

210. Umsetzungen von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin mit Barbitursäure-Derivaten

von Marlise Schläpfer-Dähler¹⁾ und Heinz Heimgartner*

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

(18.X.90)

Reactions of 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirines with Barbituric-Acid Derivatives

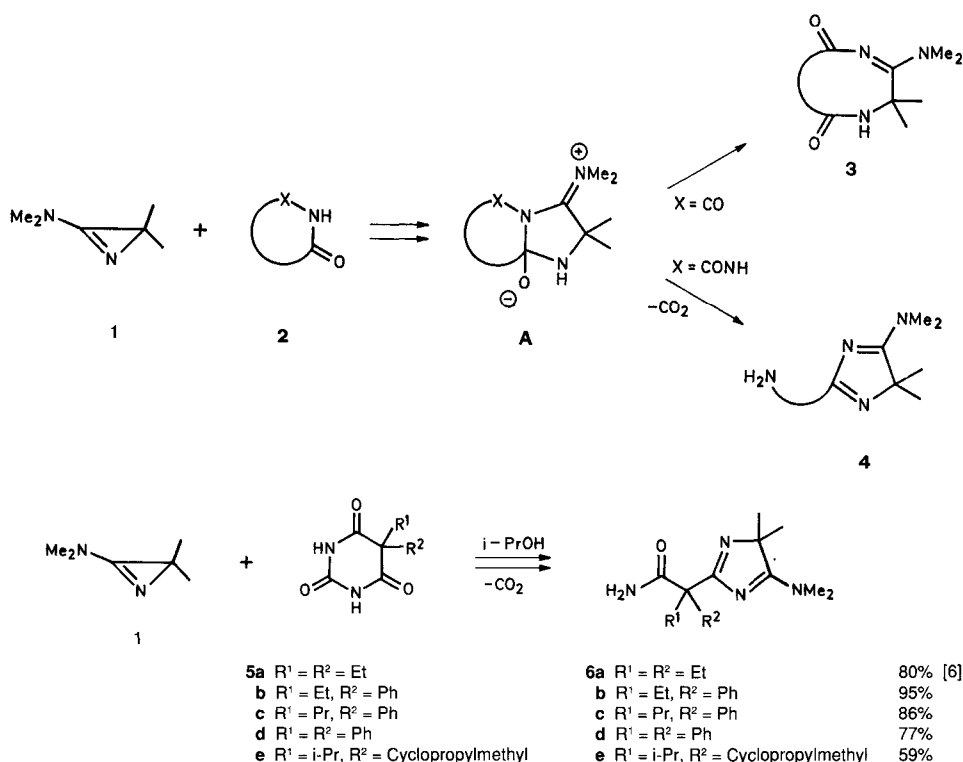
The reaction of 3-(dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirine (**1**) and 5,5-disubstituted barbituric acids **5** in *i*-PrOH at *ca.* 70° gives 2-[5-(dimethylamino)-4,4-dimethyl-4H-imidazol-2-yl]alkanamides of type **6** in good yields (*Scheme 1*). The formation of **6** proceeds with loss of CO₂; various reaction mechanisms with a zwitterionic 1:1 adduct **B** as common intermediate are discussed (*Schemes 2 and 5*). Thermolysis of product **6** leads to 2-alkyl-5-(dimethylamino)-4,4-dimethyl-4H-imidazoles **8** or the tautomeric 2-alkylidene derivatives **8'** *via* elimination of HNCO (*Scheme 3*). The latter undergoes trimerization to give 1,3,5-triazine-2,4,6-trione. No reaction is observed with 1,5,5-trisubstituted barbiturates and **1** in refluxing *i*-PrOH, but an *N*-alkylation of the barbiturate occurs in the presence of morpholine (*Scheme 4*). This astonishing reaction is explained by a mechanism *via* formation of the 2-alkoxy-2-(dimethylamino)aziridinium ion **H** which undergoes ring opening to give the *O*-alkylated 2-amino-*N*¹,*N*¹-dimethylisobutyramide **I** as alkylating reagent (*Scheme 4*).

1. Einleitung. – In den vergangenen Jahren ist von uns mehrfach darüber berichtet worden, dass sich 3-Amino-2H-azirine vom Typ **1** mit verschiedenen NH-aciden Heterocyclen umsetzen (s. z.B. [1–3]). Zwei der am häufigsten beobachteten Reaktionswege sind im *Schema 1* wiedergegeben: Während beispielsweise im Falle der Heterocyclen **2** mit X = SO₂ oder CO eine Ring-Erweiterung zu **3** beobachtet wird (z.B. mit Saccharin und Phthalimid [4], mit Malonimiden [5] *etc.*), wird bei Verbindungen mit X = CONH in der Regel unter Decarboxylierung ein 4H-Imidazol-Derivat vom Typ **4** gebildet [6][7]. So wurde z.B. bei der Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1**) und 5,5-Diethylbarbitursäure (= 5,5-Diethylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion; **5a**) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen und in verschiedenen Lösungsmitteln immer dasselbe Produkt, nämlich 2-[5-(Dimethylamino)-4,4-dimethyl-4H-imidazol-2-yl]-2-ethylbutanamid (**6a**, *Scheme 2*) erhalten.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse weiterer Umsetzungen von **1** mit 5,5-disubstituierten und 1,5,5-trisubstituierten Barbitursäure-Derivaten sowie Folgereaktionen der Produkte beschrieben.

¹⁾ Teil der Dissertation von M. S.-D., Universität Zürich, 1990.

Schema 1



2. Reaktionen von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit 5,5-disubstituierten Barbitursäuren. – Die Umsetzung von 1 mit den 5,5-disubstituierten Barbitursäuren **5b–e** in *i*-PrOH bei ca. 70° lieferte unter CO₂-Entwicklung die 2-[5-(Dimethylamino)-4,4-dimethyl-4H-imidazol-2-yl]alkanamide **6b–e** (Schema 2)²⁾. Nach Umkristallisation wurden die Produkte als farblose Kristalle in guten Ausbeuten erhalten. Die Strukturzuordnung für **6b–e** beruht im wesentlichen auf dem Vergleich der spektralen Daten mit denjenigen von **6a**, dessen Struktur durch Röntgen-Kristallographie bestimmt worden ist [6].

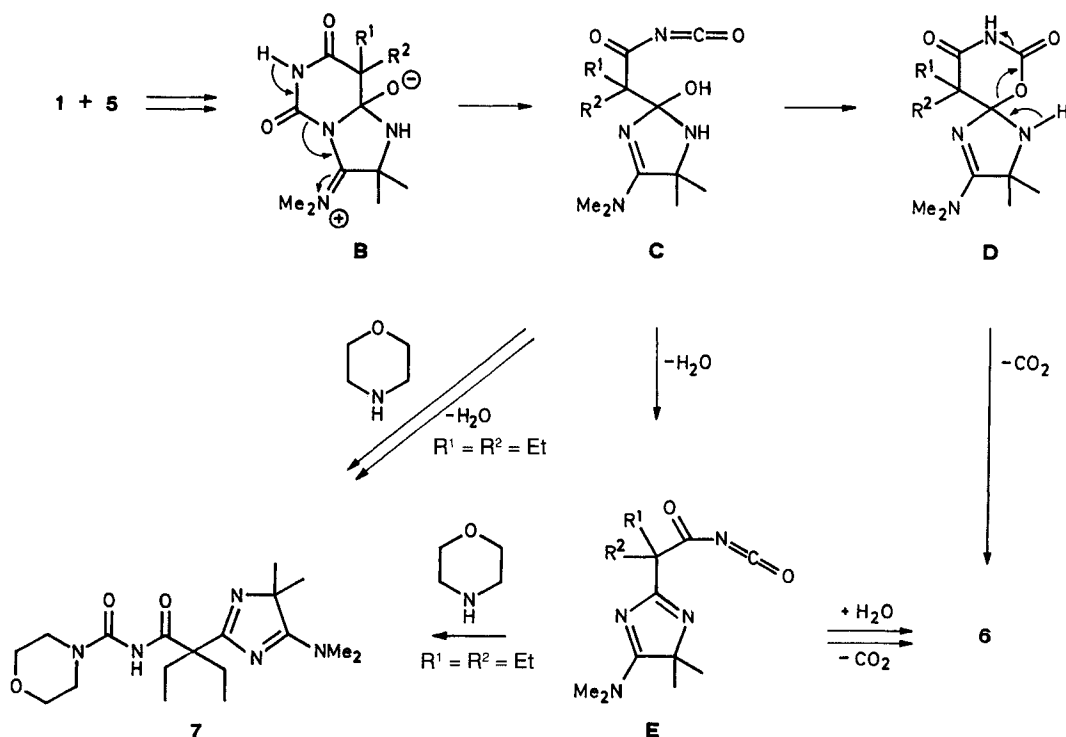
Charakteristisch sind die IR-Absorptionen (KBr) bei 3274–3240 (NH), 1684–1670 (Amid I), 1603–1595 und 1578–1570 cm⁻¹. Die beiden letzten Absorptionen können den (C=N)-Gruppen des 4H-Imidazol-Ringes und einer Aromaten-Schwingung zugeordnet werden; im Falle des Diphenyl-Derivates **6d** wird nur noch eine breite Bande bei ca. 1590 cm⁻¹ beobachtet. In den ¹H- bzw. ¹³C-NMR-Spektren (CDCl₃) absorbieren die beiden Me-Gruppen an C(4') bei 1,56–1,45 bzw. 23,2–22,5 ppm. Im Falle der an C(2) symmetrisch substituierten **6a** und **6d** tritt jeweils ein *s* bzw. *q* auf, bei **6b**, **6c** und **6e** dagegen je zwei. Die Me₂N-Gruppe erscheint im ¹H-NMR-Spektrum immer als *s* (bei **6c** und **6e** breit), im ¹³C-NMR-Spektrum von **6c** jedoch als zwei knapp getrennte Signale. Die ¹³C-Signale

²⁾ Barbitursäure selbst liefert bei der Umsetzung mit 1 andere Produkte [8].

der Ring-C-Atome erscheinen bei 188,1–187,0 (C(5')), 177,1–173,4 (C(2')) und 73,6–72,9 (C(4')), diejenigen von C(1) und C(2) bei 177,8–173,4 bzw. 65,4–55,2 ppm. Somit weist einzig C(2) grössere Schwankungen in den chemischen Verschiebungen auf; es ist in den Phenyl-substituierten Beispielen nach tieferem Feld verschoben. Im MS tritt neben M^+ als typisches Fragment-Ion in der Regel $[M-43]^+$ auf, was der Abspaltung von HNCO entsprechen dürfte.

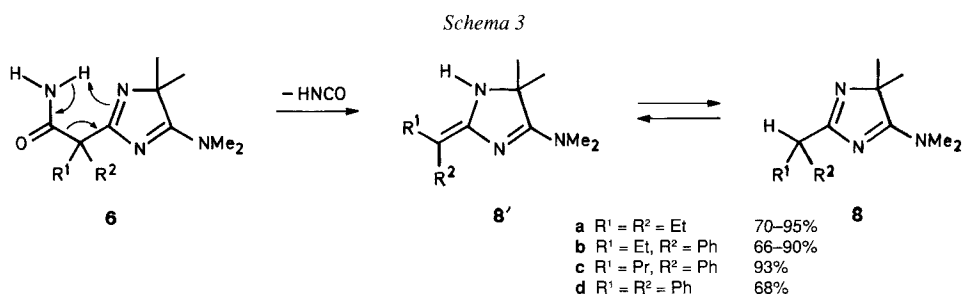
Ein plausibler Reaktionsmechanismus für die Bildung von **6** ist in *Schema 2* formuliert. Analog zu den bisher beschriebenen Reaktionen von **1** mit NH-aciden Heterocyclen wird vermutlich zuerst das bicyclische Zwitterion **B** (entspricht **A** in *Schema 1*) gebildet. Eine Ring-Öffnung des 6gliedrigen Ringes könnte dann zum Isocyanat **C** und *via* das spirocyclische Urethan **D** und Decarboxylierung zu **6** führen. Andererseits würde eine H_2O -Abspaltung in **C** das 4*H*-Imidazol **E** liefern, welches mit H_2O unter Decarboxylierung der entsprechenden Carbaminsäure ebenfalls zu **6** führen müsste.

Schema 2



Mit dem Ziel, ein als Zwischenprodukt auftretendes Isocyanat (**C** oder **E**) abzufangen, wurde **1** und **5a** in *i*-PrOH in Gegenwart von Morpholin 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach chromatographischer Aufarbeitung wurde neben 72% **6a** in 19% Ausbeute das Morpholin-Addukt **7** (*Schema 2*) erhalten. Überraschenderweise liess sich das Verhältnis von **7** zu **6a** auch bei Erhöhung der Morpholin-Konzentration nicht signifikant verbessern.

3. Thermische Fragmentierung der 4*H*-Imidazole 6. – Die gebildeten 2-(4*H*-Imidazol-2-yl)alkanamide **6** waren unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil. Nach längerem Erhitzen spaltete sich unter Bildung der 4*H*-Imidazole **8** HNCO ab (*Schema 3*), was leicht am Auftreten der durch Trimerisierung gebildeten, schwerlöslichen Cyanursäure (1,3,5-Triazin-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trion [9]) zu erkennen ist. Diese Fragmentierung wird offenbar durch Phenyl-Reste an C(2) erleichtert und liess sich im Falle der Umsetzung von **1** und **5d** als Folgereaktion nicht ganz vermeiden. Im präparativen Massstab wurde die Thermolyse am einfachsten durch Erhitzen von **6** in Substanz und direkte Destillation oder Sublimation der Produkte durchgeführt. Als Reaktionsmechanismus dieser Fragmentierung lässt sich ein Verlauf über einen cyclischen Übergangszustand entsprechend einer *retro*-En-Reaktion formulieren. Diese Abspaltung von HNCO entspricht der im MS von **6** beobachteten *McLafferty*-Fragmentierung.



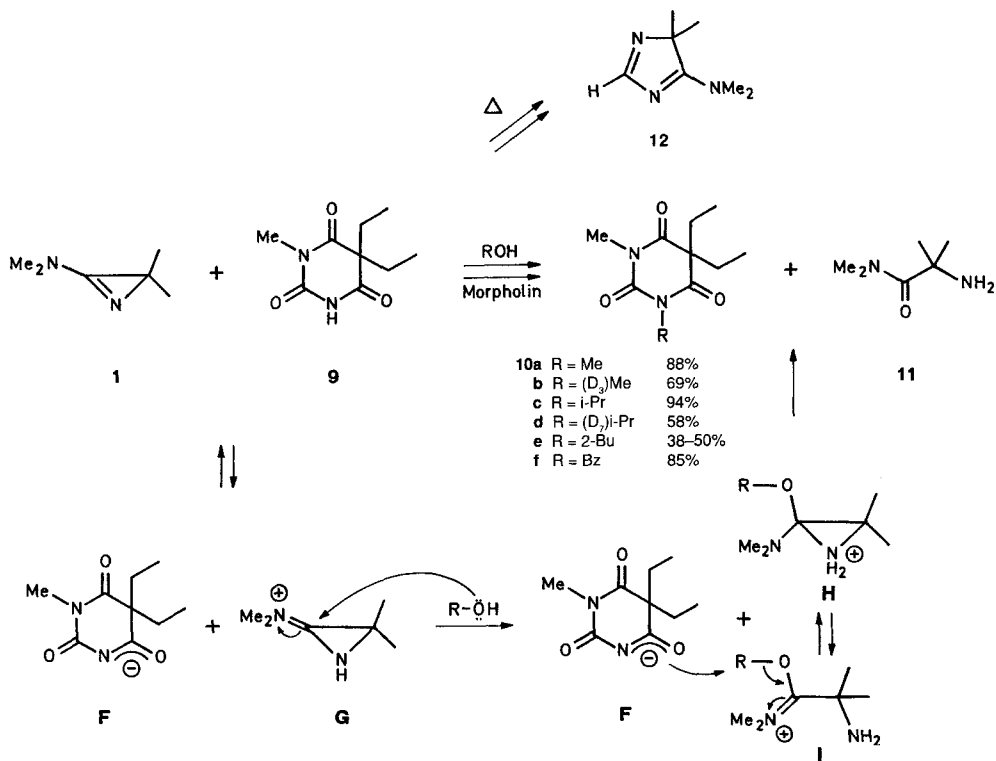
Die Strukturbestimmung der Produkte **8a–c** mit Hilfe der spektralen Daten beruht vor allem auf dem Vergleich der NMR-Spektren mit denjenigen der Ausgangsmaterialien **6**. Das Diphenyl-Derivat **8d** liegt aufgrund der NMR-Daten in der tautomeren Form **8'd** vor.

Im ¹H-NMR-Spektrum absorbieren die Me-Gruppen and C(4) als *s* bei 1,43 ppm (**8a,b**) bzw. als 2 *s* bei 1,48 und 1,47 ppm (**8c**) und Me₂N als *s* bei 3,17–3,12 ppm; H–C(1') erscheint bei **8a** als *m* bei 2,5–2,1 ppm und bei **8b,c** jeweils als *t* bei 3,57 bzw. 3,71 ppm. Die Absorptionen der Ring-C-Atome im ¹³C-NMR-Spektrum liegen bei 189,0–188,5 (C(5)), 177,1–175,8 (C(2)) und 73,1–72,7 ppm (C(4)); C(1') erscheint als *d* bei 50,6–45,5 ppm. Im ¹H-NMR-Spektrum von **8d** erscheint neben Me₂C(4) (*s*, 1,50 ppm) und Me₂N (*s*, 3,18 ppm) ein *s* bei 5,22 ppm, das HN in **8'd** zugeschrieben wird. In Übereinstimmung damit absorbiert C(1') als *s* bei 89,7 ppm, während die Ring-C-Atome praktisch unverändert bei 187,4 (C(5)), 175,1 (C(2)) und 73,1 ppm (C(4)) beobachtet werden.

4. Reaktionen von 1 mit 1,5,5-trisubstituierten Barbitursäuren. – Das gemäss *Schema 2* als Zwischenprodukt auftretende Zwitterion **B** könnte *via* Spaltung der zentralen C,N-Bindung eine Ring-Erweiterung zu einem 9gliedrigen Triazonin eingehen (vgl. *Schema 1*). Mit der Hoffnung, durch Blockierung des Reaktionsweges **B** → **C** diese Ring-Erweiterung zu erzwingen, wurde 5,5-Diethyl-1-methylbarbitursäure (**9**) mit **1** in *i*-PrOH erhitzt. Überraschenderweise bildeten sich dabei keine Azirin-Addukte, sondern die Edukte zersetzten sich langsam. Dieser Befund könnte mit der etwas geringeren Acidität von **9** (p*K*_s = 8,2–8,4 [10]) im Vergleich mit **5a** (p*K*_s = 7,8 [10]) erklärt werden; es würde also schon der erste Reaktionsschritt, nämlich die Protonierung von **1**, unterbleiben. Auch Phenole mit p*K*_s > 8 reagieren nämlich nicht mit **1**, während solche mit p*K*_s < 8 mit **1** eine Reaktion zu 2-Amino-*N*²-aryl-*N*¹,*N*¹-dimethylisobutylramiden eingehen [11].

Die Umsetzung von **1** mit **9** in Alkoholen in Gegenwart von Morpholin (Siedetemp.) ergab die an N(3) alkylierten Barbitursäure-Derivate **10** (Schema 4); der Alkyl-Rest des Alkohols ist dabei offenbar auf N(3) von **9** übertragen worden³). Diese Reaktion verlief mit MeOH, i-PrOH und PhCH₂OH in guten Ausbeuten (85–94%), und mit 2-BuOH wurden 38% des Alkylierungsproduktes erhalten. In allen Fällen konnte als weiteres Produkt 2-Amino-*N*¹,*N*¹-dimethylisobutyramid (**11**) isoliert oder nachgewiesen werden. Bei Verwendung deuterierter Alkohole als Lösungsmittel (CD₃OD, (CD₃)₂CDOD) wurden die Produkte **10** mit perdeuterierten Alkyl-Gruppen an N(3) gebildet und die Umsetzung in (+)-(*S*)-2-BuOH lieferte in 50% Ausbeute (–)-(*R*)-3-(Butan-2-yl)-5,5-diethyl-1-methylbarbitursäure (**10e**^{*}; [α]_D = –5,6)⁴).

Schema 4



³) Die gleiche Reaktion wurde bei der Umsetzung von **1** mit 5,5-Diethyl-1-phenylbarbitursäure beobachtet.

⁴) Die Konfiguration des Produktes wurde durch Vergleich mit unabhängig synthetisiertem Material bestimmt. Dazu wurde aus (+)-(*S*)-2-BuOH und Tosyl-chlorid in Pyridin (+)-(*S*)-(Butan-2-yl)toluol-4-sulfonat hergestellt, das bei der Umsetzung mit dem K-Salz von **9** unter Inversion der Konfiguration des Butan-2-yl-Restes **10e**^{*} mit einem [α]_D von –5,4 lieferte.

Weitere Kontrollexperimente zeigten, dass Morpholin durch andere Basen, wie z.B. Dipropylamin oder Guanidin, ersetzt werden kann, ohne dass sich der Reaktionsverlauf wesentlich ändert, abgesehen von etwas geringeren Ausbeuten. In Abwesenheit auch nur einer der vier Komponenten (**9**⁵), (**1**⁶), Base⁷) oder Alkohol erfolgte keine Reaktion.

Aufgrund dieser Befunde wurde für die Alkylierung von **9** der in *Schema 4* formulierte Reaktionsmechanismus vorgeschlagen. Das im ersten Schritt gebildete Amidinium-Ion **G** wird nicht von der deprotonierten Barbitursäure **F**, sondern vom Alkohol nucleophil angegriffen unter Ausbildung des Aziridins **H** mit Orthoamid-Struktur. Das Anion **F** reagiert nun *via* nucleophile Substitution am *O*-Alkyl-Rest des aus **H** entstandenen Ions **I** zu **10** und **11**.

In einem weiteren Versuch, unter energischeren Bedingungen bei der Umsetzung von **9** und **1** eine Ring-Erweiterung zu erzwingen, wurde ein Gemisch der Edukte in DMF im Bombenrohr auf 120° erhitzt. Als Hauptprodukt wurde dabei in *ca.* 20% Ausbeute 5-(Dimethylamino)-4,4-dimethyl-4*H*-imidazol (**12**) isoliert (*Schema 4*). Die Ausbeute an **12** liess sich auf 48% steigern, wenn **1** und **9** im Verhältnis 4:1 in Substanz im Bombenrohr 3 d auf 70° erhitzt wurden. Dasselbe Produkt **12** wurde in 36% Ausbeute aus der analogen Umsetzung von 5,5-Diethyl-1-phenylbarbitursäure mit **1** isoliert. Erwähnenswert ist dabei, dass das jeweilige Barbitursäure-Derivat fast quantitativ zurückisoliert wurde. Offenbar dient dieses als Katalysator, denn beim Erhitzen von reinem **1** unter den erwähnten Bedingungen wurde kein **12** gebildet. Das 4*H*-Imidazol **12** erwies sich als sehr hygroskopische Verbindung, deren Kristalle an der Luft rasch zerfliessen.

Im ¹H-NMR-Spektrum erscheinen die Signale für H–C(2) bei 7,45 ppm, für Me₂N (3,18 ppm) und Me₂C(4) (1,43 ppm) jeweils als s. Die Absorptionen im ¹³C-NMR-Spektrum liegen bei 189,0 (*s*, C(5)), 162,0 (*d*, C(2)), 72,0 (*s*, C(4)) und 22,1 ppm (*q*, Me₂C). Die Me₂N-Gruppe tritt als sehr breites Signal um 39 ppm auf.

5. Diskussion. – Die beschriebenen Reaktionen von **1** mit 5,5-disubstituierten Barbitursäuren zeigen, dass die Bildung von 4*H*-Imidazolen bei der Umsetzung des 3-Amino-2*H*-azirins **1** mit NH-aciden Heterocyclen, die das Strukturelement CO–NH–CO–NH enthalten, allgemeiner Natur ist. Es ist wahrscheinlich, dass auch bei dieser Reaktion primär ein bicyclisches Zwischenprodukt vom Typ **B** (*Schema 2*) gebildet wird, dass aber die Ring-Öffnung zu **C** gegenüber der Ring-Erweiterung sehr stark begünstigt ist.

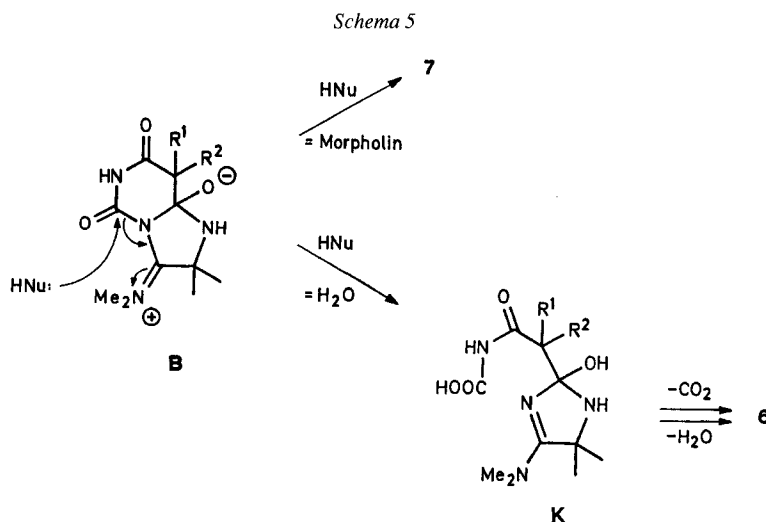
Der für die Bildung von **C** formulierte Mechanismus ist im Falle *N*-substituierter Barbitursäuren (z.B. **9**) nicht mehr möglich. Dass trotzdem keine Ring-Erweiterung auftritt, erklären wir damit, dass das Zwitterion **B** nicht gebildet wird. Dass aufgrund des etwas höheren p*K*_s-Wertes von **9** schon die Protonierung des Azirins **1** unterbleiben könnte, ist durch die Versuche in Gegenwart von Morpholin widerlegt worden. Für die gemäss *Schema 4* ablaufende *N*-Alkylierung, die unter Inversion der Konfiguration des Alkyl-Restes erfolgt, ist nämlich ebenfalls die Bildung des Iminoaziridins **G** notwendig, da nur dann die nucleophile Addition des Alkohols zum dreigliedrigen Orthoamid-Derivat **H** bzw. dem *O*-alkylierten Amid **I** erfolgen kann.

⁵) Eine entsprechende Alkylierung wurde auch mit 1-Isopropyl-7-methylchinazolin-2,4-dion bzw. mit 1-Alkylhydantoinen beobachtet [12]. Ebenso trat bei der Umsetzung von **1** mit 1,3-Benzoxazol-2(3*H*)-thion in *i*-PrOH eine analoge *S*-Alkylierung ein [13]. Diese verlief ohne Zusatz einer weiteren Base.

⁶) Keine Reaktion trat ein, wenn **1** durch ein anderes Amidin wie z.B. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecan (DBU) ersetzt wurde.

⁷) Wie erwähnt kann Morpholin durch ein anderes sekundäres Amin oder auch durch Guanidin ersetzt werden.

Über welche Zwischenstufen die Reaktion vom Zwitterion **B** zu den Produkten **6** verläuft, ist nicht mit Sicherheit anzugeben. Obwohl die Bildung des Harnstoff-Derivates **7** in Gegenwart von Morpholin das Auftreten eines Isocyanats vom Typ **C** oder **E** wahrscheinlich macht, stellt es keinen Beweis dar. Vielmehr würde ein direkter nucleophiler Angriff vom Morpholin an der (C=O)-Gruppe von **B** ebenfalls zu **7** führen (*Schema 5*). Analog dazu könnte der nucleophile Angriff von H_2O zum Carbaminsäure-Derivat **K** führen, welches *via* Decarboxylierung und H_2O -Abspaltung **6** liefern würde. Da für diesen Reaktionsverlauf katalytische Mengen von H_2O genügen, ist er nicht mit Sicherheit auszuschliessen. Gegen die Bildung von **K** als Zwischenprodukt spricht allerdings, dass bei der Umsetzung in verschiedenen Alkoholen keine entsprechenden Carbaminsäure-ester gebildet werden.



Die im Reaktionsgemisch von **1**, Alkohol und Morpholin erfolgende Alkylierung von **9** ist nicht in allen Details klar. So kann z. Zt. vor allem die Rolle von Morpholin (bzw. anderen Basen) nicht erklärt werden⁸⁾. Wahrscheinlich sind diese Basen nicht direkt an der Reaktion beteiligt, sondern für die Ausbildung eines Puffer-Systems verantwortlich. Analogien zu dem in *Schema 4* formulierten reaktiven Zwischenprodukt **I** für die Alkylierung finden sich bei einer Reihe entsprechender Reaktionen, bei denen Gemische von Dimethylformamid (DMF) und Dimethyl-sulfat, Alkyl- oder Phenyl-chloroformat, SOCl_2 , POCl_3 etc. eingesetzt werden (s. z.B. [14–18]). So kann beispielsweise das Gemisch von DMF und Dimethyl-sulfat zur Überführung von Carbonsäuren in die entsprechenden Methylester verwendet werden [14].

Unklar ist vorläufig auch der Mechanismus der Bildung des 4*H*-Imidazols **12** beim Erhitzen von **1** und **9** in DMF. Offenbar stammen alle Atome von **12** aus dem Aminoazirin **1**, denn **9** wird fast vollständig zurückisoliert. Auch hier muss primär eine Protonierung von **1**

⁸⁾ Wie erwähnt, erfolgt eine entsprechende *S*-Alkylierung auch ohne Zusatz von Morpholin [13].

erfolgen, denn in Abwesenheit von **9** tritt unter sonst gleichen Bedingungen keine Reaktion ein. Ob die Bildung von Verbindungen des Typs **12** allgemeiner Natur ist, ist z. Zt. ebenfalls nicht bekannt.

Wir danken Herrn *H. Frohofer* für IR-Spektren und Elementaranalysen, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren, den Herren Dr. *R. Hollenstein* und Dr. *R.W. Kunz* für NMR-Spektren und Herrn Prof. Dr. *K. Bernauer, F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, für die Überlassung der 5,5-disubstituierten Barbiturate **5b–d**. Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, sei für finanzielle Unterstützung gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines: S. [19]. Wenn nicht anders vermerkt, UV-Spektren in EtOH, IR-Spektren in KBr, NMR-Spektren in CDCl₃ und Massenspektren (EI) bei 70 eV.

1. Umsetzungen von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit 5,5-disubstituierten Barbitursäuren 5. – 1.1. *Mit 5,5-Diethylbarbitursäure (5a) zu 2-[5'-(Dimethylamino)-4',4'-dimethyl-4H-imidazol-2'-yl]-2-ethylbutanamid (6a).* S. [6].

1.2. *Mit 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (5b).* Eine Lsg. von 300 mg (1,3 mmol) **5b** und 200 mg (1,8 mmol) **1** in 5 ml i-PrOH wurde 6 h unter Ar erhitzt (Badtemp. 85°). Nach dem Abdampfen des Lsgm. und Trocknen bei RT. i.HV. wurde aus CHCl₃/Et₂O/Hexan umkristallisiert: 369 mg (95%) 2-[5'-(Dimethylamino)-4',4'-dimethyl-4H-imidazol-2'-yl]-2-phenylbutanamid (**6b**). Schmp. (Zers.) 153,0–153,5°. UV: 276 (3,99). IR: 3440m (br.), 3250s, 2970m, 2935w, 1670s, 1595s, 1575s, 1424m, 1408m, 1381m, 1309m, 1270s, 1212w, 1148w, 943w, 920w, 858w, 760w, 740m, 710m, 695m. ¹H-NMR (90 MHz): 10,07 (br. s, NH); 7,5–7,1 (m, 5 arom. H); 5,87 (br. s, NH); 3,08 (s, (CH₃)₂N); 2,7–2,3 (m, CH₃CH₂); 1,47 (s, (CH₃)₂C); 0,87 (t, J = 7, CH₃CH₂). ¹³C-NMR (25,2 MHz): 188,1 (s, C(5')); 175,3 (s, C(2), C=O); 142,8 (s, 1 arom. C); 128,1, 127,2 (2d, 4 arom. CH); 126,6 (d, 1 arom. CH); 73,6 (s, (CH₃)₂C); 59,0 (s, C(2)); 39,5 (q, (CH₃)₂N); 29,1 (t, CH₃CH₂); 23,1, 22,7 (2q, (CH₃)₂C); 10,1 (q, CH₃CH₂). MS: 300 (5, M⁺), 272 (41), 257 (35), 242 (100), 240 (24), 229 (52), 214 (38), 182 (20), 113 (47), 94 (21), 91 (48), 72 (21), 70 (20), 69 (21). Anal. ber. für C₁₇H₂₄N₄O (300,41): C 67,97, H 8,05, N 18,65; gef.: C 67,70, H 8,02, N 18,95.

1.3. *Mit 5-Phenyl-5-propylbarbitursäure (5c).* In Analogie zu 1.2 wurden 300 mg (1,2 mmol) **5c** mit 125 mg (1,1 mmol) **1** umgesetzt: 330 mg (86%) 2-[5'-(Dimethylamino)-4',4'-dimethyl-4H-imidazol-2'-yl]-2-phenylpentanamid (**6c**). Schmp. (Zers.) 169,7–170,5°. UV: 276,5 (3,99). IR: 3430w (br.), 3240m, 2965w, 2935w, 1675s, 1603s, 1570m, 1404w, 1375m, 1322w, 1300w, 1286w, 1263w, 1244w, 1210w, 1130m, 950w, 750w, 714w, 698w. ¹H-NMR (200 MHz): 10,25 (br. s, NH); 7,55–7,4 (m, 2 arom. H); 7,4–7,15 (m, 3 arom. H); 5,70 (br. s, NH); 3,12 (br. s, (CH₃)₂N); 2,65–2,3 (m, CH₃CH₂CH₂); 1,52, 1,50 (2 s, (CH₃)₂C); 1,45–1,1 (m, CH₃CH₂CH₂); 0,94 (t, J = 6,9, CH₃CH₂CH₂). ¹³C-NMR (CD₂Cl₂, 25,2 MHz): 187,9 (C(5')); 175,4, 175,3 (C(2'), C=O); 143,0 (1 arom. C); 128,1, 127,1 (4 arom. CH); 126,6 (1 arom. CH); 73,6 ((CH₃)₂C); 58,0 (C(2)); 39,5, 39,4 ((CH₃)₂N); 38,0 (CH₃CH₂CH₂); 23,2, 22,7 ((CH₃)₂C); 19,1 (CH₃CH₂CH₂); 14,7 (CH₃CH₂CH₂). MS: 314 (<5, M⁺), 272 (40), 255 (11), 242 (46), 240 (16), 230 (17), 229 (98), 215 (16), 214 (100), 144 (11), 117 (11), 113 (30), 91 (58), 72 (13), 56 (14), 44 (10). Anal. ber. für C₁₈H₂₆N₄O (314,42): C 68,76, H 8,34, N 17,82; gef.: C 68,48, H 8,32, N 17,91.

1.4. *Mit 5,5-Diphenylbarbitursäure (5d).* Eine Lsg. von 280 mg (12 mmol) **5d** und 160 mg (1,4 mmol) **1** in i-PrOH wurde 3 h unter Ar erhitzt (Badtemp. 60–80°). Beim Stehen bei RT. kristallisierte ein Teil von **6d** aus und wurde aus CHCl₃/Et₂O/Pentan umkristallisiert: 109 mg. Das Filtrat wurde eingedampft und 2× chromatographiert (Alox, MeOH/CHCl₃ 1:9 bzw. Sil, MeOH/CHCl₃ 1:9): 159 mg 2-[5'-(Dimethylamino)-4',4'-dimethyl-4H-imidazol-2'-yl]-2-diphenylacetamid (**6d**). Gesamtausbeute 268 mg (77%). Schmp. (Zers.) 156–158°. UV: 278 (4,02). IR: 3420w (br.), 3270m, 2970w, 2935w, 1679s, 1590s, 1490w, 1444m, 1427m, 1404m, 1360m, 1265m, 1165m, 934m, 912w, 769w, 755w, 742w, 702m, 698m, 640m. ¹H-NMR (90 MHz): 10,1 (br. s, NH); 7,35–7,15 (s, 10 arom. H); 6,00 (br. s, NH); 3,03 (s, (CH₃)₂N); 1,45 (s, (CH₃)₂C). ¹³C-NMR (25,2 MHz): 187,1 (C(5')); 174,6 (C(2'), C=O); 141,5 (2 arom. C); 129,7, 127,2 (8 arom. CH); 126,5 (2 arom. CH); 73,4 ((CH₃)₂C); 65,4 (C(2)); 39,5 ((CH₃)₂N); 22,5 ((CH₃)₂C). MS: 348 (3, M⁺), 305 (43), 304 (100), 290 (34), 168 (11), 167 (73), 166 (10), 165 (28), 152 (15), 133 (27). Anal. ber. für C₂₁H₂₄N₄O (348,45): C 72,39, H 6,94, N 16,08; gef.: C 72,52, H 7,23, N 15,94.

1.5. *Mit 5-(Cyclopropylmethyl)-5-isopropylbarbitursäure (5e).* Eine Suspension von 182 mg (0,8 mmol) **5e** und 110 mg (1 mmol) **1** in 5 ml abs. i-PrOH wurde 3,5 d unter Rückfluss erhitzt (Ar, Badtemp. 100–110°). Nach Umkristallisation aus CHCl₃/Et₂O/Hexan wurden 194 mg Produkt erhalten, das laut IR-Spektrum noch mit **5e**

verunreinigt war. Chromatographie (Sil, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) und erneute Umkristallisation ergaben 140 mg (59%) 2-(Cyclopropylmethyl)-2-[5'-(dimethylamino)-4',4'-dimethyl-4H-imidazol-2'-yl]-3-methylbutanamid (**6e**). Schmp. (Zers.) 148,4–152,5°. UV: 274,5 (3,96). IR: 3430w (br.), 3250m, 2985m, 2965m, 2935m, 1674s, 1599s, 1576s, 1460w, 1425m, 1403m, 1308w, 1280m, 1270m, 1247m, 1215w, 1163w, 1142m, 1118w, 1060w, 1050w, 1017w, 947w, 922w, 822w, 758w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 10,15, 5,80 (2 br. s, 2 NH); 3,15 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,36 (sept., $J \approx 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2,1–1,9 (m, CH_2); 1,46, 1,45 (2 s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 0,94, 0,88 (2 d, $J = 6,9$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 0,6–(–0,1) (m, 5 H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz): 187,0 (s, C(5')); 176,1, 175,6 (2 s, C(2'), C=O); 72,9 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 57,6 (s, C(2)); 39,4 (t und q, CH_2 , $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 35,5 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 22,9, 22,7 (2 q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 18,3 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 7,9 ($(\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 4,4, 4,0 ($(\text{CH}_2)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz, CD_3OD): 188,5 (C(5')); 178,0, 176,3 (C(2'), C=O); 73,9 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 58,7 (C(2)); 40,4 (CH_2); 39,8 (br., $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 36,8 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 23,0, 22,8 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 19,0, 18,7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 8,6 ($(\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 5,0, 4,9 ($(\text{CH}_2)_2\text{CH}$). MS: 292 (22, M^+), 291 (35), 250 (55), 249 (54), 248 (100), 235 (31), 234 (61), 232 (24), 220 (28), 218 (20), 209 (23), 207 (27), 206 (34), 205 (21), 204 (22), 192 (29), 153 (40), 113 (66), 72 (30), 56 (23), 55 (22). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ (292,43): C 65,72, H 9,65, N 19,16; gef.: C 65,32, H 9,43, N 19,05.

2. Thermolyse der Azirin-Addukte 6. – 2.1. 5-(Dimethylamino)-2-(1-ethylpropyl)-4,4-dimethyl-4H-imidazol (**8a**). Im Kugelrohr wurden 100 mg (0,4 mmol) **6a** bis zur Schmelze (ca. 120°) erhitzt. Dieser Vorgang wurde wiederholt, bis sich beim Abkühlen keine Kristalle mehr bildeten. Das Öl wurde abdestilliert (85–120°/0,5 Torr), in Et_2O aufgenommen, die gebildete Cyanursäure (s. unten) abfiltriert, das Filtrat über Molekularsieb (4Å) getrocknet und erneut im Kugelrohr bei 85°/0,7 Torr destilliert: 61–83 mg (70–95%) **8a**. Farbloses Öl. IR (CHCl_3): 3200w (br.), 2960s, 2930s, 2875m, 1598s, 1580s, 1458w, 1423w, 1405w, 1388m, 1377w, 1354m, 1322w, 1298m, 1265m, 952w, 918w. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 3,17 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,5–2,1 (m, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 1,8–1,45 (m, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 1,43 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 0,83 (t, $J = 6,5$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$): 188,7 (s, C(5)); 177,1 (s, C(2)); 72,7 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 45,5 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 39,5 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 25,6 (t, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 23,2 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 11,9 (q, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$). MS: 209 (3, M^+), 181 (50), 180 (20), 167 (12), 166 (100), 113 (19), 110 (29), 96 (15), 83 (10). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3$ (209,34): C 68,85, H 11,07, N 20,07; gef.: C 68,92, H 11,12, N 20,04.

2.2. 5-(Dimethylamino)-4,4-dimethyl-2-(1-phenylpropyl)-4H-imidazol (**8b**). Im Kugelrohr wurden 107 mg (0,36 mmol) **6b** bis zur Schmelze erhitzt und das Produkt bei 130°/0,5 Torr destilliert. Nach längerem Stehen kristallisierte das Öl: 60–87 mg (66–90%) **8b**. Farblose Kristalle. Schmp. 97°. UV: 275 (3,98). IR: 3450w (br.), 2970m, 2930m, 2870w, 1593s, 1580s, 1490w, 1487w, 1408w, 1372m, 1360m, 1270s, 1204m, 1184m, 954w, 937w, 920w, 768w, 740w, 720w, 700m. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 7,5–7,1 (m, 5 arom. H); 3,57 (t-artig, $J \approx 7$, PhCH); 3,12 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,3–1,7 (m, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2$); 1,43 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 0,87 (t, $J = 6,5$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz): 189,0 (C(5)); 176,0 (C(2)); 142,7 (1 arom. C); 128,4, 128,2 (4 arom. CH); 126,3 (1 arom. CH); 73,1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 50,6 (PhCH); 39,5 (br., $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 27,9 (CH_3CH_2); 23,0, 22,9 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 12,5 (CH_3CH_2). MS: 257 (6, M^+), 256 (7), 244 (10), 242 (30), 230 (19), 229 (100), 215 (12), 214 (61), 119 (22), 113 (17), 91 (56), 69 (17), 44 (10), 42 (18), 41 (16). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3$ (257,38): C 74,66, H 9,01, N 16,33; gef.: C 74,64, H 9,29, N 16,57.

2.3. 5-(Dimethylamino)-4,4-dimethyl-2-(1-phenylbutyl)-4H-imidazol (**8c**). In Tetrachloroethylen wurden 150 mg (0,48 mmol) **6c** 3 d unter Ar erhitzt (Badtemp. 145°). Nach präp. DC (Sil, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) wurden 120 mg (93%) **8c** erhalten. Farbloses Öl. UV: 275 (3,98). IR (CHCl_3): 3160w (br.), 2960s, 2935s, 2870m, 1594s, 1582s, 1492w, 1453m, 1422m, 1408m, 1378m, 1364m, 1311m, 1280m, 1265m, 1180m, 1135w, 1100w, 753w, 732w, 720w. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,5–7,4 (m, 2 arom. H); 7,4–7,15 (m, 3 arom. H); 3,71 (t-artig, $J \approx 7$, PhCH); 3,14 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,2–2,0, 1,95–1,75 (2 m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,48, 1,47 (2 s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1,4–1,2 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 0,90 (t, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz): 188,5 (s, C(5)); 175,8 (s, C(2)); 142,4 (s, 1 arom. C); 128,1, 127,9 (2 d, 4 arom. CH); 126,0 (d, 1 arom. CH); 72,8 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 48,5 (d, PhCH); 39,3 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 36,8 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 22,9, 22,8 (2 q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 20,9 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 14,0 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$). MS: 271 (7, M^+), 242 (25), 230 (21), 229 (100), 215 (14), 214 (81), 113 (12), 91 (52), 42 (19), 41 (13). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3$ (271,41): C 75,23, H 9,29, N 15,48; gef.: C 75,39, H 9,41, N 15,36.

2.4. 5-(Dimethylamino)-2-(diphenylmethyliden)-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2H-imidazol (**8'd**). Im Kugelrohr wurden 100 mg (0,3 mmol) **6d** auf 150° erhitzt, bis die ganze Menge geschmolzen war. Dann wurde bei 145–150°/0,5 Torr destilliert: 59 mg (68%) **8'd**. Schmp. 134–138°. IR: 3380w (br.), 3060w, 3025w, 2980w, 2970w, 2930w, 1600s, 1578s, 1492w, 1447w, 1422w, 1400w, 1373w, 1360w, 1310s, 1300m, 1264w, 1210w, 1050w, 1033w, 1014w, 919w, 815w, 758m, 731m, 703m. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): 7,6–7,1 (m, 10 arom. H); 5,22 (s, NH); 3,18 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,50 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$): 187,4 (C(5)); 175,1 (C(2)); 140,0 (2 arom. C); 128,4, 127,6 (8 arom. CH); 127,8 (2 arom. CH); 89,7 (Ph, C=C); 73,1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 40,0 (br., $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 22,5 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

2.5. Bildung von 1,3,5-Triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion (=Cyanursäure). Bei allen Thermolysen der Exper. 2 wurde als Nebenprodukt Cyanursäure [9] erhalten. Schmp. >300°. MS: 130 (3), 129 (76, M^+), 87 (2), 86 (11), 70 (8), 45 (2), 44 (100), 43 (87), 42 (7), 41 (3).

3. Umsetzung von 1 und 5,5-Diethylbarbitursäure (5a) in Gegenwart von Morpholin. In 5 ml abs. i-PrOH wurden 317 mg (1,7 mmol) **5a** mit 250 mg (2,2 mmol) **1** und 191 mg (2,2 mmol) Morpholin versetzt und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach präp. DC (Sil, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) wurden 314 mg (72%) **6a** (s. [6]) und 119 mg (19%) 2-[5'-(Dimethylamino)-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl]-2-ethyl-N-[4-(morpholinocarbonyl)]butanamid (**7**) erhalten. Farblose Kristalle. Schmp. (Zers.) 124,0–125,8° (aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$). UV: 211,5 (4,04), 275 (4,04); min 242 (3,46). IR: 3450w (br.), 2960m, 2930w, 2870w, 1688s, 1674s, 1606m, 1598m, 1574m, 1525w, 1454m, 1425m, 1405m, 1380w, 1358m, 1264m, 1247m, 1209w, 1142s, 1112m, 985w, 962w, 935w, 849w. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 3,85–3,65, 3,65–3,45 (2m, 8 H, Morpholin); 3,20 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,03 (q, $J = 6,5$, 2 CH_3CH_2); 1,50 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 0,73 (t, $J = 6,5$, CH_3CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz): 187,5 (s, $\text{C}(5')$); 175,9, 172,6 (2s, $\text{C}(2')$, $\text{C}(1)=\text{O}$); 152,0 (s, $\text{C}=\text{O}$, Harnstoff); 73,1 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 66,3 (t, 2 CH_2O); 56,2 (s, $\text{C}(2)$); 44,6 (t, 2 CH_2N); 39,2 (br.q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 31,3 (t, CH_3CH_2); 23,1 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 9,6 (q, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{C}$). MS: M^+ nicht sichtbar, 321 (3), 280 (17), 729 (100), 235 (14), 209 (36), 208 (49), 194 (40), 113 (32), 72 (13), 70 (13), 69 (11), 57 (13), 56 (14), 55 (11), 43 (11), 42 (29), 41 (18). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ (365,48): C 59,16, H 8,55, N 19,16; gef.: C 59,02, H 8,58, N 19,12.

4. Umsetzungen von 1 mit 1,5,5-trisubstituierten Barbitursäuren; Alkylierungen von 5,5-Diethyl-1-methylbarbitursäure (9) mit Alkoholen⁹⁾. 4.1. Variation der Alkohole. 4.1.1. 5,5-Diethyl-1,3-dimethylbarbitursäure (**10a**). In 5 ml abs. MeOH wurden 337 mg (1,7 mmol) **9** mit 250 mg (2,2 mmol) **1** und 191 mg (2,2 mmol) Morpholin versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 1 d wurden nochmals gleiche Mengen von **1** und Morpholin, und nach 2 d weitere 250 mg **1** zugegeben. Nach 6 d wurde mittels präp. DC (Sil, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19:1) aufgearbeitet: 110 mg **9** und 366 mg Produktgemisch, aus dem nach Kugelrohr-Destillation bei 80°/0,1 Torr 223 mg **10a** (62%; 88% bzgl. des umgesetzten **9**) erhalten wurden, das beim Stehen bei RT. kristallisierte. Farblose Kristalle. Schmp. 34,5–35,4° ([20]: 35–36°). IR: 2968w, 2935w, 2880w, 1745w, 1688s, 1679s, 1451s, 1421m, 1376s, 1330m, 1322m, 1278w, 1260w, 1195w, 1075w, 1039w, 972w, 865w, 758w, 745w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): 3,38 (s, 2 CH_3N); 2,05 (q, $J = 7,5$, 2 CH_3CH_2); 0,80 (t, $J = 7,5$, 2 CH_3CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz): 171,7 (s, C(4), C(6)); 150,9 (s, C(2)); 58,1 (s, C(5)); 32,7 (t, CH_3CH_2); 28,2 (q, 2 CH_2N); 9,4 (q, 2 CH_3CH_2). MS: M^+ nicht sichtbar, 184 (91), 183 (28), 169 (100), 126 (34), 112 (24), 83 (17), 69 (16), 58 (14), 55 (22), 42 (13), 41 (34). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (212,25): C 56,59, H 7,60, N 13,20; gef.: C 56,65, H 7,58, N 13,05.

4.1.2. 5,5-Diethyl-1-(D_3)methyl-3-methylbarbitursäure (**10b**). Eine Lsg. von 337 mg (1,7 mmol) **9**, 250 mg (2,2 mmol) **1** und 191 mg (2,2 mmol) Morpholin in 5 ml CD_3OD wurde 6,5 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung mittels präp. DC (Sil, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19:1) wurden 211 mg **9** und 95 mg (26%; 69% bzgl. des umgesetzten **9**) **10b** erhalten. Schmp. 34,3–35,3°. IR: 2965w, 2935w, 2880w, 1745w, 1685s, 1678s, 1440s, 1405s, 1378m, 1325m, 1274w, 1240w, 1192w, 1070w, 1050w, 1010w, 926w, 877w, 742w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): 3,38 (s, CH_3N); 2,05 (q, $J = 7,5$, 2 CH_3CH_2); 0,80 (t, $J = 7,5$, 2 CH_3CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz): 171,9 (C(4), C(6)); 151,2 (C(2)); 58,1 (C(5)); 32,8 (2 CH_3CH_2); 29,5 (m, CD_3N); 28,2 (CH_3N); 9,3 (2 CH_3CH_2). $^2\text{H-NMR}$ (30,7 MHz): 3,23 (CD_3N). MS: M^+ nicht sichtbar, 187 (69), 186 (22), 173 (10), 172 (100), 129 (18), 126 (19), 115 (19), 112 (20), 83 (18), 69 (16), 55 (17), 41 (24), 39 (13). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{D}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (215,27): C 55,80, H 6,09, N 13,01; gef.: C 55,98, H 5,80, N 13,29.

4.1.3. 5,5-Diethyl-1-isopropyl-3-methylbarbitursäure (**10c**). Umsetzung und Aufarbeitung erfolgten analog zu 4.1.1 in 5 ml abs. i-PrOH. Nach 3,5 d wurden 384 mg (94%) **10c** mit einem Schmp. um 20° erhalten. UV: 225 (3,81). IR (CHCl_3): 2965w, 2930w, 2870w, 1741w, 1685s, 1674s, 1435m, 1380m, 1365m, 1320m, 1263w, 1035w, 1020w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): 5,11 (sept., $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 3,33 (s, CH_3N); 2,03 (q, $J = 8$, 2 CH_3CH_2); 1,48 (d, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 0,80 (t, $J = 8$, 2 CH_3CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz): 171,5, 171,4 (2s, C(4), C(6)); 150,3 (s, C(2)); 57,9 (s, C(5)); 46,9 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 32,9 (t, 2 CH_3CH_2); 28,0 (q, CH_3N); 19,5 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 9,3 (q, 2 CH_3CH_2). MS: 240 (8, M^+), 212 (100), 199 (41), 170 (71), 169 (24), 155 (36), 98 (55), 97 (25), 83 (44), 70 (51), 69 (24), 58 (37), 55 (47), 43 (21), 42 (35), 41 (85). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (240,31): C 49,98, H 8,39, N 11,66; gef.: C 60,24, H 8,27, N 11,64.

4.1.4. 5,5-Diethyl-1-(D_3)isopropyl-3-methylbarbitursäure (**10d**). In 5 ml $(\text{CD}_3)_2\text{CDOD}$ wurden 337 mg (1,7 mmol) **9**, 250 mg (2,2 mmol) **1** und 191 mg (2,2 mmol) Morpholin 4 d unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung mittels präp. DC (Sil, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19:1) ergab 244 mg (58%) **10d**. IR (CHCl_3): 2965w, 2935w, 2875w, 2240w, 2225w, 1743w, 1685s, 1678s, 1455w, 1443m, 1435m, 1386m, 1380m, 1329m, 1322m, 1260w, 1052w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): 3,33 (s, CH_3N); 2,02 (q, $J = 7,3$, 2 CH_3CH_2); 0,78 (t, $J = 7,3$, 2 CH_3CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (25,2 MHz): 171,6, 171,5 (C(4),

⁹⁾ Bei all diesen Reaktionen wurde 2-Amino- N^1,N^1 -dimethylisobutyramid (**11**) als Nebenprodukt nachgewiesen.

C(6)); 150,4 (C(2)); 58,0 (C(5)); 46,3 (*t*-artig, $J \approx 21$, (CD_3)₂CD); 32,9 (2 CH_3CH_2); 28,0 (CH_3N); 18,6 (*sept*-artig, $J = 19$, (CD_3)₂CD); 9,3 (2 CH_3CH_2). ²H-NMR (30,7 MHz): 4,77 ((CD_3)₂CD); 1,11 ((CD_3)₂CD). MS: 247 (3, M^+), 219 (100), 218 (21), 201 (27), 171 (100), 170 (34), 156 (63), 98 (45), 97 (22), 83 (43), 74 (41), 65 (29), 55 (34), 46 (25), 41 (44). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{D}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (247,35): C 58,27, H 5,30, N 11,33; gef.: C 58,37, H 5,30, N 11,36.

4.1.5. *1-(Butan-2-yl)-5,5-diethyl-3-methylbarbitursäure (10e)*. Umsetzung und Aufarbeitung erfolgte analog zu 4.1.4 in 5 ml 2-BuOH: 166 mg (38%) **10e** und 222 mg Mischfraktion, die laut ¹H-NMR zu 75% aus **10e** bestand. **10e**: Farbloses Öl. Sdp. 80°/0,1 Torr. IR (CHCl_3): 2970w, 2940w, 2875w, 1745w, 1687s, 1677s, 1610w, 1457m, 1438m, 1410w, 1380m, 1324m, 1255w, 1068w. ¹H-NMR (60 MHz): 4,90 (*sext*-artig, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 3,33 (CH_3N); 2,02 (q , $J = 7,5$, 2 CH_3CH_2); 1,92 (*qd*-artig, $J \approx 7$, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 1,42 (d , $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 0,87 (t , $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 0,70 (t , $J = 7,5$, 2 CH_3CH_2). ¹³C-NMR (25,2 MHz): 171,8, 171,7 (2 s, C(4), C(6)); 150,6 (s, C(2)); 58,1 (s, C(5)); 52,8 (d , $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 33,1, 32,9 (2 t , 2 CH_3CH_2); 28,1 (q , CH_3N); 26,3 (t , $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 18,0 (q , $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 11,3 (q , $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$); 9,4 (q , 2 CH_3CH_2). MS: 254 (2, M^+), 225 (35), 199 (100), 170 (22), 168 (23), 98 (21), 97 (23), 83 (25), 70 (57), 55 (39), 42 (22), 41 (60). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (254,33): C 61,39, H 8,72, N 11,01; gef.: C 61,60, H 8,92, N 11,09.

4.1.6. (–)-(R)-1-(Butan-2-yl)-5,5-diethyl-3-methylbarbitursäure (**10e***). In 3 ml (+)-(S)-2-BuOH ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14,9$ ($c = 2$, MeOH)) wurden 198 mg (1 mmol) **9** mit 150 mg (1,3 mmol) **1** und 115 mg (1,3 mmol) Morpholin 4 d unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung mittels präp. DC (Sil, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19:1) ergab 126 mg (50%) **10e*** und 75 mg einer Mischfraktion, die laut ¹H-NMR zu ca. 66% aus **10e*** bestand. **10e***: Farbloses Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5,6$ ($c = 1,26$, MeOH)¹⁰⁾. IR, NMR und Ms identisch mit denjenigen von **10e**.

4.1.7. 1-Benzyl-5,5-diethyl-3-methylbarbitursäure (**10f**). In 5 ml Benzyl-alkohol wurden 337 mg (1,7 mmol) **9**, 250 mg (2,2 mmol) **1** und 191 mg (2,2 mmol) Morpholin 10 d unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung mittels präp. DC wurden 476 mg **10f**/Benzaldehyd/Benzyl-alkohol und nach Kugelrohr-Destillation bei 140°/0,1 Torr 415 mg (85%) **10f** erhalten, die nach längerem Stehen bei RT. kristallisierten: Schmp. 70–72°. IR (CHCl_3): 3030w, 2980w, 2940w, 2880w, 1748w, 1690s, 1682s, 1498w, 1447m, 1435w, 1402m, 1385w, 1327m, 1262w, 698w. ¹H-NMR (60 MHz): 7,5–7,1 (*m*, 5 arom. H); 5,10 (*s*, PhCH_2); 3,35 (*s*, CH_3N); 2,03 (q , $J = 7,5$, 2 CH_3CH_2); 0,72 (t , $J = 7,5$, 2 CH_3CH_2). ¹³C-NMR (25,2 MHz): 171,5 (*s*, C(4), C(6)); 150,8 (*s*, C(2)); 136,2 (*s*, 1 arom. C); 128,7, 128,3 (2 d , 4 arom. CH); 127,6 (d , 1 arom. CH); 58,0 (*s*, C(5)); 45,0 (*t*, PhCH_2); 33,0 (*t*, 2 CH_3CH_2); 28,3 (q , CH_3N); 9,4 (q , 2 CH_3CH_2). MS: 288 (12, M^+), 260 (36), 245 (13), 92 (53), 91 (100), 83 (13), 65 (12). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (288,35): C 66,65, H 6,99, N 9,72; gef.: C 66,91, H 6,76, N 9,52.

4.2. Variation der Amine bei der Umsetzung von **1** und **9** in *i*-PrOH.

4.2.1. Mit Morpholin. S. 4.1.3.

4.2.2. Mit Dipropylamin. In 5 ml abs. *i*-PrOH wurden 337 mg (1,7 mmol) **9**, 250 mg (2,2 mmol) **1** und 222 mg (2,2 mmol) Pr_2NH 4 d unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung mittels präp. DC erhielt man 130 mg **9** und 132 mg **10a** (53% bzgl. des umgesetzten **9**). Spektren von **10a**: identisch mit denjenigen von **10a** aus 4.1.3.

4.2.3. Mit Guanidin. In 5 ml abs. *i*-PrOH wurden 337 mg (1,7 mmol) **9**, 250 mg (2,2 mmol) **1** und 250 mg (2,2 mmol) Guanidin 9 d unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung mittels präp. DC wurden 207 mg **9** und 62 mg **10a** (39% bzgl. des umgesetzten **9**) erhalten. Spektren von **10a**: identisch mit denjenigen von **10a** aus 4.1.3.

5. 5-(Dimethylamino)-4,4-dimethyl-4H-imidazol (12). – In einem Bombenrohr wurden 150 mg (0,76 mmol) **9**¹¹⁾ und 360 mg (3,2 mmol) **1** 3 d auf 70° erhitzt. Das Gemisch wurde chromatographiert (30g Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1). Die **12** enthaltenden Fraktionen wurden getrocknet (Na_2SO_4), das Lsgm. über eine 30-cm-Vigreux-Kolonnen abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr bei 50–65°/0,5 Torr sublimiert: 106 mg (48%) **12**. Farblose, hygroskopische Kristalle. Schmp. 64–65°. UV: 277 (3,52). IR (CHCl_3): 2940m (br.), 1598s, 1570s, 1558s, 1420w, 1400m, 1378w, 1365w, 1308w, 1265m, 1120s, 940m, 605w. IR (CCl_4): 3045w, 2985m, 2935m, 2900w, 2875w, 1590s, 1563s, 1547s, 1470m, 1456m, 1422s, 1405s, 1362w, 1302m, 1270s, 1115s, 940s, 608m. ¹H-NMR (90 MHz): 7,45 (*s*, H-C(2)); 3,18 (*s*, (CH_3)₂N); 1,43 (*s*, (CH_3)₂C). ¹³C-NMR (25,2 MHz): 189,0 (*s*, C(5)); 162,0 (*d*, C(2)); 72,0 (*s*, C(4)); 39,1 (br., (CH_3)₂N)¹³⁾; 22,1 (q , (CH_3)₂C). MS: 139 (34, M^+), 138 (19), 71 (67), 70 (10), 69 (100), 57 (12), 56 (17), 45 (18), 44 (10), 43 (16), 42 (89), 41 (33), 39 (16).

¹⁰⁾ Das gleiche Produkt **10e*** wurde auf unabhängigem Weg synthetisiert: Mit (+)-(S)-2-BuOH, Tosyl-chlorid und Pyridin wurde unter Konfigurationserhaltung (+)-(S)-(Butan-2-yl)-toluol-4-sulfonat erhalten: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,09$ ($c = 2,5$, MeOH). Letzteres wurde mit dem K-Salz von **9** umgesetzt und ergab unter Inversion der Konfiguration **10e*** mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5,4$ ($c = 2,68$, MeOH).

¹¹⁾ Die gleiche Reaktion wurde auch mit 5,5-Diethyl-1-phenylbarbitursäure anstelle von **9** beobachtet: 36% **12**.

¹²⁾ Die Barbitursäuren wurden praktisch quantitativ zurückisoliert.

¹³⁾ Bei –20°: 2 q bei 40,0 und 38,7 ppm.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Heimgartner, '3-Amino-2H-azirine, neue Synthone für heterocyclische Verbindungen', Habilitationsschrift, Universität Zürich, 1979.
- [2] H. Heimgartner, *Isr. J. Chem.* **1981**, *21*, 151.
- [3] S. M. Ametamey, '3-Amino-2H-azirine als Aminosäure-Bausteine in der Heterocyclensynthese', Dissertation, Universität Zürich, 1989.
- [4] S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2476; J. P. Obrecht, P. Schönholzer, Ch. Jenny, R. Prewo, H. Heimgartner, *ibid.* **1988**, *71*, 1319.
- [5] B. Scholl, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3050.
- [6] G. Mukherjee-Müller, S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer, P. Schönholzer, J. J. Daly, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 768.
- [7] M. Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 2302.
- [8] H. Link, K. Bernauer, J. J. Daly, S. Chaloupka, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 49.
- [9] E. M. Smolin, L. Rapoport, 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Wiley Interscience, New York, 1967, Vol. 13, S.1.
- [10] D. J. Brown, S. F. Manson, 'The Pyrimidines', 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Wiley Interscience, New York, 1962, Vol. 16.
- [11] B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2270.
- [12] M. Schläpfer-Dähler, 'Umsetzungen von 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin mit NH-aciden Heterocyclen', Dissertation, Universität Zürich, 1990.
- [13] S. M. Ametamey, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 599.
- [14] W. Kantlehner, B. Funke, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 3711; H. Brederick, F. Effenberger, G. Simchen, *ibid.* **1963**, *96*, 1350.
- [15] R. Richter, B. Tucker, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2625.
- [16] R. R. Koganty, M. B. Shambhu, G. A. Digenis, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4511; V. A. Pattison, J. G. Colson, R. L. K. Carr, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1084.
- [17] A. Arrieta, J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3365; Y. Egawa, M. Suzuki, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 589; H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1653.
- [18] D. Burn, *Chem. Ind.* **1973**, 870.
- [19] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262; P. Wipf, H. Heimgartner, *ibid.* **1986**, *69*, 1153.
- [20] A. W. Dox, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1633.