 1310w, 1270m, 1160m, 1100s, 1080s, 1050s, 1025s, 970m, 895s, 740m, 700s. $^1\text{H-NMR}$: 7,3–7,15 (m, 5 arom. H); 4,5–4,4 (t-artig, H–C(4)); 3,35–3,1 (m, PhCH_2); 1,05 (s, Me_3C). $^{13}\text{C-NMR}$: 178,4 (s, C(5)); 171,8 (s, C(2)); 134,5 (s, 1 arom. C); 129,9, 128,1, 127,2 (3d, 5 arom. CH); 65,6 (d, C(4)); 36,7 (t, PhCH_2); 33,9 (s, Me_3C); 26,3 (q, Me_3C). CI-MS: 232 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (231,30): C 72,70, H 7,41, N 6,06; gef.: C 72,66, H 7,27, N 6,16.

1.4. *2-(tert-Butyl)-4-phenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (2e)* [16]. Nach *Methode A*: 85% **2e**. Farbloses Öl. Dest. im Kugelrohr bei 120°/0,01 Torr ([16]: Sdp. 130°/0,05 Torr). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 7,37 (br. s, 5 arom. H); 5,30 (s, H–C(4)); 1,38 (s, Me_3C). $^{13}\text{C-NMR}$: 176,9 (s, C(5)); 172,9 (s, C(2)); 133,4 (s, 1 arom. C); 128,9, 128,6, 126,6 (3d, 5 arom. CH); 67,6 (d, C(4)); 34,4 (s, Me_3C); 26,8 (q, Me_3C). EI-MS: 217 (12, M^+), 191 (17), 173 (100), 117 (95), 57 (75).

1.5. *4-Allyl-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(4H)-on (7a)* und *2-Allyl-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2H)-on (8a)*. Eine Lsg. von 1,1 g (4,8 mmol) *4-Phenyl-2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2H)-on (5a)* [10] und 0,42 ml (5 mmol) Allyl-bromid in 5 ml DMF wurde bei 0° mit 1,0 ml (6 mmol) $\text{Et}(i\text{-Pr})_2\text{N}$ (*Hünig*-Base) versetzt und nach Entfernens des Eisbades 30 min bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 25 ml Et_2O wurde der weisse Niederschlag abgentscht, das Eluat eingedampft, das DMF i.HV. abgezogen und der Rückstand chromatographiert (Hexan/ CH_2Cl_2 9:1): 300 mg (23%) **7a** und 305 mg (24%) **8a** als farblose Flüssigkeiten. Nach Kugelrohr-Destillation bei 90°/0,01 Torr wurde **8a** als farbloser Festkörper erhalten³.

7a: Farbloses Öl. IR (Film): 1850s, 1690m, 1490w, 1450m, 1370s, 1220s, 1170s, 1150s, 1100w, 1045m, 955m, 940w, 885m, 760m, 710m, 700m. ¹H-NMR: 7,6–7,55 (m, 2 arom. H); 7,5–7,35 (m, 3 arom. H); 5,7–5,5 (m, CH₂=CHCH₂); 5,3–5,15 (m, CH₂=CHCH₂); 2,92 (d-artiges m, CH₂=CHCH₂). ¹³C-NMR: 174,4 (s, C(5)); 151,9 (q, ²J(C, F) = 44, C(2)); 135,3 (s, 1 arom. C); 129,1, 129,0, 128,8, 125,3 (4d, 5 arom. CH, CH₂=CHCH₂); 122,4 (t, CH₂=CHCH₂); 115,5 (q, ¹J(C, F) = 274, CF₃); 75,0 (s, C(4)); 44,8 (t, CH₂=CHCH₂). EI-MS: 269 (17, M⁺), 200 (26), 172 (26), 103 (13), 69 (48), 57 (73), 56 (37), 43 (67), 42 (28), 41 (100).

8a: Farbloser Festkörper. Schmp. 41°. IR: 1800vs, 1620m, 1615m, 1450m, 1290s, 1200s, 1170vs, 1120m, 1050w, 1025m, 970m, 940w, 690m. ¹H-NMR: 8,45–8,4 (m, 2 arom. H); 7,65–7,5 (m, 3 arom. H); 5,55–5,2 (m, CH₂=CHCH₂); 3,15–2,95 (m, CH₂=CHCH₂). ¹³C-NMR: 162,8 (s, C(5)); 160,4 (s, C(4)); 133,7, 129,1, 129,0 (3d, 5 arom. CH); 127,3 (s, 1 arom. C); 125,9 (d, CH₂=CHCH₂); 123,7 (t, CH₂=CHCH₂); 121,6 (q, ¹J(C, F) = 285, CF₃); 100,4 (q, ²J(C, F) = 31, C(2)); 35,2 (t, CH₂=CHCH₂). EI-MS: 269 (57, M⁺), 200 (80), 172 (66), 152 (13), 103 (52), 77 (17), 69 (85), 41 (100). Anal. ber. für C₁₃H₁₀F₃NO₂ (269,22): C 58,00, H 3,74, N 5,20; gef.: C 57,65, H 4,08, N 5,36.

1.6. 4-Benzyl-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(4H)-on (**7b**). Eine Lsg. von 458 mg (2 mmol) **5a** und 0,33 ml (2,2 mmol) PhCH₂Br in 3 ml DMF wurde bei 0° mit 0,4 ml (2,4 mmol) Hünig-Base versetzt und wie unter *Exper. 1.5* verfahren: 330 mg (52%) **7b**. Ein zweites Produkt (**8b**?) entstand laut GC zu ca. 5%, konnte aber nicht isoliert werden.

7b: Farbloser Festkörper. Schmp.: 72°. IR: 1850vs, 1830s, 1690m, 1600w, 1500s, 1450s, 1370vs, 1180vs, 1150vs, 1100vs, 1050s, 985m, 945s, 890s, 710s, 700s, 650m. ¹H-NMR: 7,75–7,7 (m, 2 arom. H); 7,5–7,4 (m, 3 arom. H); 7,35–7,3 (m, 3 arom. H); 7,15–7,1 (m, 2 arom. H); 3,50, 3,45 (AB, J(A, B) = 13,5, PhCH₂). ¹³C-NMR: 174,5 (s, C(5)); 151,6 (q, ²J(C, F) = 44, C(2)); 135,5, 132,5 (2s, 2 arom. C); 130,2, 129,1, 129,0, 128,5, 128,1, 125,5 (6d, 10 arom. CH); 115,5 (q, ¹J(C, F) = 274, CF₃); 75,9 (s, C(4)); 47,5 (t, PhCH₂). EI-MS: 319 (2, M⁺), 291 (5), 200 (5), 172 (9), 152 (6), 103 (10), 92 (26), 91 (100), 69 (37), 65 (15), 43 (11), 41 (11).

1.7. 4,4-Dibenzyl-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**9**). Zu einer Lsg. von 185 mg (0,74 mmol) **2c** in 3 ml DMF wurden 0,15 ml (0,88 mmol) Hünig-Base und 0,13 ml (0,88 mmol) PhCH₂Br getropft. Nach 20 h Rühren bei RT. wurde das DMF i.H.V. abgedampft und das gelbe Öl chromatographiert (Hexan/Et₂O 4:1): 177 mg (74%) **9**. Farblose Kristalle. Schmp. 120°. IR: 1815s, 1670s, 1500m, 1450m, 1290m, 895s, 700vs. ¹H-NMR (300 MHz): 7,7–7,65 (m, 2 arom. H); 7,45–7,35 (m, 3 arom. H); 7,25–7,15 (m, 10 arom. H); 3,31 (d-artig, 2 PhCH₂). ¹³C-NMR: 178,9 (s, C(5)); 159,6 (s, C(2)); 134,3 (s, 2 arom. C); 132,2, 130,1, 128,4, 128,1, 127,6, 127,1 (6d, 15 arom. CH); 125,6 (s, 1 arom. C); 75,8 (s, C(4)); 43,5 (t, 2 PhCH₂). CI-MS: 342 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₃H₁₉NO₂ (341,41): C 80,92, H 5,61, N 4,10; gef.: C 81,07, H 5,58, N 3,88.

2. Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1a**) mit trisubstituierten 1,3-Oxazol-5-onen. 2.1. 3-Allyl-5-(dimethylamino)-3,6-dihydro-3-phenyl-6,6-dimethylpyrazin-2(1H)-on (**10a**). Eine Lsg. von 240 mg (0,85 mmol) **7a** (mit 15% **8a** verunreinigt (GC)) und 95 mg (0,85 mmol) **1a** in 2 ml MeCN wurde unter Ar bei 70° gerührt. Nach 1 h wurden nochmals 50 mg **1a** zugegeben. Nach weiteren 30 min bei 70° war die Reaktion beendet. Die gelbliche Lsg. wurde eingengt und der Rückstand chromatographiert (Al₂O₃ basisch, CH₂Cl₂/AcOEt 1:1): 91 mg (44%) **10a**. Farbloses Öl. Sdp. 150°/0,01 Torr. IR: 3380w, 1660s, 1625s, 1450m, 1430m, 1370w, 1140w, 1090w, 920w, 700m. ¹H-NMR: 7,55–7,5 (m, 2 arom. H); 7,25–7,15 (m, 3 arom. H); 6,13 (s, NH), 5,8–5,6 (m, CH₂=CHCH₂); 5,05–4,9 (m, CH₂=CHCH₂); 3,1–2,9, 2,65–2,55 (2m, CH₂=CHCH₂); 2,89 (s, Me₂N); 1,48, 1,18 (2s, Me₂C). ¹³C-NMR: 172,2 (s, C(2)); 159,9 (s, C(5)); 143,8 (s, 1 arom. C); 134,8, 127,7, 126,5, 126,1 (4d, CH₂=CHCH₂, 5 arom. CH); 117,4 (t, CH₂=CHCH₂); 65,4 (s, C(3)); 55,6 (s, C(6)); 47,0 (t, CH₂=CHCH₂); 40,6 (q, Me₂N); 28,6, 28,5 (2s, Me₂C). CI-MS: 286 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₇H₂₃N₃O (285,39): C 71,55, H 8,12, N 14,72; gef.: C 71,53, H 8,12, N 14,59.

2.2. 3-Benzyl-5-(dimethylamino)-3,6-dihydro-6,6-dimethyl-3-phenylpyrazin-2(1H)-on (**10b**). Eine Lsg. von 150 mg (0,47 mmol) **7b** und 92 mg (0,82 mmol) **1a** in 2 ml MeCN wurde unter Ar 1 h bei 70° gerührt. Die gelbe Lsg. wurde eingengt und chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 20:1): 144 mg (90%) **10b**. Farblose Kristalle. Schmp. 148°. IR: 3180w (br.), 1670s, 1630s, 1490w, 1455w, 1445w, 1130w, 1100w, 700s. ¹H-NMR: 7,7–7,65 (m, 2 arom. H); 7,35–7,15 (m, 8 arom. H); 6,30 (s, NH); 3,85, 3,05 (AB, J(A, B) = 12,5, PhCH₂); 2,92 (s, Me₂N); 1,26, 0,87 (2s, Me₂C). ¹³C-NMR: 171,5 (s, C(2)); 158,9 (s, C(5)); 144,7, 138,0 (2s, 2 arom. C); 131,1, 127,9, 127,4, 126,8, 126,7, 126,2 (6d, 10 arom. CH); 66,9 (s, C(3)); 55,7 (s, C(6)); 47,6 (t, PhCH₂); 40,7 (q, Me₂N); 28,9, 28,4 (2q, Me₂C). CI-MS: 336 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₁H₂₅N₃O (335,45): C 75,19, H 7,51, N 12,53; gef.: C 75,27, H 7,61, N 12,45.

2.3. Umsetzung mit **8a**. In Analogie zu *Exper. 2.2* wurde eine Lsg. von **8a** mit 2 equiv. **1a** in MeCN 1,5 h bei 70° gerührt. Gemäss DC und GC lagen neben **8a** sehr viele Produkte in geringen Mengen vor. Nach chromatographischer Aufarbeitung wurde ca. 85% **8a** zurückisoliert.

2.4. *Umsetzung mit 9*. Eine Lsg. von **9** und 1,2 equiv. **1a** in MeCN wurde 2 d unter Rückfluss gerührt. Gemäss DC und GC hatte sich **1a** weitgehend zersetzt, während **9** unverändert vorlag. Chromatographisch wurden ca. 80% **9** zurückisoliert.

3. *Umsetzung von 1a mit den disubstituierten 1,3-Oxazol-5(4H)-onen 2b-e*. 3.1. N-[*cis*-6-(Dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-3-isopropyl-5-methyl-2-oxopyridin-3-yl]benzamid (*cis*-**11a**) und N-[*trans*-6-(Dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-3-isopropyl-5-methyl-2-oxopyridin-3-yl]benzamid (*trans*-**11a**). Eine Lsg. von 353 mg (3,2 mmol) **1a** und 568 mg (2,8 mmol) **2b** in 6 ml MeCN wurde unter Ar 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach chromatographischer Aufarbeitung (CH₂Cl₂/Et₂O/MeOH 100:100:0 → 8) wurden 84 mg (10%) *trans*-**11a**, 572 mg (65%) *cis*-**11a** und 158 mg (25%) N-Benzoylisobutyramid (**12a**) erhalten. Umkristallisation von *cis*-**11a** aus Et₂O lieferte für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung geeignete Kristalle.

cis-**11a**: Farblose Kristalle. Schmp. 139°. IR: 3370m (br.), 1645vs, 1565vs, 1555vs, 1510s, 1505s, 1480vs, 1445m, 1420s, 1405s, 1330s, 910w, 710m, 690m, 660m. ¹H-NMR¹²: 7,99 (br. s, NH); 7,9–7,85 (m, 2 arom. H); 7,5–7,4 (m, 3 arom. H); 3,34 (dd, *J* = 14,8, 7,3, H–C(4)); 3,22 (s, Me₂N); 3,00 (dq, *J* = 7,3, 7,1, 5,6, H–C(5)); 2,16 (sept., *J* = 6,8, Me₂CH); 2,10 (dd, *J* = 14,8, 5,6, H–C(4)); 1,26 (d, *J* = 7,1, Me–C(5)); 1,05, 0,85 (2s, *J* = 6,8, Me₂CH). ¹³C-NMR: 180,0 (s, CONH); 174,1 (s, C(2)); 166,5 (s, C(6)); 135,3 (s, 1 arom. C); 131,1, 128,4, 128,3 (3d, 5 arom. CH); 62,3 (s, C(3)); 38,6 (q, Me₂N); 34,8 (d, C(5)); 33,9 (t, C(4)); 29,1 (d, Me₂CH); 20,3 (q, Me–C(5)); 17,9, 17,8 (2q, Me₂CH). EI-MS: 315 (2, M⁺), 272 (4), 126 (100), 105 (16), 77 (15). CI-MS: 316 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₈H₂₅N₃O₂ (315,42): C 68,54, H 7,99, N 13,32; gef.: C 68,56, H 8,07, N 13,28.

trans-**11a**: Farblose Kristalle. Subl. bei 240°. IR (KBr): 3440m (br.), 3280s, 1660vs, 1550vs, 1540vs, 1400m, 1340m, 1320m, 1300m, 700m. ¹H-NMR (CD₃OD)¹²: 7,7–7,65 (m, 2 arom. H); 7,55–7,45 (m, 3 arom. H); 3,2–3,1 (m, H–C(5)); 3,17, 2,99 (2s, Me₂N); 2,65 (dd, *J* = 14,4, 7,4, H–C(4)); 2,64 (sept., *J* = 6,8, Me₂CH); 1,41 (dd, *J* = 14,4, 7,2, H–C(4)); 1,28 (d, *J* = 7,1, Me–C(5)); 1,05, 1,02 (2d, *J* = 6,8, Me₂CH). ¹³C-NMR (CDCl₃/CD₃OD): 180,7 (s, CONH); 174,2 (s, C(2)); 167,6 (s, C(6)); 135,0 (s, 1 arom. C); 131,4, 128,8, 126,5 (3d, 5 arom. CH); 61,7 (s, C(3)); 39,1 (q, Me₂N); 33,9 (d, C(5)); 33,1 (t, C(4)); 28,6 (d, Me₂CH); 19,5 (q, Me–C(5)); 18,0, 17,8 (2q, Me₂CH). CI-MS: 316 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₈H₂₅N₃O₂ (315,42): C 68,54, H 7,99, N 13,32; gef.: C 68,20, H 8,26, N 13,31.

12a: Farbloser Festkörper. Schmp. 152°. IR: 3400w, 1760w, 1715s, 1700vs, 1460s, 1390m, 1235s, 1195s, 1160s, 900w, 705m. ¹H-NMR: 8,5 (br. s, NH); 7,9–7,85 (m, 2 arom. H); 7,65–7,45 (m, 3 arom. H); 3,66 (sept., *J* = 6,8, Me₂CH); 1,27 (d, *J* = 6,8, Me₂CH). EI-MS: 191 (33, M⁺), 122 (49), 105 (100), 77 (44), 70 (29), 51 (45), 43 (70), 41 (30). CI-MS: 192 ([M + 1]⁺).

3.2. N-[*cis*-3-Benzyl-6-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2-oxopyridin-3-yl]benzamid (*cis*-**11b**) und N-[*trans*-3-Benzyl-6-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2-oxopyridin-3-yl]benzamid (*trans*-**11b**). Eine Lsg. von 380 mg (1,5 mmol) **2c** und 254 mg (2,3 mmol) **1a** in 10 ml MeCN wurde 2 d unter Rückfluss gerührt, bis nur noch wenig **2c** vorhanden war (GC). Beim Abkühlen der Lsg. kristallisierten 33 mg (6%) *cis*-**11b** aus. Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) lieferte weitere 132 mg (24%) *cis*-**11b** und 93 mg (17%) *trans*-**11b**.

cis-**11b**¹³: Farblose Kristalle. Schmp. 162°. IR: 3380m, 1645vs, 1555vs, 1510s, 1480vs, 1420s, 1405s, 1360s, 700m. ¹H-NMR: 7,81 (br. s, NH); 7,75–7,7 (m, 2 arom. H); 7,45–7,35 (m, 3 arom. H); 7,2–7,05 (m, 5 arom. H); 3,71, 2,78 (AB, *J*(A,B) = 13,2, PhCH₂); 3,61 (dd, *J* = 14,2, 7,6, H–C(4)); 3,30, 3,20 (2s, Me₂N); 3,05–2,95 (m, H–C(5)); 1,75 (dd, *J* = 14,2, 7,4, H–C(4)); 1,30 (d, *J* = 7,0, Me–C(5)). ¹³C-NMR: 179,0 (s, CONH); 173,2 (s, C(2)); 166,7 (s, C(6)); 135,9, 134,9 (2s, 2 arom. C); 131,0, 129,4, 128,1, 127,7, 126,6, 126,5 (6d, 10 arom. CH); 60,1 (s, C(3)); 39,5 (t, PhCH₂); 38,8, 38,6 (2q, Me₂N); 32,0 (t, C(4)); 29,1 (d, C(5)); 20,4 (q, Me–C(5)). CI-MS: 364 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₂H₂₅N₃O₂ (363,46): C 72,70, H 6,93, N 11,56; gef.: C 72,64, H 7,09, N 11,40.

trans-**11b**¹³: Farblose Kristalle. Schmp. 228°. IR: 3620m, 3380m, 1645s, 1550vs, 1510s, 1480vs, 1410m, 1400s, 1360m, 1250m, 1050s, 880m, 710m, 700m. ¹H-NMR (300 MHz): 7,6–7,55 (m, 2 arom. H); 7,45–7,1 (m, NH, 8 arom. H); 3,76, 3,13 (AB, *J*(A,B) = 13, PhCH₂); 3,3–3,05 (m, H–C(4), H–C(5)); 3,28, 3,20 (2s, Me₂N); 2,40 (dd, *J* = 14,1, 7,6, H–C(4)); 1,60 (d, *J* = 7,4, Me–C(5)). ¹³C-NMR: 181,3 (s, CONH); 173,4 (s, C(2)); 167,4 (s, C(6)); 136,2, 135,2 (2s, 2 arom. C); 131,2, 130,1, 128,4, 127,9, 126,8, 126,7 (6d, 10 arom. CH); 58,9 (s, C(3)); 41,1 (t, PhCH₂); 39,3, 39,1 (2q, Me₂N); 37,9 (t, C(4)); 28,3 (d, C(5)); 20,3 (q, Me–C(5)). EI-MS: 364 (11, [M + 1]⁺), 363 (13, M⁺), 126 (59), 77 (100), 70 (58). Anal. ber. für C₂₂H₂₅N₃O₂ (363,46): C 72,20, H 6,93, N 11,56; gef.: C 72,43, H 7,20, N 11,84.

3.3. N-[*cis*-3-Benzyl-6-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2-oxopyridin-3-yl]-2,2-dimethylpropanamid (*cis*-**11c**) und N-[*trans*-3-Benzyl-6-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2-oxopyridin-3-yl]-2,2-dimethylpropanamid (*trans*-**11c**). Eine Lsg. von 280 mg (2,5 mmol) **1a** und 488 mg (2,1 mmol) **2d** in 8 ml MeCN wurde

¹²) Die Kopplungskonstanten *J* wurden z. T. mit Hilfe von selektiven Einstrahlungen bei 400 MHz bestimmt.

¹³) Die Zuordnung der relativen Konfiguration ist nicht gesichert.

20 h unter Rückfluss gerührt. Mittels Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 40:1 und AcOEt/MeOH 20:1) und Kristallisation wurden 60 mg (8%) *trans*-**11c**, 176 mg (25%) *cis*-**11c** und 76 mg (11%) N-(2,2-Dimethylpropanoyl)phenylalanyl-2-methylalanin-dimethylamid (**13**) erhalten.

cis-**11c**¹³: Farblose Kristalle. Subl. bei 248°. IR: 3400w, 1645vs, 1550vs, 1495s, 1490s, 1420m, 1400s, 1350m, 1195m, 1130w, 920w, 700w, 660w. ¹H-NMR (CD₃OD): 7,3–7,2 (m, 3 arom. H); 7,1–7,05 (m, 2 arom. H); 3,51, 2,84 (AB, J(A,B) = 13,9, PhCH₂); 3,13, 3,06 (2s, Me₂N); 3,15–2,95 (m, H–C(5)); 2,42 (dd, J = 14,5, 7,5, H–C(4)); 1,37 (dd, J = 14,5, 7,1, H–C(4)); 1,24 (d, J = 7,2, Me–C(5)); 1,06 (s, Me₃C). ¹³C-NMR (CD₃OD): 183,4 (s, CONH); 180,5 (s, C(2)); 176,0 (s, C(6)); 139,0 (s, 1 arom. C); 132,3, 129,4, 127,9 (3d, 5 arom. CH); 60,2 (s, C(3)); 39,9 (t, PhCH₂); 39,8 (s, Me₃C); 29,5, 39,2 (2q, Me₂N); 37,8 (t, C(4)); 30,6 (d, C(5)); 28,1 (q, Me₃C); 21,0 (q, Me–C(5)). CI-MS: 344 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₀H₂₉N₃O₂ (343,47): C 69,94, H 8,51, N 12,23; gef.: C 69,70, H 8,47, N 12,17.

trans-**11c**¹³: Farblose Kristalle. Schmp. 205°. IR: 3390m, 1645s, 1560 (sh), 1550s, 1500s, 1490s, 1420m, 1400m, 1350m, 910w, 700w. ¹H-NMR: 7,30 (s, NH); 7,2–7,15 (m, 3 arom. H); 7,1–7,05 (m, 2 arom. H); 3,56, 2,67 (AB, J(A,B) = 13,2, PhCH₂); 3,47 (dd, J = 14,0, 7,5, H–C(4)); 3,27, 3,18 (s, Me₂N); 3,0–2,9 (m, H–C(5)); 1,55 (dd, J = 14,0, 7,5, H–C(4)); 1,27 (d, J = 7,0, Me–C(5)); 1,12 (s, Me₃C). ¹³C-NMR¹⁴: 179,5, 177,8 (2s, CONH, C(2)); 173,2 (s, C(6)); 136,1 (s, 1 arom. C); 129,6, 127,6, 126,5 (3d, 5 arom. CH); 59,3 (s, C(3)); 39,4 (t, PhCH₂); 38,8, 38,6 (2q, Me₂N); 37,1 (t, C(4)); 29,1 (d, C(5)); 27,3 (q, Me₃C); 20,4 (q, Me–C(5)). CI-MS: 344 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₀H₂₉N₃O₂ (343,47): C 69,94, H 8,51, N 12,23; gef.: C 69,77, H 8,58, N 12,04.

13: Farblose Kristalle. Schmp. 171°. IR: 3390w, 1645s, 1550s, 1490m, 1420m, 1400m, 1350w, 1320w, 910w, 700w, 660w. ¹H-NMR: 7,35–7,2 (m, 5 arom. H); 7,14 (br. s, NH); 6,21 (d, J = 7,7, NH); 4,60 (dt, J = 7,7, 7,1, CH); 3,07 (d, J = 7,1, PhCH₂); 2,94 (s, Me₂N); 1,51, 1,49 (2s, Me₂C); 1,13 (s, Me₃C). ¹³C-NMR: 178,6, 172,3, 169,2 (3s, 3 CON); 136,5 (s, 1 arom. C); 129,4, 128,5, 126,9 (3d, 5 arom. CH); 56,7 (s, Me₂C); 54,2 (d, CH); 38,6 (s, Me₃C); 37,9 (q, Me₂N); 37,7 (t, PhCH₂); 27,3 (q, Me₃C); 24,9, 24,7 (2q, Me₂C). CI-MS: 362 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₀H₃₁N₃O₃ (361,48): C 66,45, H 8,64, N 11,62; gef.: C 66,21, H 8,74, N 11,30.

3.4. N-f-cis-6-(Dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2-oxo-3-phenylpyridin-3-yl]-2,2-dimethylpropanamid (*cis*-**11d**). Eine Lsg. von 278 mg (2,5 mmol) **1a** und 490 mg (2,2 mmol) **2e** in 10 ml MeCN wurde 22 h unter Rückfluss gerührt und die gelbe Lsg. mittels Chromatographie (AcOEt/MeOH 10:1) und Kristallisation (CH₂Cl₂/Hexan) aufgearbeitet: 11 mg (15%) 2,N,N-Trimethyl-2-[[[2,2-dimethylpropanoyl]imino]phenylmethyl]amino]propanamid (**15**) 197 mg, (27%) N-f-(Dimethylamino)-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2-oxo-3-phenyl-2H-pyrrol-3-yl]-2,2-dimethylpropanamid (**14**) und 116 mg (16%) *cis*-**11d**.

cis-**11d**¹³: Farbloser Festkörper. Subl. bei 225°. IR (KBr): 3440m (br.), 3240m, 1670s, 1550vs, 1540vs, 1400m, 1320m, 1280m, 1190m, 700m. ¹H-NMR (CD₃OD): 7,55–7,4 (m, 5 arom. H); 3,3–3,25 (m, H–C(5)); 3,30, 3,28 (2s, Me₂N); 3,03 (dd, J = 14,1, 6,8, H–C(4)); 2,42 (dd, J = 14,1, 4,9, H–C(4)); 1,27 (s, Me₃C); 1,06 (d, J = 7,3, Me–C(5)). ¹³C-NMR: 180,0 (s, CONH); 177,7 (s, C(2)); 174,6 (s, C(6)); 143,2 (s, 1 arom. C); 128,6, 127,9, 127,4 (3d, 5 arom. CH); 60,6 (s, C(3)); 39,1 (s, Me₃C); 38,8, 38,4 (2q, Me₂N); 37,9 (t, C(4)); 28,2 (d, C(5)); 27,4 (q, Me₃C); 17,4 (q, Me–C(5)). CI-MS: 330 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₉H₂₇N₃O₂ (329,44): C 69,27, H 8,26, N 12,76; gef.: C 69,00, H 8,29, N 12,88.

14: Farbloser Festkörper. Schmp. 206°. IR: 3400w (br.), 1710w, 1665m, 1580s, 1510m, 1420m, 1410m, 1105m, 900w. ¹H-NMR: 7,25–7,1 (m, 5 arom. H); 7,01 (s, NH); 3,43, 3,33 (2s, Me₂N); 1,53, 1,41 (2s, Me₂C); 1,34 (s, Me₃C). ¹³C-NMR: 188,3, 187,9 (2s, CONH, C(2)); 178,7 (s, C(5)); 137,7 (s, 1 arom. C); 128,1, 127,2, 125,9 (3d, 5 arom. CH); 76,0 (s, C(3)); 51,7 (s, Me₂C); 42,1, 39,3 (2q, Me₂N); 39,1 (s, Me₃C); 27,5 (q, Me₃C); 23,7, 22,5 (2q, Me₂C). EI-MS: 329 (58, M⁺), 244 (46), 230 (17), 216 (34), 140 (21), 139 (71), 126 (41), 104 (41), 99 (100), 98 (30), 70 (32), 57 (75), 43 (23), 41 (40). CI-MS: 330 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₉H₂₇N₃O₂ (329,44): C 69,27, H 8,26, N 12,76; gef.: C 69,17, H 8,43, N 12,80.

15: Gelblicher Festkörper. Subl. bei 233°. IR (KBr): 3440m (br.), 3130s, 3060m, 1640vs, 1620vs, 1580m, 1550s, 1390s, 1290m, 1210m, 1130m, 1100m, 930w, 780m, 700m. ¹H-NMR ((D₂)DMSO)¹²: 8,29 (br. s, NH); 7,5–7,4 (m, 2 arom. H); 7,35–7,3 (m, 3 arom. H); 3,07, 2,81 (2s, Me₂N); 1,45 (s, Me₂C); 1,05 (s, Me₃C). ¹³C-NMR: 192,5, 174,3 (2s, 2 C=O); 163,0 (s, C=N); 135,3 (s, 1 arom. C); 131,7, 129,6, 128,6 (3d, 5 arom. CH); 59,4 (s, Me₂C); 41,9 (s, Me₃C); 38,7, 39,0 (2q, Me₂N); 28,3 (q, Me₃C); 26,1 (q, Me₂C). CI-MS: 318 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₈H₂₉N₃O₂ (317,43): C 68,11, H 8,57, N 13,24; gef.: C 68,20, H 8,17, N 13,08.

4. Röntgen-Kristallstrukturbestimmungen (s. Tab. 2, Fig. 1 und 2)¹⁵. Intensitätsmessung und Verfeinerung. Die Intensitätsmessungen wurden auf einem Nicolet-R3-Diffraktometer im 'Wyckoff- ω -scan'-Modus mit MoK₂-

¹⁴) Das Signal für das quartäre C-Atom der *t*-Bu-Gruppe konnte nicht lokalisiert werden.

¹⁵) Atomkoordinaten, Bindungslängen und -winkel sind beim Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, England, deponiert und können dort angefordert werden.

Strahlung (Graphit-Monochromator) durchgeführt. Die Intensitäten der Reflexe wurden Korrekturen für *Lo-rentz*- und Polarisationsfaktoren, aber nicht für Absorptionen, unterzogen. Die Struktur-Aufklärung mit direkten Methoden und die Verfeinerungen (geblockte Kaskadenverfeinerung mit *ca.* 100 Variablen/Block) erfolgten bei *cis-11a* mit dem Programm-System SHELXTL 5.1 [31]. Alle schweren Atome wurden mit anisotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Alle H-Atome konnten durch Differenzelektronendichte-Berechnungen lokalisiert werden; ihre Positionen wurden mit individuellen isotropen Temp.-Faktoren verfeinert.

Die Struktur-Aufklärung mit direkten Methoden erfolgte bei **15** mit dem Programm-System SHELXS86 [32], die Verfeinerung gegen *F* mit 'full-matrix least-squares'-Verfahren mit SHELX76 [33]. Es wurden ebenfalls alle schweren Atome lokalisiert. Die *t*-Bu-Gruppe war ungeordnet; es wurden zwei Orientierungen mit Besetzungsfaktoren von je 0,5 verfeinert. Die ausgedehnten Temp.-Faktoren weisen jedoch auf eine signifikante thermische Bewegung (Rotation) der *t*-Bu-Gruppe hin. Mit Ausnahme der H-Atome der *t*-Bu-Gruppe wurden alle H-Atome durch Differenzelektronendichte-Berechnungen lokalisiert. Für die Verfeinerung wurden aber alle H-Atome, mit Ausnahme des *NH*-Atoms, in geometrisch berechneten Positionen mit einem (C–H)-Abstand von 1,08 Å plaziert ('riding model'). Die Lage des *NH*-Atoms wurde mit einer Beschränkung der Bindungslänge auf 1,02 Å verfeinert. Alle schweren Atome wurden mit anisotropen Temp.-Faktoren, die Positionen der H-Atome, mit Ausnahme derjenigen der *t*-Bu-Gruppe, mit individuellen isotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Für die H-Atome der *t*-Bu-Gruppe wurde ein gemeinsamer Temp.-Faktor verfeinert.

Tab. 2. Kristallographische Daten für die Verbindungen *cis-11a* und **15**

	<i>cis-11a</i>	15
Kristallisiert aus	Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂ /Hexan
Empirische Formel	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂
Formelgewicht	315,42	317,43
Kristallfarbe	farblos	gelblich
Kristallform	Prismen	Prismen
Kristallsystem	triclin	orthorhombisch
Raumgruppe	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>Z</i>	2	4
Ber. Dichte [gcm ⁻³]	1,22	1,093
<i>Gitterparameter</i>		
Zahl der zentrierten Reflexe	64	25
Bereich [°]	36 < 2θ < 45	24 < 2θ < 28
<i>a</i> [Å]	9,169(1)	9,915(2)
<i>b</i> [Å]	9,858(1)	11,241(2)
<i>c</i> [Å]	10,812(1)	17,315(3)
α [°]	66,38(1)	
β [°]	74,80(1)	
γ [°]	78,04(2)	
<i>V</i> [Å ³]	858,3(2)	1929,7(6)
Temp. [°C]	–140(1)	25(1)
Scan-Typ	<i>Wyckoff-ω</i>	<i>Wyckoff-ω</i>
Linearer Absorptionskoeffizient μ (MoK _α) [cm ⁻¹]	0,75	0,673
2θ _{max} [°]	74	50
Zahl der gemessenen Reflexe	9092	2599
Zahl der symmetrieunabhängigen Reflexe	8732	2392
Zahl der verwendeten Reflexe	7360 (<i>I</i> > 1σ(<i>I</i>))	1566 (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))
Zahl der Variablen	308	287
Gewichtsschema, <i>p</i> für 1/ <i>w</i> = σ ² (<i>F</i> _o) + <i>pF</i> _o ²	0,001	0,00166
<i>R</i>	0,071	0,0484
<i>R</i> _w ^{a)}	0,070	0,0527
Δρ (max) [e Å ⁻³]	0,58, –0,34	0,20, –0,21

^{a)} Minimisierte Funktion $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$.

Die kristallographischen Daten von *cis*-**11a** und **15** sind in *Tab. 2*, die Molekülstrukturen in *Fig. 1* bzw. *2* wiedergegeben. Die Moleküle von **15** bilden eine intermolekulare H-Brücke zwischen H–N(2) und dem O-Atom der Amid-Gruppe aus (N(2)–H···O(1'): 2,811(5) Å, 164(4)°).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Hugener, H. Heimgartner, '13th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry', Fribourg, 1988, Abstracts of Posters P78.
- [2] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271.
- [3] M. Hugener, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1490.
- [4] J. H. Bieri, H. Heimgartner, G. Germain, J.-P. Declercq, *Acta Crystallogr., Sect. C* **1983**, *39*, 1064.
- [5] D. Obrecht, H. Heimgartner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [6] H. Heimgartner, *Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig, Math.-Naturwiss. R.* **1983**, *32*, 365.
- [7] a) E. Funke, R. Huisgen, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 3222; b) S. Mohan, B. Kumar, J. S. Sandhu, *Chem. Ind. (London)* **1971**, 671; c) B. Sain, J. S. Sandhu, *Heterocycles* **1985**, *23*, 1611.
- [8] J. Lukáč, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1657; J. Lukáč, H. Heimgartner, *ibid.* **1979**, *62*, 1236.
- [9] W. Friedrichsen, W.-D. Schröer, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1836; W. Friedrichsen, M. Schildberg, *Heterocycles* **1983**, *20*, 431.
- [10] M. Hugener, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 172.
- [11] B. Kübel, P. Gruber, R. Hurnaus, W. Steglich, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 128.
- [12] F. Weygand, U. Glöckler, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 653; F. Weygand, W. Steglich, H. Tanner, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *658*, 128.
- [13] F. Weygand, W. Steglich, D. Mayer, W. von Philipsborn, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2023.
- [14] B. Kübel, W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 64; A. Padwa, M. Akiba, L. A. Cohen, J. G. MacDonald, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 695.
- [15] F. M. F. Chen, K. Kuroda, N. L. Benoiton, *Synthesis* **1979**, 230.
- [16] S. Götze, W. Steglich, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2335.
- [17] G. E. van der Berg, J. B. Harrison, H. E. Carter, B. J. Magerlein, *Org. Synth., Coll. Vol. 5* **1973**, 946.
- [18] C. F. Hoyng, M. McKenna, K. Novak, *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 761.
- [19] P. Kumar, H. D. Mishra, A. K. Mukerjee, *Synthesis* **1980**, 836.
- [20] C. K. Johnson, ORTEP II. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.
- [21] E. Schaumann, E. Kausch, W. Walter, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2500.
- [22] U. Widmer, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 815.
- [23] G. Mukherjee-Müller, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1429.
- [24] E. Schaumann, S. Grabley, M. Henriët, L. Ghosez, R. Touillaux, J. P. Declercq, G. Germain, M. van Meerssche, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2951.
- [25] M. Rens, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3765; P. Hoet, Dissertation, Université Catholique de Louvain, 1975.
- [26] B. Sain, J. N. Baruah, J. S. Sandhu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 773.
- [27] M. Hugener, Dissertation, Universität Zürich, 1991.
- [28] B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1191.
- [29] H. Heimgartner, Habilitationsschrift, Universität Zürich, 1979.
- [30] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153; K. Dietliker, H. Heimgartner, *ibid.* **1983**, *70*, 262.
- [31] G. M. Sheldrick, SHELXTL. An integrated system for solving, refining and displaying crystal structures from diffraction data, version 5.1, Universität Göttingen, BRD, 1986.
- [32] G. M. Sheldrick, SHELXS86. *Acta Crystallogr., Sect. A* **1990**, *46*, 467.
- [33] G. M. Sheldrick, SHELX76. A program for crystal structure determination. Cambridge, England, 1976.