

79. Reaktionen von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin mit NH-aciden Heterocyclen; Synthese von 4*H*-Imidazolen

von Gabriele Mukherjee-Müller, Stanislav Chaloupka, Heinz Heimgartner¹⁾ und Hans Schmid†
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

und Helmut Link¹⁾, Karl Bernauer, Peter Schönholzer und John J. Daly
Pharmazeutische Forschungsabteilung und Zentrale Forschungseinheiten der
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(25.1.79)

Reactions of 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirine with NH-Acidic Heterocycles; Synthesis of 4*H*-Imidazoles

Summary

In this paper, reactions of 3-dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirine (**1**) with heterocyclic compounds containing the structure unit CO–NH–CO–NH are described. 5,5-Diethylbarbituric acid (**5**) reacts with **1** in refluxing 2-propanol to give the 4*H*-imidazole derivative **6** (*Scheme 2*) in 80% yield. The structure of **6** has been established by X-ray crystallography. Under similar conditions **1** and isopropyl uracil-6-carboxylate (**7**) yield the 4*H*-imidazole **8** (*Scheme 3*), the structure of which is deduced from spectral data and the degradation reactions shown in *Scheme 3*. Hydrolysis of **8** with 3*N* HCl at room temperature leads to the α -ketoester derivative **9**, which in refluxing methanol gives dimethyl oxalate and 5-dimethylamino-2,4,4-trimethyl-4*H*-imidazole (**10**). On hydrolysis the latter is converted to the known 2,4,4-trimethyl-2-imidazolin-5-one (**11**) [6]. Quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**12**) and imidazolidinetrione (parabanic acid, **14**) undergo with **1** a similar reaction to give the 4*H*-imidazoles **13** and **15**, respectively (*Schemes 4* and *5*).

In *Scheme 6* two possible mechanisms for the formation of 4*H*-imidazoles from **1** and heterocycles of type **16** are formulated. The zwitterionic intermediate **f** corresponds to **b** in *Scheme 1*. Instead of dehydration as in the case of the reaction of **1** with phthalohydrazide [3], or ring expansion as with saccharin and cyclic imides [1] [2], **f** undergoes ring opening (way A or B). Decarboxylation then leads to the 4*H*-imidazoles **17**.

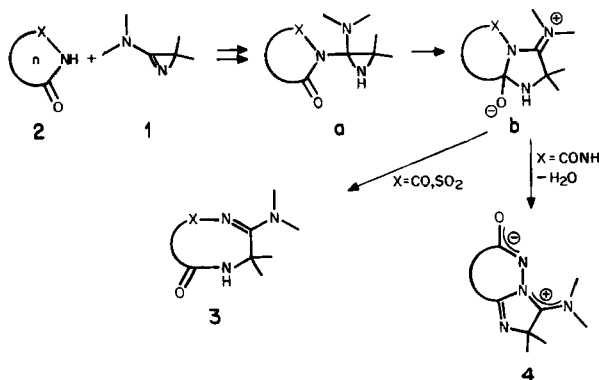
Vor kurzem berichteten wir über Umsetzungen von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) mit den NH-aciden Heterocyclen Saccharin, Phthal- [1] und Malonimid [2], sowie Phthal- und Maleohydrazid [3]. Bei diesen Reaktionen

¹⁾ Korrespondenzautoren.

werden die um drei Ringglieder (N-C-C) erweiterten Heterocyclen vom Typ **3** bzw. zwitterionische Produkte des Typs **4** gebildet (*Schema 1*). Die Entstehung dieser Produkte kann am einfachsten über die Zwischenstufen **a** und **b** formuliert werden.

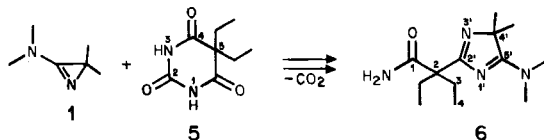
Im folgenden berichten wir über die Reaktion von **1** mit NH-aciden heterocyclischen Systemen, denen die Struktursequenz CO-NH-CO-NH (c) gemeinsam ist.

Schema 1



1. Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit 5,5-Diäthylbarbitursäure (5). – Aus dem Aminoazirin **1** und 5,5-Diäthylbarbitursäure (**5**) wird unter verschiedenen Bedingungen und in verschiedenen Lösungsmitteln (Benzol, 2-Propanol, Dimethylformamid) immer das gleiche Produkt erhalten, nämlich 2-Äthyl-2-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'-H-imidazol-2'-yl)butyramid (**6**, *Schema 2*), das formal durch Addition von **1** und **5** und nachfolgende Kohlendioxid-Abspaltung zustande kommt. Für präparative Zwecke eignet sich als Lösungsmittel am besten 2-Propanol, aus welchem direkt das analysenreine **6** in einer Ausbeute von 80% anfällt.

Schema 2



Das 4H-Imidazol **6** weist im IR-Spektrum (KBr) charakteristische Banden bei 3274 (breit, NH), 1684 (Amid I) sowie bei 1601 und 1578 cm^{-1} (Amid II, Amidin) auf. Eine Chloroformlösung von **6** zeigt ähnliche Signale bei 3460, im Bereich von 3230–3110 sowie bei 1657, 1597 und 1573 cm^{-1} . Im ^1H -NMR-Spektrum²⁾ (CDCl_3 , 27°) werden Signale für jeweils zwei äquivalente C-Äthyl-, C-Methyl- und N-Methylgruppen gefunden (s. exper. Teil). Bei -50° weist das Protonenspektrum für die $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppe zwei Singulette bei 3,33 und 3,20 ppm auf, d.h. die Dimethylaminogruppe ist bei

2) ^1H -NMR-Spektren bei 60 oder 100 MHz; Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm bezogen auf internes TMS (=0 ppm); Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quadruplett, m = Multiplett.

dieser Temperatur nicht mehr frei drehbar. Im ^{13}C -NMR.-Spektrum³⁾ (CDCl_3) treten die Signale für die C-Atome der Methyl- und Äthylgruppen im erwarteten Bereich auf. Zu diskutieren verbleiben somit die Signale von fünf quartären C-Atomen. Werden zum Vergleich die Spektren der von uns schon früher beschriebenen 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-4*H*-imidazole [1] [2] herangezogen, so wird für die Verbindung 6 die in Schema 2 vorgeschlagene Struktur wahrscheinlich. Für die Signale der Atome C(5'), C(4') und C(2') bei 187,7, 73,4 bzw. 177,1 oder 173,4 ppm wird nämlich eine sehr gute Übereinstimmung mit den in [2] veröffentlichten Werten beobachtet⁴⁾. Den Atomen C(1) und C(2) sind dann die Signale bei 173,4 oder 177,1 und bei 55,2 ppm zuzuordnen.

Da uns zu der Zeit, als die Verbindung 6 untersucht wurde, die in [1] und [2] aufgeführten Substanzen für einen Vergleich noch nicht zur Verfügung standen, wurde ihre Konstitution durch eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung ermittelt.

Kristallstrukturbestimmung von 2-Äthyl-2-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'*H*-imidazol-2'-yl)butyramid (6). Kristalldaten. Formel $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$, Formelgewicht 252,36; Kristallsystem triklin, Gittertyp primitiv, Raumgruppe $P1$; Zellkonstanten (Å und Grad): $a = 12,577 \pm 0,004$, $b = 6,850 \pm 0,003$, $c = 9,892 \pm 0,008$, $\alpha = 68,43 \pm 0,02$, $\beta = 73,15 \pm 0,02$, $\gamma = 80,97 \pm 0,02$; die Elementarzelle von $757,29 \text{ Å}^3$ enthält zwei Molekeln; ρ (ber.) $1,11 \text{ g/cm}^3$; Kristalle farblos.

Intensitätsmessungen und Strukturbestimmung. S. [4]. Anzahl gemessener Reflexe 2662; Anzahl als beobachtet angenommener Reflexe 2081. Ein Reflex wurde als beobachtet angenommen, wenn seine Netointensität grösser war als das 2,0fache der Standardabweichung der Messung. Die Strukturbestimmung erfolgte mit der direkten Methode ('Symbolic Addition Procedure'). Die Atomparameter wurden mit einem «Block-diagonalen kleinsten-Quadrate-Verfahren» durchgeführt. Nach 12 Cyclen betrug der R-Wert 5,00%. Die Verfeinerung der schwereren Atome erfolgte mit anisotropen Temperaturfaktoren, während die Lage der Wasserstoffatome als konstante Parameter mitgeführt wurden. Resultate: s. Tabellen 1-5 und Figur.

Tabelle 1. Koordinaten der Atome (Standardabweichungen $\times 10000$) und isotrope Temperaturfaktoren

Atom	X	Y	Z	B
O(1)	0,1437 (1)	0,0951 (3)	-0,6044 (2)	^{a)}
N(2)	0,0605 (2)	0,0088 (4)	-0,3586 (2)	^{a)}
N(3)	0,3393 (1)	0,2056 (3)	-0,2832 (2)	^{a)}
N(4)	0,3870 (2)	0,2384 (3)	-0,0841 (2)	^{a)}
N(5)	0,1589 (1)	0,1062 (3)	-0,1845 (2)	^{a)}
C(6)	0,3131 (2)	0,1976 (3)	-0,1437 (2)	^{a)}
C(7)	0,2419 (2)	0,1504 (3)	-0,3000 (2)	^{a)}
C(8)	0,1943 (2)	0,1318 (4)	-0,0632 (2)	^{a)}
C(9)	0,2460 (2)	0,1557 (3)	-0,4561 (2)	^{a)}
C(10)	0,1436 (2)	0,0831 (3)	-0,4768 (2)	^{a)}
C(11)	0,1162 (2)	0,3017 (5)	-0,0127 (3)	^{a)}
C(12)	0,1902 (2)	-0,0795 (5)	0,0638 (3)	^{a)}
C(13)	0,3595 (3)	0,2645 (5)	0,0618 (3)	^{a)}
C(14)	0,4965 (2)	0,3022 (5)	-0,1790 (3)	^{a)}
C(15)	0,2620 (2)	0,3858 (4)	-0,5626 (2)	^{a)}
C(16)	0,1629 (3)	0,5356 (4)	-0,5334 (3)	^{a)}

³⁾ ^{13}C -NMR.-Spektren bei 25,2 MHz; Angabe der chemischen Verschiebungen der protonen-entkoppelten Signale in ppm bezogen auf internes TMS (= 0 ppm).

⁴⁾ In den früheren Arbeiten [1] [2] wurden die Signale für die Atome C(2) und C(5) des 4*H*-Imidazol-2-yl-Substituenten falsch zugeordnet. In der Zwischenzeit wurde das unentkoppelte ^{13}C -NMR.-Spektrum von 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'*H*-imidazol-2'-yl)benzoesäure-methylester (i, vgl. [1]) aufgenommen. Daraus ist ersichtlich, dass C(2') bei 170,1 ppm und C(5') bei 188,4 ppm absorbiert: C(2') erscheint als Dublett mit einer $^3J(\text{C},\text{H})$ -Kopplungskonstanten von ca. 3,5 Hz (1β -ständiges H), C(5') hingegen als Multipllett (12β -ständige H). Somit müssen die in [2] in Tabelle 2 angegebenen Signale bei ca. 188 ppm den Atomen C(5') und diejenigen bei etwa 170-180 ppm den Atomen C(2') zugeordnet werden.

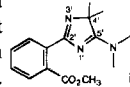


Tabelle 1 (Fortsetzung)

Atom	X	Y	Z	B
C(17)	0,3476 (2)	0,0152 (4)	-0,5058 (3)	^{a)}
C(18)	0,3490 (3)	-0,2091 (5)	-0,4001 (4)	^{a)}
H(1)-N(2)	0,0633	0,0011	-0,2643	5,0
H(2)-N(2)	-0,0018	-0,0345	-0,3690	5,0
H(1)-C(15)	0,2773	0,3885	-0,6689	5,0
H(2)-C(15)	0,3291	0,4351	-0,5509	5,0
H(1)-C(17)	0,4174	0,0800	-0,5150	5,0
H(2)-C(17)	0,3487	0,0148	-0,6077	5,0
H(1)-C(11)	0,1113	0,4316	-0,1007	5,0
H(2)-C(11)	0,0393	0,2484	0,0395	5,0
H(3)-C(11)	0,1443	0,3380	0,0603	5,0
H(1)-C(12)	0,2261	-0,0720	0,1406	5,0
H(2)-C(12)	0,1116	-0,1188	0,1142	5,0
H(3)-C(12)	0,2321	-0,1926	0,0233	5,0
H(1)-C(13)	0,4241	0,2222	0,1066	5,0
H(2)-C(13)	0,3379	0,4200	0,0487	5,0
H(3)-C(13)	0,2942	0,1820	0,1307	5,0
H(1)-C(14)	0,4965	0,4589	-0,2283	5,0
H(2)-C(14)	0,5529	0,2552	-0,1175	5,0
H(3)-C(14)	0,5195	0,2361	-0,2597	5,0
H(1)-C(16)	0,1464	0,5367	-0,4275	5,0
H(2)-C(16)	0,1771	0,6826	-0,6050	5,0
H(3)-C(16)	0,0946	0,4901	-0,5455	5,0
H(1)-C(18)	0,2808	-0,2771	-0,3903	5,0
H(2)-C(18)	0,4167	-0,2914	-0,4379	5,0
H(3)-C(18)	0,3494	-0,2119	-0,2976	5,0

^{a)} Anisotrope Temperaturfaktoren s. Tabelle 2.

Tabelle 2. Anisotrope Temperaturfaktoren

$$T = \exp - (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$$

Atom	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂
O(1)	0,0066	0,0393	0,0096	-0,0160	-0,0046	-0,0104
N(2)	0,0060	0,0472	0,0107	-0,0162	-0,0026	-0,0157
N(3)	0,0050	0,0279	0,0088	-0,0127	-0,0035	-0,0051
N(4)	0,0070	0,0392	0,0100	-0,0173	-0,0052	-0,0090
N(5)	0,0051	0,0315	0,0083	-0,0128	-0,0024	-0,0060
C(6)	0,0057	0,0240	0,0089	-0,0113	-0,0045	-0,0034
C(7)	0,0047	0,0216	0,0082	-0,0100	-0,0034	-0,0029
C(8)	0,0059	0,0325	0,0077	-0,0119	-0,0029	-0,0069
C(9)	0,0043	0,0246	0,0077	-0,0107	-0,0025	-0,0046
C(10)	0,0049	0,0243	0,0095	-0,0105	-0,0042	-0,0045
C(11)	0,0077	0,0500	0,0148	-0,0323	-0,0026	0,0017
C(12)	0,0103	0,0388	0,0104	-0,0045	-0,0056	-0,0141
C(13)	0,0107	0,0512	0,0119	-0,0254	-0,0071	-0,0115
C(14)	0,0066	0,0480	0,0147	-0,0217	-0,0058	-0,0104
C(15)	0,0075	0,0294	0,0088	-0,0065	-0,0042	-0,0111
C(16)	0,0119	0,0261	0,0188	-0,0096	-0,0118	0,0002
C(17)	0,0053	0,0387	0,0130	-0,0264	-0,0044	0,0021
C(18)	0,0101	0,0342	0,0248	-0,0307	-0,0141	0,0088

Tabelle 3. *Bindungslängen* (Å; Standardabweichungen $\times 1000$)

Atome	Länge	Atome	Länge
O(1)–C(10)	1,233 (3)	N(2)–C(10)	1,319 (3)
N(3)–C(6)	1,305 (3)	N(3)–C(7)	1,407 (3)
N(4)–C(6)	1,345 (3)	N(4)–C(13)	1,455 (3)
N(4)–C(14)	1,452 (3)	N(5)–C(7)	1,281 (3)
N(5)–C(8)	1,469 (3)	C(6)–C(8)	1,526 (3)
C(7)–C(9)	1,517 (3)	C(8)–C(11)	1,534 (4)
C(8)–C(12)	1,525 (4)	C(9)–C(10)	1,542 (3)
C(9)–C(15)	1,547 (3)	C(9)–C(17)	1,548 (3)
C(15)–C(16)	1,516 (4)	C(17)–C(18)	1,509 (4)

Tabelle 4. *Bindungswinkel* (Grad; Standardabweichungen 0,2)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(6)–N(3)–C(7)	103,8	C(6)–N(4)–C(13)	124,5
C(6)–N(4)–C(14)	119,2	C(13)–N(4)–C(14)	115,2
C(7)–N(5)–C(8)	106,3	N(3)–C(6)–N(4)	121,5
N(3)–C(6)–C(8)	111,6	N(4)–C(6)–C(8)	126,9
N(3)–C(7)–N(5)	117,3	N(3)–C(7)–C(9)	115,8
N(5)–C(7)–C(9)	126,8	N(5)–C(8)–C(6)	101,0
N(5)–C(8)–C(11)	107,8	N(5)–C(8)–C(12)	108,6
C(6)–C(8)–C(11)	114,0	C(6)–C(8)–C(12)	112,4
C(11)–C(8)–C(12)	112,2	C(7)–C(9)–C(10)	117,4
C(7)–C(9)–C(15)	107,2	C(7)–C(9)–C(17)	108,6
C(10)–C(9)–C(15)	107,2	C(10)–C(9)–C(17)	107,1
C(15)–C(9)–C(17)	109,2	O(1)–C(10)–N(2)	122,7
O(1)–C(10)–C(9)	118,1	N(2)–C(10)–C(9)	119,2
C(9)–C(15)–C(16)	114,0	C(9)–C(17)–C(18)	114,5

Tabelle 5. *Atomabstände* (\AA) und *Gleichungen von Ebenen*

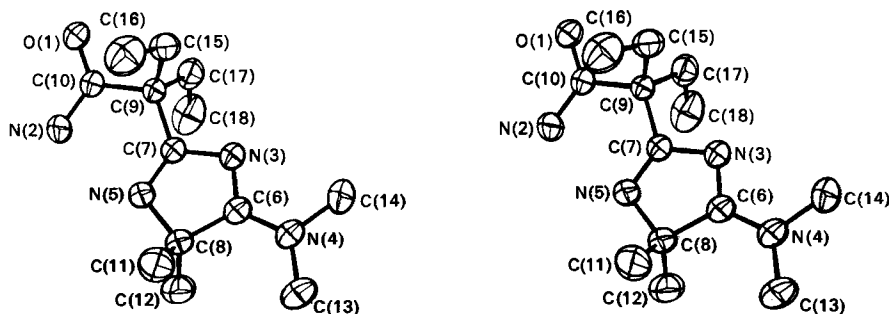
Ebene durch die Ringatome N(3), C(7), N(5), C(8) und C(6): N(3) $-0,005$, C(7) $0,004$, N(5) $-0,002$, C(8) $0,0$, C(6) $0,003$.

Übrige Atome: O(1) $0,087$, N(2) $-0,201$, N(4) $-0,022$, C(9) $0,060$, C(10) $-0,015$, C(11) $1,265$, C(12) $-1,274$, C(13) $0,192$, C(14) $0,006$, C(15) $1,400$, C(16) $2,624$, C(17) $-1,110$, C(18) $-2,475$

RMS-Distanz der Atome von der Ebene = $0,0034$. Gleichung der Ebene:

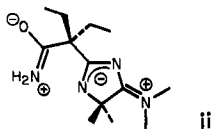
$$-0,2724X + 0,9223Y - 0,2742Z = 0,1348$$

Diskussion der Molekelstruktur. Die Kristallstruktur von **6** ist durch die Atomparameter in *Tabelle 1* definiert. Die Struktur und Geometrie der Molekel ist aus der Stereoprojektion (*Fig.*) ersichtlich. Die Figur gibt auch die zur Strukturbestimmung verwendete, willkürlich gewählte Numerierung der Atome wieder. Die Molekel bildet im Kristall H-Brücken-gebundene Dimere mit einem N,O-Abstand von $2,92 \text{ \AA}$ und mit dem Symmetriezentrum bei $0,0, \frac{1}{2}$. Der fünfgliedrige Ring ist innerhalb der Fehlergrenze planar. Die Lage der Atome O(1), N(2), N(4), C(9), C(10), C(13) und C(14) weicht nur wenig von dieser Ebene ab (*Tab. 5*). Die Bindungslängen N(5)–C(8) und C(6)–C(8) (*Tab. 3*) zeigen, dass die Elektronendelokalisierung im Ring wie erwartet am quartären C(8) unterbrochen ist. Die Bindungsabstände

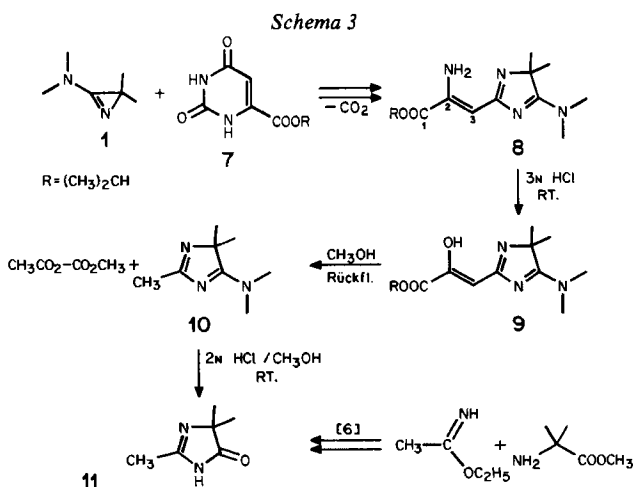


Figur. Stereoprojektion von 2-Äthyl-2-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4H-imidazol-2'-yl)butyramid (6) mit der für die Strukturbestimmung verwendeten Numerierung der Atome

N(2)–C(10) (1,319 Å), N(3)–C(7) (1,407 Å) und N(4)–C(6) (1,345 Å), die deutlich kürzer als die übliche Länge einer C,N-Einfachbindung (ca. 1,47 Å) sind und somit einen partiellen Doppelbindungscharakter aufweisen, legen nahe, dass polare Formen des Typs ii wesentlich zur Struktur beitragen. Damit in Einklang steht auch, dass die Dimethylaminogruppe praktisch coplanar mit dem Ring ist. Die übrigen Bindungslängen stehen in guter Übereinstimmung mit den erwarteten Werten.



2. Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit Uracil-6-carbonsäure-isopropylester (7). – Die Reaktion von Uracil-6-carbonsäure (Orotsäure) mit dem Aminoazirin 1 liefert ein komplexes Gemisch, das nicht weiter untersucht



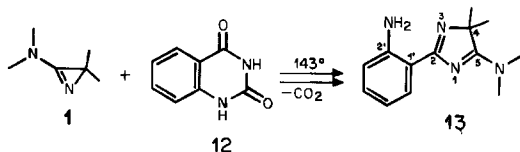
wurde. Selektive Umsetzungen werden dagegen mit Uracil-6-carbonsäure-isopropylester (7) [5] erhalten⁵⁾. So ergibt die Reaktion von 1 und 7 in 2-Propanol unter Rückfluss in 90% Ausbeute farblose Kristalle vom Smp. 89–90°, bei denen es sich um 2-Amino-3-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'*H*-imidazol-2'-yl)acrylsäure-isopropylester (8, *Schema 3*) handelt.

Im Einklang mit der Struktur 8 stehen die im IR.-Spektrum (KBr) auftretenden Banden bei 3482 (NH), 1710 (C=O, Ester), 1644, 1595 und 1543 cm⁻¹ (C=N, C=C) sowie die Signale im ¹H-NMR.-Spektrum (CDCl₃): die NH₂-Gruppe absorbiert als breites Singulett bei 6,57 ppm und H-C(3) erscheint als Singulett bei 5,97 ppm. Daneben treten die erwarteten Signale für eine (CH₃)₂CHO- und je eine (CH₃)₂N- und (CH₃)₂C-Gruppe auf (s. exper. Teil). Das Massenspektrum weist einen intensiven Molekular-Ionenpeak bei *m/e* 266 auf; Basispeak ist *m/e* 179 (*M*⁺-(CH₃)₂CHOCO).

Die vorgeschlagene Struktur 8 wurde im übrigen durch die in *Schema 3* aufgeführten chemischen Umsetzungen bestätigt. Die Hydrolyse von 8 mit 3*N* HCl liefert schon bei Raumtemperatur sehr rasch den α -Ketoester (bzw. seine enolisierte Form) 9, welcher seinerseits mit Methanol (Rückfluss) unter Freisetzung von Oxalsäuredimethylester in 5-Dimethylamino-2,4,4-trimethyl-4*H*-imidazol (10) übergeht. Das 4*H*-Imidazol 10 wird durch Hydrolyse mit Salzsäure/Methanol in das Hydrochlorid des bekannten 2,4,4-Trimethyl-2-imidazolin-5-ons (11) [6] übergeführt und durch Vergleich mit unabhängig synthetisiertem Material identifiziert.

3. Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (1) mit Chinazolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion (12). – Die Reaktion des Aminoazirins 1 mit Chinazolin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion (12) erfordert energischere Bedingungen als die beiden voranstehend beschriebenen Umsetzungen. Nach 24stdg. Erhitzen äquimolarer Mengen von 1 und 12 in Dimethylformamid (DMF) auf 143° im Bombenrohr wird nach Umkristallisation aus Acetonitril in 49% Ausbeute 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-2-(2'-aminophenyl)-4*H*-imidazol (13, *Schema 4*) vom Smp. 145,5–146,5° erhalten. Die Strukturzuordnung erfolgt aufgrund der spektralen Daten und deren Vergleich mit denjenigen früher publizierter 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-4*H*-imidazol-Derivate (vgl. [2]).

Schema 4



Im IR.-Spektrum (KBr) treten Banden bei 3345, 3275 und 3180 cm⁻¹ (NH) sowie bei 1624, 1588, 1570 und 1531 cm⁻¹ (C=N, Aromat) auf. Im ¹H-NMR.-Spektrum (CDCl₃) erscheint das aromatische H-C(6') als *d*×*d*-artiges Signal bei 8,14 ppm und die übrigen aromatischen H als Multipllett im Bereich von 7,3–6,6 ppm. Die NH₂-Gruppe absorbiert als breites Singulett bei 6,22 und die (CH₃)₂N- und (CH₃)₂C-Gruppen bei 3,21 bzw. 1,54 ppm. Das Massenspektrum zeigt den Molekular-Ionenpeak (*m/e* 230) als Basispeak⁶⁾ sowie intensive Fragment-Ionenpeake bei *m/e* 215 (*M*⁺-CH₃), 160 (*M*⁺-(CH₃)₂NCN) und 145 (C₉H₉N₂), deren Zusammensetzung durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt wurde. Besonders wertvoll für die Strukturbestimmung ist das ¹³C-NMR.-Spektrum (CDCl₃) (vgl. dazu

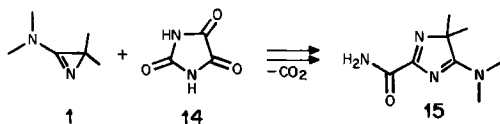
⁵⁾ Es wurde der Isopropylester gewählt, weil sich 2-Propanol als Lösungsmittel für die Umsetzung als besonders geeignet erwiesen hat.

⁶⁾ Die osmometrische Molekulargewichtsbestimmung in Chloroform ergab einen Wert von 240.

[2])⁴): Die Atome C(5), C(4) und C(2) des 4*H*-Imidazolringes erscheinen bei 187,2, 73,9 bzw. 170,5 ppm, was sehr gut mit den in Kap. 1 erwähnten Werten für das 4*H*-Imidazol **6** übereinstimmt. Die Absorptionen für zwei quartäre aromatische C-Atome bei 148,6 und 114,8 ppm sowie für vier tertiäre aromatische C-Atome bei 131,2, 130,7, 115,8 und 115,5 ppm sind typisch für einen 2-Aminophenylrest, was aus einem Vergleich mit den aus Substituenteneinflüssen abgeschätzten chemischen Verschiebungen folgt (vgl. dazu z. B. [7])⁷).

4. Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (1**) mit Imidazolidintrion (**14**).** – Als weiteres Substrat, das die Struktureinheit **c** (s. Einleitung) enthält, wurde für die Reaktion mit **1** Imidazolidintrion (**14**, Parabansäure) gewählt. Die Umsetzung in 2-Propanol oder DMF verläuft schon bei Raumtemperatur sehr heftig. Aus beiden Lösungsmitteln wird das gleiche Produkt vom Smp. 236–237° in 90 bzw. 78% Ausbeute erhalten. Aufgrund der spektralen Daten und der Analogie zu den in den Kap. 1–3 beschriebenen Reaktionen schreiben wir dem Produkt die Struktur des 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-4*H*-imidazol-2-carboxamids (**15**, *Schema 5*) zu.

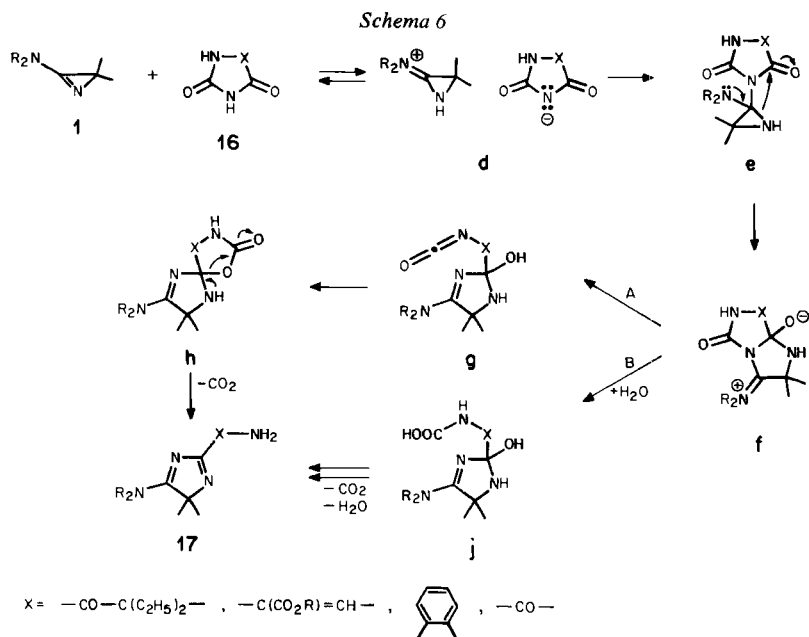
Schema 5



Das IR.-Spektrum (KBr) weist eine scharfe Bande bei 3460 sowie eine sehr breite bei 3300–2800 cm^{-1} (NH) auf. Im Carbonylbereich erscheinen intensive Banden bei 1707 und 1683 sowie bei 1613 und 1594 cm^{-1} , die (C=O)- und (C=N)-Stretschwingungen sowie der «Amid-II-Bande» zugeordnet werden müssen. In CHCl_3 treten neben einer Reihe von Banden für NH nur noch eine Bande bei 1705 cm^{-1} (Amid I) sowie eine strukturierte, breite Bande im Bereich von 1600–1565 cm^{-1} auf. Im ^1H -NMR.-Spektrum (CDCl_3) absorbieren die mit D_2O austauschbaren Amidprotonen als breite Singulette bei 7,2 und 6,7 ppm und die $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - und $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe bei 3,21 bzw. 1,50 ppm. Das ^{13}C -NMR.-Spektrum (Hexadeuteriodimethylsulfoxid ($\text{DMSO}-d_6$)) weist die Signale des 4*H*-Imidazolringes bei 188,9 (C(5')), 74,2 (C(4')) und 164,9 oder 162,7 ppm (C(2'), C=O) auf. Mit der Struktur **15** in Einklang steht auch das massenspektrometrische Fragmentierungsverhalten (s. exper. Teil).

5. Diskussion. – Die in den Kap. 1–4 beschriebenen Reaktionen von **1** mit Heterocyclen, welche das Strukturelement CO–NH–CO–NH (**c**) enthalten, zu den 4*H*-Imidazolen **6**, **8**, **13** und **15** lassen sich alle durch die gleichen Mechanismen erklären (*Schema 6*): Addition von **1** an die Heterocyclen vom Typ **16** führt zu den Zwischenprodukten **e**, die unter Abbau der Dreiringsspannung die bicyclischen, zwitterionischen Verbindungen **f** liefern. Im Falle der früher beschriebenen Umsetzungen von **1** mit Saccharin oder cyclischen Imiden [1] [2] gehen die **f** entsprechenden Zwitterionen **b** (vgl. *Schema 1*) unter Ladungsausgleich eine Ringerweiterung zu den Heterocyclen **3** ein, während bei der Reaktion von **1** mit Phthalo- oder Maleohydrazid das Zwischenprodukt vom Typ **b** unter Wasserabspaltung die neuen Zwitterionen **4** liefert. Für die Bildung der Produkte vom Typ **17** aus **f** muss jedoch ein dritter Reaktionstyp dieses Zwitterions verantwortlich sein. Dabei sind die in *Schema 6* skizzierten Wege A und B plausibel. Nach Weg A könnten unter Umpro-

⁷) Für Anilin selbst werden chemische Verschiebungen von 147,7 (C(1)), 116,1 (C(2), C(6)), 129,8 (C(3), C(5)) und 119,0 ppm (C(4)) angegeben [8].



tonierung und Ringöffnung Isocyanate vom Typ **g** entstehen, aus welchen über die «Spiro-urethane» **h** und deren Decarboxylierung die Produkte **17** gebildet werden könnten. Nach Weg B müssten die Zwitterionen **f** durch Wasseranlagerung zu den Carbaminsäuren **j** reagieren, welche durch Decarboxylierung und Dehydratisierung die Produkte **17** liefern würden. Für diese Umwandlung würden schon katalytische Mengen von Wasser genügen. Obwohl sich Weg B aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht ausschliessen lässt, ziehen wir Weg A vor, da z. B. nur dadurch der Unterschied in der Reaktionsweise von **1** mit Phthalimid (via **b** zu **3**, *Schema 1*) und von **1** mit den Verbindungen vom Typ **16** (via **f** zu **17**, *Schema 6*) verständlich wird. Würde für die Bildung von **17** Weg B zutreffen, sollte die Umsetzung von **1** mit Phthalimid in Analogie dazu 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'-H-imidazol-2'-yl)benzoesäure liefern, was aber nicht beobachtet wurde [1].

Wir danken Herrn Dr. P. Vittorelli für Vorversuche, unseren analytischen und spektroskopischen Abteilungen für Analysen und Spektren sowie dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit der Herren P. Iaiza und R. Villard)

Allgemeine Bemerkungen. S. [9].

1. Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit 5,5-Diäthylbarbitursäure (5). - Bei 80–90° wurden 18,4 g (100 mmol) **5** in 300 ml 2-Propanol gelöst, mit 15,0 g (133 mmol) **1** versetzt und 3 Tage unter Rückfluss erhitzt. Dabei wurde CO₂-Entwicklung beobachtet. Nach dem Eindampfen

wurde der Rückstand in Petroläther suspendiert und abfiltriert. Nach Kristallisation des Rückstandes aus Äther/Petroläther und 16stdg. Trocknen bei $50^{\circ}/10^{-2}$ Torr liessen sich 20,0 g (79%) 2-Äthyl-2-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'-H-imidazol-2'-yl)butyramid (**6**) vom Smp. 146–147° isolieren. – UV. (C_2H_5OH): 272 (3,99). – IR.: 3274 br. (NH), 1684 (Amid I), 1601, 1578 (Amid II, C=N). IR. ($CHCl_3$): 3460 (NH frei), 3230, 3180 und 3110 (NH assoz.), 1657 (Amid I), 1597 und 1573 (Amid II, C=N). – 1H -NMR. ($CDCl_3$, 27°): 9,95 und 5,9 (2 br. s, $CONH_2$); 3,24 (s, $(CH_3)_2N$); 2,07 (qa, $J=7$, CH_2CH_3); 1,56 (s, $(CH_3)_2C$); 0,85 (t, $J=7$, CH_2CH_3). 1H -NMR. ($CDCl_3$, -50°): 10,2 und 7,1 (2 br. s, $CONH_2$); 3,33 und 3,20 (2 s, $(CH_3)_2N$); 2,06 (qa-artiges m, CH_2CH_3); 1,56 (s, $(CH_3)_2C$); 0,85 (t-artiges m, CH_2CH_3). 1H -NMR. ($DMSO-d_6$): 9,2 und 7,1 (2 br. s, $CONH_2$); 3,15 (s, $(CH_3)_2N$); 1,85 (qa, $J=7$, CH_2CH_3); 1,43 (s, $(CH_3)_2C$); 0,64 (t, $J=7$, CH_2CH_3). – ^{13}C -NMR. ($CDCl_3$): 187,8 (C(5')); 177,1 und 173,4 (C(1) und C(2')); 73,4 (C(4')); 55,2 (C(2)); 39,4 ($(CH_3)_2N$); 30,7 (CH_2CH_3); 23,2 ($(CH_3)_2C$); 9,6 (CH_2CH_3). – MS.: 252 (M^+ , <1), 237 ($M^+ - CH_3$, 3), 224 ($M^+ - C_2H_4$, 74), 209 (100), 194 (46), 179 (14), 138 (28), 113 (15). – Osmometrische Molekulargewichtsbestimmung ($CHCl_3$): Gef. 259.

$C_{13}H_{24}N_4O$ (252,36) Ber. C 61,87 H 9,59 N 22,20% Gef. C 61,88 H 9,77 N 22,06%

2. Umsetzung von **1** mit Uracil-6-carbonsäure-isopropylester (Orotsäure-isopropylester, **7**). – 2.1. Ein Gemisch von 32,3 g (152 mmol) **7** [5] und 18,7 g (167 mmol) **1** in 1 l 2-Propanol wurde unter Argon 6 Std. unter Rückfluss erhitzt, eingedampft und der Rückstand in 700 ml Chloroform aufgenommen. Die Lösung wurde 6mal mit 150 ml Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Nach 16stdg. Trocknen bei $35^{\circ}/10^{-2}$ Torr wurden 36,1 g (90%) 2-Amino-3-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'-H-imidazol-2'-yl)acrylsäure-isopropylester (**8**) vom Smp. 89–90° erhalten. – IR.: 3482 (NH), 1710 (C=O, Ester), 1644, 1595 und 1534 (C=N und C=C), 1257 (C–O, Ester). – 1H -NMR.: 6,57 (br. s, H_2N); 5,97 (s, $H-C(3)$); 5,12 (m, $(CH_3)_2CHO$); 3,20 (s, $(CH_3)_2N$); 1,50 (s, $(CH_3)_2C(4')$); 1,28 (d, $J=6$, $(CH_3)_2CHO$). – MS.: 266 (M^+ , 37), 251 ($M^+ - CH_3$, 12), 179 ($M^+ - (CH_3)_2CHOOC$, 100), 165 (35), 153 (30).

$C_{13}H_{22}N_4O_2$ (266,34) Ber. C 58,63 H 8,33 N 21,04% Gef. C 58,54 H 8,33 N 21,13%

2.2. Umsetzung von **1** mit **7** und anschliessende Hydrolyse zu 2-Hydroxy-3-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'-H-imidazol-2'-yl)acrylsäure-isopropylester (**9**). Ein Gemisch von 30,0 g (151 mmol) **7** und 30 ml (200 mmol) **1** in 1 l 2-Propanol wurde unter Argon 6 Std. unter Rückfluss erhitzt, eingedampft und der Rückstand in 700 ml Chloroform aufgenommen. Die Lösung wurde 5mal mit 150 ml 3N HCl extrahiert, die saure Lösung mit Na_2CO_3 alkalisch gestellt und erneut 5mal mit 200 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Produkt aus Toluol umkristallisiert und 16 Std. bei $50^{\circ}/10^{-2}$ Torr getrocknet. Danach wurden 33,7 g (83%) **9** vom Smp. 192–193° isoliert. – IR.: 3304 (OH), 1710 (C=O, Ester), 1627, 1604 und 1565 (C=N und C=C), 1240 (C–O, Ester). – 1H -NMR.: 9,6 (br. s, HO); 5,90 (s, $H-C(3)$); 5,10 (m, $(CH_3)_2CHO$); 3,23 (s, $(CH_3)_2N$); 1,61 (s, $(CH_3)_2C(4')$); 1,28 (d, $J=6$, $(CH_3)_2CHO$). – MS.: 267 (M^+ , 4), 180 ($M^+ - (CH_3)_2CHOOC$, 100), 165 (10), 153 (7).

$C_{13}H_{21}N_3O_3$ (267,33) Ber. C 58,41 H 7,92 N 15,72% Gef. C 58,50 H 8,11 N 15,58%

2.3. Methanolyse von **9** zu 5-Dimethylamino-2,4,4-trimethyl-4H-imidazol (**10**). In 700 ml abs. Methanol wurden 21,0 g (78,5 mmol) **9** gelöst und 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand an Kieselgel 60 (0,06–0,2 mm, Merck) mit Chloroform chromatographiert. Nach Umkristallisation aus Äther wurden 3,4 g (37%) Oxalsäure-dimethylester vom Smp. 53–54° isoliert. Der Ester wurde durch direkten Vergleich mit authentischem Material identifiziert. Durch Elution mit Methanol wurde ein weiteres Produkt isoliert, welches bei $50-51^{\circ}/0,01$ Torr destilliert wurde: 8,5 g (70%) **10**. – IR. ($CHCl_3$): 1611 und 1595 (C=N). – 1H -NMR.: 3,19 (s, $(CH_3)_2N$); 2,16 (s, CH_3); 1,48 (s, $(CH_3)_2C$). – MS.: 153* (M^+ , $C_8H_{15}N_3$, 33), 83* ($M^+ - (CH_3)_2NCN$, C_5H_9N , 100), 42 (78).

$C_8H_{15}N_3$ (153,23) Ber. C 62,71 H 9,87 N 27,43% Gef. C 62,86 H 10,14 N 27,57%

2.4. Hydrolyse von **10** zu 2,4,4-Trimethyl-2-imidazolin-5-on-hydrochlorid (**11**·HCl). In 275 ml 2N HCl in Methanol (ca. 1:9) wurden 8,5 g (55,4 mmol) **10** gelöst. Nach 10 Min. Stehen bei RT. wurde eingedampft, das Produkt mittels Chromatographie an Kieselgel 60 (0,06–0,2 mm, Merck) mit Chloroform/Methanol 19:1 gereinigt und aus Chloroform umkristallisiert. Nach 30stdg. Trocknen bei $30^{\circ}/10^{-2}$ Torr wurden 8,0 g (89%) **11**·HCl isoliert. – IR.: 2700, 2637 und 2654 (NH^+), 1793 (C=O, 5-Oxo-3H⁺-2-imidazolinium-Ion [3] [10]), 1657 (C=N). – 1H -NMR. ($DMSO-d_6$): 10,7 (br. s, HN^+); 2,52 (s,

H₃C–C(2)); 1,47 (s, (CH₃)₂C). – MS.: 126 (M⁺ – HCl, 45), 98 (126 – CO, 22), 83 (126 – CONH, 30), 57 ((CH₃)₂C=NH⁺, 40), 42 (100), 36 (30).

C₆H₁₁ClN₂O Ber. C 44,32 H 6,82 N 17,23 Cl 21,80%
(162,62) Gef. „ 44,41 „ 6,76 „ 17,22 „ 21,79%

Das Produkt war in jeder Beziehung identisch mit der aus Acetimidssäure-äthylester und α-Aminoisobuttersäure-methylester hergestellten Substanz [6].

3. Umsetzung von 1 mit Chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (12). – Im Bombenrohr wurden 167,3 mg (1,49 mmol) **1** und 241,5 mg (1,49 mmol) **12** in 3 ml DMF 24 Std. auf 143° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und präp. DC. an Aluminiumoxid mit Essigester/Petroläther 2:1 wurden 236,0 mg (69%) rohes 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-2-(2'-aminophenyl)-4H-imidazol (**13**) erhalten. Umkristallisation aus Acetonitril ergab 169,0 mg (49%) **13** als gelbe Kristalle vom Smp. 145,5–146,5°. – UV. (C₂H₅OH): 405 S (2,54), 337 (3,68), 291 (3,83), 260 (4,00); min. 322,5 (3,64), 276 (3,76). – IR.: 3345, 3275, 3220 und 3180 (NH), 1624, 1588, 1570 und 1531 (C=N, Aromat). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,14 (d × d-artiges m, H–C(6')); 7,3–7,0 (m, 1 arom. H); 6,8–6,6 (m, 2 arom. H); 6,22 (br. s, verschwindet bei Zugabe von D₂O, H₂N); 3,21 (s, (CH₃)₂N); 1,54 (s, (CH₃)₂C). – ¹³C-NMR. (CDCl₃): 187,2 (C(5)); 170,5 (C(2)); 148,6 (C(2')); 131,2 und 130,7 (C(4') und C(6')); 115,8 und 115,5 (C(3') und C(5')); 114,8 (C(1')); 73,9 (C(4)); 39,4 ((CH₃)₂N); 23,7 ((CH₃)₂C). – MS.: 230 (M⁺, 100), 215 (M⁺ – CH₃, 67), 160* (M⁺ – (CH₃)₂NCN, C₁₀H₁₂N₂, 15), 145* (C₉H₉N₂, 84), 119 (H₂N–C₆H₄–CNH⁺, 14), 118 (16), 56 (34). – Osmometrische Molekulargewichtsbestimmung (CHCl₃): Gef. 240.

C₁₃H₁₈N₄ (230,31) Ber. C 67,79 H 7,87 N 24,32% Gef. C 68,04 H 8,08 N 24,23%

4. Umsetzung von 1 mit Imidazolidintrion (Parabansäure, 14). – Bei 80–90° wurden 10,5 g (92 mmol) **14** in 230 ml 2-Propanol zum grössten Teil gelöst und mit 14,7 g (131 mmol) **1** versetzt. Sobald die heftige CO₂-Entwicklung nachliess, wurde abgekühlt und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol und 16stdg. Trocknen bei 50°/10^{–2} Torr wurden 15,1 g (90%) 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-4H-imidazol-2-carboxamid (**15**) vom Smp. 236–237° isoliert. – UV. (C₂H₅OH): 297,5 (3,84). – IR.: 3460 (NH frei), 3300–2800 br. (NH assoz.), 1707, 1683 (Amid I), 1613, 1594 (Amid II, C=N), IR. (CHCl₃): 3515, 3465 (NH frei), 3395, 3300 und 3210 (NH assoz.), 1705 (Amid I), 1600, 1590, 1577 und 1565 (Amid II, C=N). – ¹H-NMR.: 7,2 und 6,7 (2 br. s, CONH₂); 3,21 (s, (CH₃)₂N), 1,50 (s, (CH₃)₂C). – ¹³C-NMR. (DMSO-d₆): 188,9 (C(5)); 164,9 und 162,7 (CONH₂ und C(2)); 74,2 (C(4)); 38,6 ((CH₃)₂N), 22,1 ((CH₃)₂C). – MS.: 182 (M⁺, 44), 181 (28), 165* (C₈H₁₁N₃O, 16), 150* (C₇H₉N₃O, 7), 137* (C₇H₁₁N₃, 44), 75* (C₃H₇N₂, 59), 69* (C₄H₇N, 100), 42 (57). – Osmometrische Molekulargewichtsbestimmung (CHCl₃): Gef. 172.

C₈H₁₄N₄O (182,23) Ber. C 52,73 H 7,74 N 30,75% Gef. C 52,73 H 7,76 N 31,08%

In einem zweiten Versuch wurden 228 mg (2 mmol) **14** bei 50° in 1,5 ml DMF gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 224 mg (2 mmol) **1** versetzt. Nach 15stdg. Stehen bei RT. wurde das Lösungsmittel weitgehend abgedampft und der Festkörper aus Chloroform/Äther umkristallisiert: 284 mg (78%) **15** vom Smp. 233–234°.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer & W.E. Oberhänsli, *Helv.* 60, 2476 (1977).
- [2] B. Scholl, J.H. Bieri & H. Heimgartner, *Helv.* 61, 3050 (1978).
- [3] H. Link, K. Bernauer, S. Chaloupka, H. Heimgartner & H. Schmid, *Helv.* 61, 2116 (1978).
- [4] Y. Nakamura, K. Bachmann, H. Heimgartner, H. Schmid & J.J. Daly, *Helv.* 61, 589 (1978).
- [5] K.L. Nagpal, K.L. Agarwal & M.M. Dhar, *Indian J. Chemistry* 3, 356 (1965).
- [6] R. Jacquier, J.-M. Lacombe & G. Maury, *Bull. Soc. chim. France* 1971, 1040.
- [7] J.T. Clerc, E. Pretsch & S. Sternhell, «¹³C-Kernresonanzspektroskopie», Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt 1973, S. 101.
- [8] E. Breitmaier & W. Voelter, «¹³C-NMR.-Spectroscopy», Verlag Chemie, Weinheim 1974, S. 171.
- [9] S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, P. Schönholzer & K. Bernauer, *Helv.* 59, 2566 (1976).
- [10] G.L. Kenyon & G.L. Rowley, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 5552 (1971).