

Synthese von Imidazolidin-Derivaten aus Dicyanessigsäureestern

Richard Neidlein* und Zhihua Sui

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 11. April 1990

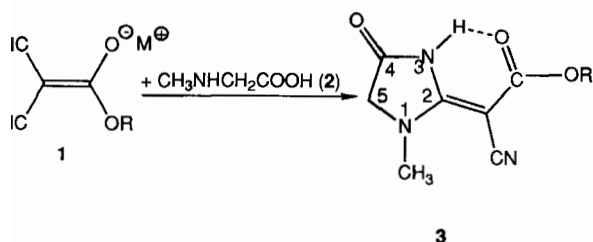
Key Words: Imidazolidine / Dicyanoacetates

Synthesis of Imidazolidine Derivatives from Dicyanoacetates

By nucleophilic additions of amino acids to one cyano group of salts of alkyl dicyanoacetates **1** followed by ring-cyclisation reactions the 4-imidazolidinone derivatives **3**, **5** are obtained.

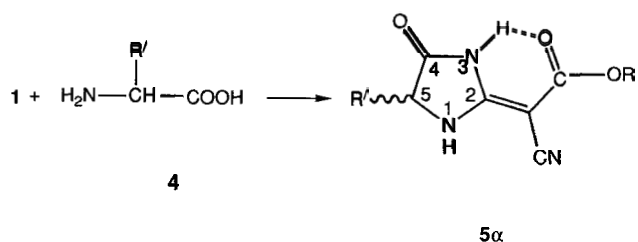
Kürzlich berichteten wir über Untersuchungen zur Struktur von Dicyanessigsäureestern und deren Salzen (**1**)¹⁾ sowie über nucleophile Additionen von Halogenwasserstoffsäuren, Alkoholen und Mercaptanen an Dicyanessigsäureester²⁻⁵⁾.

Aufgrund der hohen Reaktivität der Nitrilgruppen in Dicyanessigsäureestern bot sich an, durch gezielte Additionsreaktionen von Dicyanessigsäureester mit geeigneten Nucleophilen sowie anschließende Cyclisierungen in einfacher Weise verschiedene Heterocyklen zu synthetisieren. Im folgenden berichten wir über Synthesen von 4-Imidazolidinon-Derivaten **3**, **5** aus Dicyanessigsäureestern **1** und entsprechenden Aminosäuren **2**, **4**.



	R
a	CH ₃
b	C ₂ H ₅

Addition von Sarcosin (*N*-Methylglycin) **2** an Alkalisalze der Dicyanessigsäureester unter HCl-Katalyse in Wasser bei 100°C mit nachfolgendem Ringschluß ergibt 4-Imidazolidinone der Struktur **3**. Durch ¹³C-NMR-Untersuchungen sowie inverse 2D-¹H,¹⁵N-Verschiebungskorrelationen kann die Struktur gesichert werden. Das ¹H,¹⁵N-Korrelationspektrum von **3a** zeigt ein Korrelationssignal bei δ_H = 10.35 und δ_N = 123 [Standard für ¹⁵N-NMR: δ(¹⁵N) von Formamid, δ = 80] und klärt somit, daß das Proton am heterocyclischen Stickstoffatom N-3 gebunden sein muß. Durch ¹³C{¹H}-NOE-Untersuchungen konnte darüber hinaus sichergestellt werden, daß die COOR-Gruppe *cis*-ständig zur NH-Gruppe steht, stabilisiert durch Wasserstoffbrückenbindung: Strahlt man beim NH-Signal ein, erscheinen im Differenzspektrum die Signale für C-2, C-4, C-7, jedoch kein Signal für die Cyangruppe.



	R	R'
a	CH ₃	H
b	C ₂ H ₅	H
c	CH ₃	CH ₃
d	C ₂ H ₅	CH ₃
e	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
f	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂
g	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
h	C ₂ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂

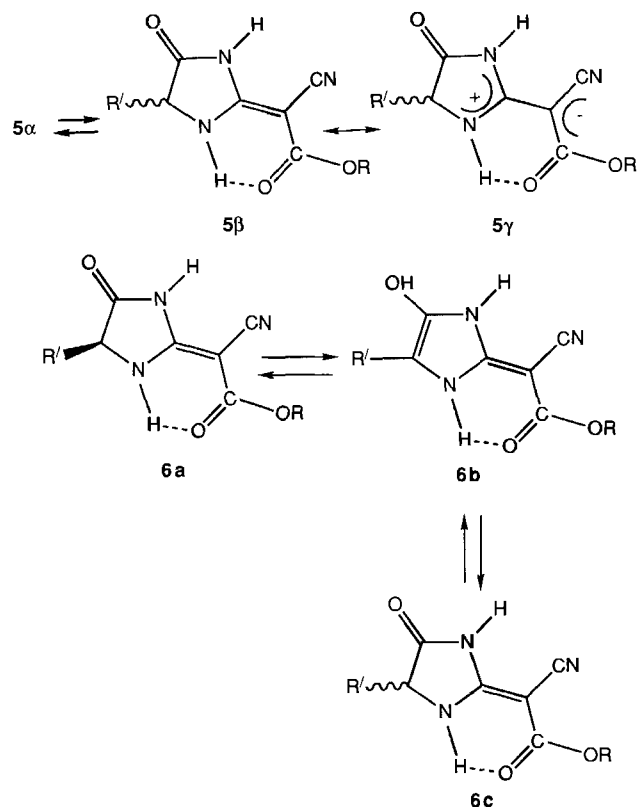
Analog erhält man aus **1** mit verschiedenen Aminosäuren **4a–h** in Gegenwart von wäßriger Salzsäure bei 100°C oder mit dem salzsauren Salz des Glycin-ethylesters (**4a**) (im letzten Falle ohne Zusatz wäßriger Salzsäure) die Heterocyklen **5a–h** in kristalliner Form. In DMSO-Lösungen liegen Tautomerengemische **5α** und **5β** vor.

Das Tautomerenverhältnis **5α:5β** beträgt laut NMR-Untersuchungen etwa 2:1. ¹H-NMR-Messungen von **5** in DMSO bei verschiedenen Temperaturen haben gezeigt, daß die bei 295 K getrennten Signale von **5α** und **6β** bei ca. 373 K zusammenfallen. Das weist darauf hin, daß die C=C-Doppelbindung in **5** ein „push-pull“-stabilisiertes Ethylen mit dem Elektronendonator -NH- und Elektronenakzeptor -CN und -COOR darstellt.

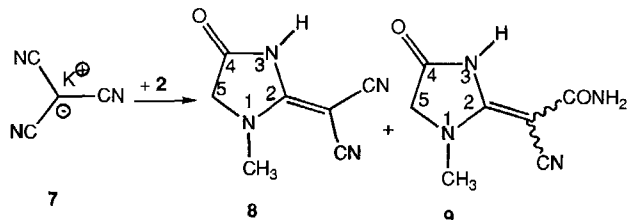
Es dürfte somit eine starke Beteiligung der mesomeren Grenzstruktur **5γ** vorliegen. Vergleichbare Systeme sind bekannt⁶⁻⁹⁾.

Analoge Umsetzungen mit den optisch aktiven Aminosäuren (*S*)-(-)-Valin und (*S*)-(-)-Leucin ergeben racemi-

sche Produkte, was ein Tautomerengleichgewicht $6a \rightleftharpoons 6b \rightleftharpoons 6c$ nahelegt.



Das Kaliumsalz des Tricyanmethans (**7**)¹⁰ reagiert in ähnlicher Weise mit **2** unter Bildung von **8** und **9**, wobei die CONH₂-Gruppe in **9** durch Hydrolyse einer der beiden Cyangruppen von **8** entstanden sein dürfte.



Wir danken der *BASF Aktiengesellschaft*, dem *Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie* sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, der *Konrad-Adenauer-Stiftung* für ein Stipendium für Z. S., den Herren Dr. M. Spraul, Dr. W. Kramer sowie Frau G. Baumann für die Aufnahme und Diskussion zahlreicher NMR-Spektren, den Herren H. Rudy, P. Weyrich und G. Beutel für die Anfertigung der IR-, UV- und Massenspektren und Elementaranalysen, der *Bayer AG* und der *Hoechst AG* für die Lieferung von Chemikalien sowie der *Fa. ICN Biomedicals*, Eschwege, für die kostenlose Lieferung von Kieselgel.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert (Wien) und Schmelzpunktsapparat nach Tottoli der Fa. Büchi (Zürich). – **IR:** Gitterspektrometer 325 der Fa. Perkin-Elmer (Überlingen). – **UV/VIS:** Spektrophotometer DMR 4 der Fa. Carl Zeiss (Oberkochen). – **¹H- und ¹³C-NMR:** NMR-Spektrometer WM-250 [250.13 MHz (¹H) und 62.89 MHz (¹³C)] der Fa. Bruker

(Karlsruhe). Die chemischen Verschiebungen sind auf Tetramethylsilan als internen Standard bezogen. Vor Messung der NOE-Differenzspektren wurde N₂ durch die Probe geleitet. Es wurden pro Experiment alternierend 20 On- und Off-Resonanzspektren zu je 240 Scans aufgenommen. Relaxationsdelay 1 s, Einstrahlzeit 3 s, Entkopplerleistung 50 dB unter 0.2 W, 16 K Datenpunkte. Differenzspektren wurden durch Subtraktion der On- und Off-Resonanz-FIDs und anschließende Fouriertransformation erhalten. – **Massenspektren:** Doppeltfokussierendes Massenspektrometer MAT 311 A der Fa. Varian (Bremen). – **Elementaranalysen:** Automatischer Mikroanalysator der Fa. Heraeus (Hanau). – **Die Lösungsmittel und Reagenzien** wurden nach den üblichen Methoden gereinigt. – **Dünnschichtchromatographie:** Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck (Darmstadt) sowie Polygram-Alox-N/UV₂₅₄-Fertigfolie der Fa. Macherey-Nagel (Düren). – **Säulenchromatographie:** Säulen verschiedener Dimensionen, gepackt mit Kieselgel der Firmen Merck (Darmstadt) und Macherey-Nagel (Düren).

2-Cyan-2-(1-methyl-4-oxo-2-imidazolidinyliden)essigsäure-methylester (3a): Eine Lösung von 14.58 g (90 mmol) Kalium-dicyanessigsäure-methylester und 2.67 g (30 mmol) N-Methylglycin (Sarcosin) (**2**) in 70 ml Wasser und 27 ml konz. Salzsäure wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert (auf pH = 6–7). Man erhält 1.78 g (30%) **3a** als weiße Nadeln, Schmp. 182°C (aus Wasser). – **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3270 cm⁻¹ (m, N–H), 3240 (m, N–H), 2955 (w), 2200 (s, CN), 1765 (s, C=O), 1685 (s, C=O), 1620 (s), 1160 (s, C–O). – **UV/VIS (Dichlormethan):** λ_{\max} (log ϵ) = 210 nm (4.208), 278 (4.487). – **¹H-NMR (250.13 MHz, CDCl₃):** δ = 3.48 (s, 3H, >NCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 2H, 5-H), 10.92 (s, breit, 1H, N–H). – **¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃):** δ = 34.18 (q, >NCH₃), 51.41 (q, OCH₃), 54.48 (t, CO-CH₂-N<), 55.14 [s, =C(CN)(COOCH₃)], 117.96 (s, CN), 161.81 (s, C-2), 167.02 (s, COO), 170.12 (s, C-4). – **MS (80 eV, 112°C):** m/z (%) = 196 (4) [M⁺ + 1], 195 (40) [M⁺], 164 (21) [M⁺ – OCH₃], 137 (28) [164 – HCN].

C₈H₉N₃O₃ (195.2) Ber. C 49.23 H 4.47 N 21.53

Gef. C 49.25 H 4.59 N 21.46

Ethylester 3b: Aus 3.1 g (22 mmol) Kalium-dicyanessigsäure-ethylester, 1.8 g (20 mmol) **2** in 20 ml Wasser, 1.8 ml konz. Salzsäure 24 h unter Rückfluß analog **3a**. Beim Neutralisieren fällt ein pinkfarbiger Niederschlag aus. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser erhält man 0.5 g (12%) **3b** als pinkfarbige Kristalle, Schmp. 148°C (aus Wasser). – **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3250 cm⁻¹ (w, N–H), 2990 (w, C–H), 2900 (w, C–H), 2250 (m, CN), 1760 (s, C=O), 1670 (s, C=O), 1600 (s), 1160 (s, C–O). – **UV/VIS (Dichlormethan):** λ_{\max} (log ϵ) = 223 nm (4.079), 282 (4.480). – **¹H-NMR (250.13 MHz, CDCl₃):** δ = 1.32 (t, 3H, CH₂CH₃), 3.48 (s, 3H, >NCH₃), 4.04 (s, 2H, 5-H), 4.24 (q, 2H, CH₂CH₃), 10.98 (s, breit, 1H, NH). – **¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃):** δ = 14.34 (q, CH₂CH₃), 34.46 (q, >NCH₃), 54.35 (t, CO-CH₂-N<), 59.46 [s, =C(CN)(COOR)], 61.39 (t, CH₂CH₃), 117.31 (s, CN), 161.73 (s, C-2), 167.90 (s, COO), 168.03 (s, CON). – **MS (80 eV, 110°C):** m/z (%) = 209 (51) [M⁺], 181 (2) [M⁺ – C₂H₄, McLafferty-Umlagerung], 164 (28) [M⁺ – OCH₂CH₃], 137 (66) [164⁺ – HCN].

C₉H₁₁N₃O₃ (209.2) Ber. C 51.67 H 5.30 N 20.09

Gef. C 51.64 H 5.26 N 19.72

5a: Eine Lösung von 3.6 g (22 mmol) Kalium-dicyanessigsäure-methylester und 2.8 g (20 mmol) Glycin-ethylester-hydrochlorid in 10 ml Wasser wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen, Absaugen und Waschen mit Wasser erhält man ein weißes Pulver: 0.5 g (11%), Schmp. 295°C (Zers., aus Wasser). – **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3380 cm⁻¹ (m, N–H), 3105 (m), 2960 (w), 2220 (s, CN), 1785 (s, CO), 1765 (s, CO), 1670 (s), 1090 (s, C–O). – **UV/VIS (Acetonitril):**

λ_{\max} (log ϵ) = 202 nm (3.796), 271 (3.938). — $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 3.64 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (s, 2H, 5-H), 9.12 (s, 2/3H, 1'-H*), 9.31 (s, 1/3H, 1-H), 10.95 (s, 1/3H, 3-H), 11.87 (s, 2/3H, 3'-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 48.44 (q, OCH_3), 50.87 (t, C-5/C-5'), 55.60 [s, =C(CN)(COOCH₃)], 116.85 (s, CN), 163.23 (s, C-2/C-2'), 166.68 (s, COO), 173.34 (s, CON<). — MS (80 eV, 173°C): m/z (%) = 182 (8) [$\text{M}^+ + 1$], 181 (100) [M^+], 153 (21) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 150 (31) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 123 (23) [150 - HCN]; ber. 181.0488, gef. 181.0486 (M^+).

$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ (181.2) Ber. C 46.39 H 3.90 N 23.20
Gef. C 46.58 H 3.93 N 23.01

5b: Aus 5.81 g (33 mmol) Kalium-dicyanessigsäure-ethylester und 2.25 g (30 mmol) Glycin, 2.7 ml konz. Salzsäure und 30 ml Wasser analog **5d**. Nach Säulenchromatographie (Acetonitril, Kieselgel) wird ein weißes Pulver erhalten: 0.68 g (12%), Schmp. 220°C (aus Acetonitril). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3330 cm^{-1} (w, N-H), 2980 (w, C-H), 2220 (m, CN), 1785 (s, C=O), 1755 (s, C=O), 1670 (s), 1630 (m), 1170 (m, C-O). — UV/VIS (Acetonitril): λ_{\max} (log ϵ) = 201 nm (3.879), 272 (3.981). — $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 1.20 (t, 3H, CH_2CH_3), 4.08 (s, 2H, 5-H), 4.12 (q, 2H, CH_2CH_3), 9.11/9.30 (2 s, 2/3H/1/3H, 1'-H/1-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 14.35 (q, CH_2CH_3), 48.41 (t, $\text{CO-CH}_2\text{N}$ <), 55.79 [s, =C(CN)(COOR)], 59.33/59.50 (2 t, CH_2CH_3), 116.86 (s, CN), 163.34/163.68 (2 s, C-2'/C-2), 66.35 (s, COO), 172.59/173.35 (2 s, CON<). — MS (80 eV, 157°C): m/z (%) = 196 (10) [$\text{M}^+ + 1$], 195 (100) [M^+], 167 (46) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$, McLafferty-Umlagerung], 150 (51) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$], 139 (18) [167 - C=O], 123 (81) [150 - HCN]; ber. 195.0644, gef. 195.0644 (M^+).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ (195.2) Ber. C 49.23 H 4.47 N 21.53
Gef. C 48.98 H 4.57 N 21.26

5c: Eine Lösung von 6.48 g (40 mmol) Kalium-dicyanessigsäure-methylester und 1.78 g (20 mmol) (RS)-Alanin in 35 ml Wasser sowie 1.8 ml konz. Salzsäure wird 22 h unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemp. abgekühlt und auf 25 ml in Vak. eingengt. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser erhält man ein leicht gelbes Pulver, 1.41 g (36%), Schmp. 232–234°C (Zers.) (aus Wasser). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 (m, N-H), 3210 (m, N-H), 2990 (w, C-H), 2960 (w, C-H), 2220 (s, CN), 1775 (s, C=O), 1675 (s). — UV/VIS (Acetonitril): λ_{\max} (log ϵ) = 202 nm sh (4.235), 272 (4.500). — $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 1.30 (2 d, 3H, >CHCH_3), 3.64/3.65 (2 s, 3H, OCH_3), 4.21 (q, 1H, >CHCH_3), 9.35 (s, 2/3H, 1'-H), 9.47 (s, 1/3H, 1-H), 10.95 (s, 1/3H, 3-H), 11.85 (s, 2/3H, 3'-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 16.15/16.39 (2 q, >CHCH_3), 50.88/51.06 (2 q, OCH_3), 53.18/54.43 (2 d, >CHCH_3), 55.65 [s, =C(CN)(COOCH₃)], 116.84/117.04 (2 s, CN), 161.87/162.23 (2 s, C-2/C-2'), 166.60 (s, COO), 175.45/176.15 (2 s, CON<). — MS (80 eV, 153°C): m/z (%) = 196 (5) [$\text{M}^+ + 1$], 195 (57) [M^+], 167 (6) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 164 (13) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 137 (11) [164 - HCN]; ber. 195.0644, gef. 195.0644 (M^+).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ (195.190) Ber. C 49.23 H 4.47 N 21.53
Gef. C 49.10 H 4.65 N 21.28

5d: Eine Lösung von 5.28 g (30 mmol) Kalium-dicyanessigsäure-ethylester, 1.78 g (20 mmol) (RS)-Alanin in 30 ml Wasser und 1.8 ml konz. Salzsäure wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser erhält man weiße Nadeln. Das Rohprodukt wird SC gereinigt (Essigester, Kieselgel): 0.61 g (15%), Schmp. 223.5–225.5°C (aus Wasser). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (m, N-H), 3240 (m, N-H), 2980 (w, C-H), 2960 (w, C-H), 2220

(s, CN), 1780 (s, C=O), 1750 (m, C=O), 1690 (s). — UV/VIS (Acetonitril): λ_{\max} (log ϵ) = 202 nm (4.247), 274 (4.510). — $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.32 (2 d, J = 7 Hz, 3H, >CHCH_3), 4.13 (q, 2H, CH_2CH_3), 4.21 (q, 1H, >CHCH_3), 9.35 (s, 2/3H, 1'-H), 9.45 (s, 1/3H, 1-H), 10.91 (s, 1/3H, 3-H), 11.83 (s, 2/3H, 3'-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 14.35 (q, CH_2CH_3), 16.14/16.38 (2 q, >CHCH_3), 53.13/54.38 (2 d, >CHCH_3), 55.83 [s, =C(CN)(COOCH₂CH₃)], 116.81/116.97 (2 s, CN), 161.94/162.29 (2 s, C-2/C-2'), 165.54/166.26 (2 s, COO), 175.31/176.10 (2 s, CON<). — MS (80 eV, 132°C): m/z (%) = 210 (5) [$\text{M}^+ + 1$], 209 (49) [M^+], 181 (6) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 164 (16) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$], 137 (33) [164 - HCN]; ber. 209.0801, gef. 209.0797 (M^+).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ (209.2) Ber. C 51.67 H 5.30 N 20.09
Gef. C 51.56 H 5.23 N 19.87

rac-5e: Zu einer Lösung von 2.34 g (20 mmol) (S)-Valin in 1.8 ml konz. Salzsäure und 10 ml Wasser wird eine Lösung von 3.56 g (22 mmol) Kalium-dicyanessigsäure-methylester in 15 ml Wasser gegeben. Die Mischung wird 25 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen, Absaugen, Trocknen und Umkristallisieren mit Aceton erhält man weiße Kristalle: 0.98 g (22%), Schmp. 208–209°C (aus Aceton). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (m, N-H), 3245 (m, N-H), 3245 (m, N-H), 2970 (w, C-H), 2960 (w, C-H), 2220 (m, CN), 1770 (s, C=O), 1670 (s). — UV/VIS (Acetonitril): λ_{\max} (log ϵ) = 202 nm (4.214), 276 (4.497). — $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 0.871/0.934 [2 d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.19 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.67 (s, 3H, OCH_3), 4.12 [q, 1H, $\text{>CHCH}(\text{CH}_3)_2$], 9.13 (s, 2/3H, 1'-H), 9.47 (s, 1/3H, 1-H), 10.97 (s, 1/3H, 3-H), 11.94 (s, 2/3H, 3'-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 16.61/16.78 [2 q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 29.88 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 51.00 (q, OCH_3), 55.70 [s, =C(CN)(COOCH₃)], 62.15/62.96 [2 d, $\text{>CHCH}(\text{CH}_3)_2$], 116.66 (s, CN), 162.61/162.90 (2 s, C-2/C-2'), 166.71 (s, COO), 174.00/174.56 (2 s, CON<). — MS (80 eV, 145°C): m/z (%) = 224 (8) [$\text{M}^+ + 1$], 223 (63) [M^+], 192 (8) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 181 (47) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$, McLafferty-Umlagerung], 180 (10) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 149 (100) [181 - HOCH₃].

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (223.2) Ber. C 53.80 H 5.87 N 18.83
Gef. C 53.96 H 5.80 N 18.51

rac-5f: Aus 2.34 g (20 mmol) (S)-Valin, 1.8 ml konz. Salzsäure, 3.87 g (22 mmol) Kalium-dicyanessigsäure-methylester und 30 ml Wasser analog zu **5e** erhält man weiße Kristalle: 1.12 g (24%), Schmp. 163–165°C (aus Wasser). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (m, N-H), 3240 (m, N-H), 3200 (w), 2985 (w, C-H), 2970 (w, C-H), 2950 (w, C-H), 2210 (m, CN), 1770 (s, C=O), 1675 (s), 1155 (m, C-O). — UV/VIS (Acetonitril): λ_{\max} (log ϵ) = 204 nm (4.168), 275 (4.491). — $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 0.878/0.935 [2 d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.22 (t, 3H, CH_2CH_3), 2.19 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.12 [q, 1H, $\text{>CHCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.14 (q, 2H, CH_2CH_3), 9.12 (s, 2/3H, 1'-H), 9.46 (s, 1/3H, 1-H), 10.92 (s, 1/3H, 3-H), 11.92 (s, 2/3H, 3'-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 14.32 (q, CH_2CH_3), 16.59/16.78 [2 q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 29.84 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 55.85 [s, =C(CN)(COOCH₃)], 59.49 (t, OCH_2CH_3), 62.15/62.96 [2 d, $\text{>CHCH}(\text{CH}_3)_2$], 116.65 (s, CN), 162.64 (s, C-2/C-2'), 166.36 (s, COO), 173.88/174.53 (2 s, CON<). — MS (80 eV, 128°C): m/z (%) = 238 (9) [$\text{M}^+ + 1$], 237 (67) [M^+], 209 (3) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2$, McLafferty-Umlagerung], 195 (43) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$, McLafferty-Umlagerung], 194 (14) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 149 (100) [195 - HOCH₂CH₃].

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (237.3) Ber. C 55.68 H 6.37 N 17.71
Gef. C 55.54 H 6.30 N 17.30

rac-5g: Aus 2.6 g (20 mmol) (S)-Leucin, 1.8 ml konz. Salzsäure, 3.56 g (22 mmol) Kalium-dicyanessigsäure-methylester und 30 ml Wasser erhält man analog zu **5e** weiße Kristalle, 0.89 g (19%),

* Mit Index ' markierte Atompositionen beziehen sich auf das 6b-Tautomere.

Schmp. 199–200°C (aus Wasser). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3230 cm^{-1} (m, N–H), 2965 (m, C–H), 2950 (m, C–H), 2860 (w), 2210 (s, CN), 1760 (s, C=O), 1690 (s, C=O), 1625 (s), 1200 (m, C–O). – UV/VIS (Acetonitril): λ_{max} (log ϵ) = 203 nm (4.217), 273 (4.484). – $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 0.878 [dd, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.56/1.62 (dd, 2H, CH_2), 1.83 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.34 (s, 3H, OCH_3), 4.23 [q, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 9.25 (s, 2/3H, 1'-H), 9.58 (s, 1/3H, 1-H), 10.97 (s, 1/3H, 3-H), 11.92 (s, 2/3H, 3'-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 22.37 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22.47 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 23.77 (t, CH_2), 50.94/51.08 (2 q, OCH_3), 55.75 [s, =C(CN)(COOCH₃)], 57.03 [d, $\text{>CHCH}(\text{CH}_3)_2$], 116.74 (s, CN), 162.19/162.50 (2 s, C-2/C-2'), 166.68 (s, COO), 175.10/175.74 (2 s, CON \angle). – MS (80 eV, 120°C): m/z (%) = 237 (57) [M^+], 181 (51) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, McLafferty-Umlagerung], 180 (10) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 149 (43) [181 – HOCH₃].

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (237.3) Ber. C 55.68 H 6.37 N 17.71
Gef. C 55.83 H 6.47 N 17.40

rac-6h: Aus 2.6 g (20 mmol) (S)-Leucin, 1.8 ml konz. Salzsäure, 3.87 g (22 mmol) Kalium-dicyanessigsäure-ethylester und 30 ml Wasser analog zu **5e** erhält man weiße Kristalle: 1.1 g (22%), Schmp. 227–228°C (aus Acetonitril). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3240 cm^{-1} (m, NH), 3200 (m, N–H), 2980 (w, C–H), 2960 (w, C–H), 2940 (w, C–H), 2880 (w), 2210 (s, CN), 1760 (s, C=O), 1690 (s, C=O), 1630 (s), 1150 (m, C–O). – UV/VIS (Acetonitril): λ_{max} (log ϵ) = 205 nm (4.222), 275 (4.508). – $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 0.878 [dd, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.21 (t, 3H, CH_2CH_3), 1.58/1.61 (2 dd, 2H, CH_2), 1.83 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.13 (q, 2H, CH_2CH_3), 4.22 [t, 1H, $\text{>CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 9.24 (s, 2/3H, 1'-H), 9.57 (s, 1/3H, 1-H), 10.93 (s, 1/3H, 3-H), 11.90 (s, 2/3H, 3'-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 14.35 (q, CH_2CH_3), 21.82 [q, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22.43 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 23.82 (t, CH_2), 55.87/55.96 [2 s, =C(CN)(COOCH₃)], 57.02 [d, $\text{>CHCH}(\text{CH}_3)_2$], 59.46/59.59 (2 t, OCH_2CH_3), 116.75/116.93 (2 s, CN), 162.30/162.60 (s, C-2/C-2'), 165.66/166.39 (s, COO), 175.01/175.75 (2 s, CON \angle). – MS (80 eV, 116°C): m/z (%) = 252 (7) [$\text{M}^+ + 1$], 251 (86) [M^+], 206 (13) [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 195 (48) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, McLafferty-Umlagerung], 194 (11) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 149 (45) [195 – HOCH₂CH₃].

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (251.3) Ber. C 57.36 H 6.82 N 16.73
Gef. C 57.32 H 6.77 N 16.68

(Dicyanmethylen)imidazolidinon **8** und [Carbamoyl(cyan)methylen]imidazolidinon **9**: Eine Lösung von 1.78 g (22 mmol) *N*-Methylglycin (Sarcosin, **2**) in 1.8 ml konz. Salzsäure und 7 ml Wasser wird mit 2.84 g (22 mmol) Kalium-tricyanmethan in 2 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird 18 h unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemp. abgekühlt und die entstandene gelbe Masse mittels SC getrennt (Acetonitril, Kieselgel **60**). Man erhält zwei Fraktionen, Fraktion 1 (R_f = 0.64) und Fraktion 2 (R_f = 0.35).

Fraktion 1 (**8**): 800 mg (25%), Schmp. 196°C (Zers., aus Acetonitril). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3180 cm^{-1} (w, N–H), 2965 (w, C–H),

2935 (w, C–H), 2220 (m, CN), 2210 (m, CN), 1760 (s, C=O), 1745 (s, C=O), 1610 (s). – UV/VIS (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 215 nm (4.045), 246 (4.122). – $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 3.22 (s, 3H, CH_3), 4.19 (s, 2H, CH_2), 12.07 (s, 1H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 33.68 (q, CH_3), 53.81 [s, =C(CN)₂], 55.76 (t, CO-CH₂N \angle), 115.79 (s, CN), 116.49 (s, CN), 162.93 (s, C-2), 171.10 (s, CON \angle). – MS (80 eV, 174°C): m/z (%) = 163 (3) [$\text{M}^+ + 1$], 162 (34) [M^+].

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ (162.2) Ber. C 51.85 H 3.73 N 34.56
Gef. C 51.94 H 3.76 N 34.74

Fraktion 2 (**9**): 100 mg (2.8%), Schmp. 247–249°C (aus Acetonitril). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3570 cm^{-1} (m, N–H), 3530 (m, N–H), 3460 (m, N–H), 2940 (w, C–H), 2200 (s, CN), 1755 (s, C=O), 1660 (s, C=O), 1635 (s). – UV/VIS (Acetonitril): λ_{max} (log ϵ) = 210 nm (4.242), 279 (4.520). – $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 3.33 (s, 3H, CH_3), 4.19 (s, 2H, CH_2), 7.00 (s, breit, 2H, NH_2), 11.92 (s, 1H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 33.52 (q, CH_3), 53.88 (t, CO-CH₂N \angle), 55.43 [s, =C(CN)(CONH₂)], 119.20 (s, CN), 161.30 (s, C-2), 168.69 (s, CONH₂), 169.59 (s, CON \angle). – MS (80 eV, 200°C): m/z (%) = 181 (6) [$\text{M}^+ + 1$], 180 (48) [M^+], 164 (6) [$\text{M}^+ - \text{NH}_2$], 163 (24) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 136 (6) [164 – CO].

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ (180.2) Ber. C 46.66 H 4.48 N 31.10
Gef. C 46.40 H 4.51 N 31.05

CAS-Registry-Nummern

1a: 114907-94-7 / **1b**: 74908-86-4 / **2**: 107-97-1 / **3a**: 127855-55-4 / **3b**: 126855-56-5 / **4** (R = H): 56-40-6 / **4** (R = Me): 302-72-7 / **4** (R = *i*Pr): 72-18-4 / **4** (R = *i*Bu): 61-90-5 / **5a** (α -Form): 127855-57-6 / **5a** (β -Form): 127855-65-6 / **5b** (α -Form): 127855-58-7 / **5b** (β -Form): 127855-66-7 / **5c** (α -Form): 127855-59-8 / **5c** (β -Form): 127855-67-8 / **5d** (α -Form): 127855-60-1 / **5d** (β -Form): 127855-68-9 / **5e** (α -Form): 127855-61-2 / **5e** (β -Form): 127855-69-0 / **5f** (α -Form): 127855-62-3 / **5f** (β -Form): 127855-70-3 / **5g** (α -Form): 127855-63-4 / **5g** (β -Form): 127855-71-4 / **5h** (α -Form): 127855-64-5 / **5h** (β -Form): 127880-25-5 / **7**: 34171-69-2 / **8**: 127855-72-5 / **9**: 127855-73-6 / Glycin-ethylester-hydrochlorid: 623-33-6

¹⁾ R. Neidlein, D. Kikelj, W. Kramer, Z. Sui, R. Boese, D. Bläser, D. Kocjan, *Chem. Ber.* **122** (1989) 1341.

²⁾ R. Neidlein, D. Kikelj, *Chem. Ber.* **121** (1988) 1817.

³⁾ R. Neidlein, D. Kikelj, *Synthesis*, **1988**, 981.

⁴⁾ R. Neidlein, D. Kikelj, W. Kramer, M. Spraul, *Chem. Ber.* **121** (1988) 1703.

⁵⁾ D. Kikelj, *Dissertation*, Universität Heidelberg, 1988.

⁶⁾ R. Neidlein, Th. Lenhard, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **318** (1978) 421.

⁷⁾ J. Sandström, J. Wennerbeck, *Acta Chem. Scand., Sect. B*, **32** (1978) 421.

⁸⁾ J. Wennerbeck, J. Sandström, *Org. Magn. Reson.* **4** (1972) 783.

⁹⁾ H. Kessler, *Chem. Ber.* **103** (1970) 973.

¹⁰⁾ J. A. Elvidge, P. N. Judson, A. Percival, R. Shah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1741.