

## 52. Synthese von 3,3-Dimethylperhydro-1,4-diazepin-2,5,7-trionen aus 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin und Malonsäuremonoamiden

von Daniel Obrecht<sup>1)</sup>, Bernhard Scholl<sup>2)</sup> und Heinz Heimgartner\*

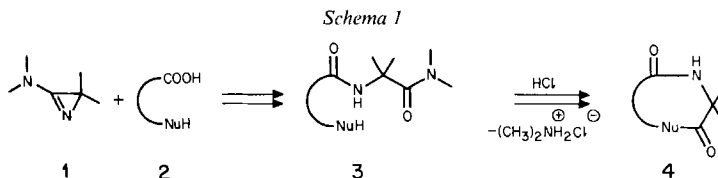
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(27.XII.84)

### Synthesis of 3,3-Dimethylperhydro-1,4-diazepin-2,5,7-triones from 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirine and Malonic Acid Monoamides

Reaction of the aminoazirine **1** and malonic acid monoamides **5** in  $\text{CH}_3\text{CN}$  yielded triamides of type **6** (*Scheme 2*), which were transformed to the corresponding phenylthioates **9** by treatment of a solution of **6** and thiophenol in  $\text{CH}_3\text{CN}$  with  $\text{HCl}$  (*Scheme 4*). Cyclization of **9** to give the 1,4-diazepin-2,5,7-trione of type **10** was achieved with  $\text{NaH}$  in toluene at about  $90^\circ$ . It has been shown that 2-oxazolin-5-ones are intermediates in the selective cleavage of the terminal amide function of **6** (*Scheme 3*).

**1. Einleitung.** – Die Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) mit Carbonsäuren führt in sehr guten Ausbeuten zu *N*-Acylaminoisobuttersäure-dimethylamiden (Acyl-Aib- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) [**1**]. Wie vor kurzem berichtet worden ist [2–4], reagieren Carbonsäuren vom Typ **2**, die eine weitere funktionelle Gruppe besitzen, in gleicher Weise. Handelt es sich bei dieser zweiten funktionellen Gruppe um ein Nucleophil, sollte eine Cyclisierung des Diamids vom Typ **3** zum Heterocyclus **4** möglich sein (*Scheme 1*). Dieses Konzept zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen ist für eine Reihe von Hydroxycarbonsäuren realisiert worden [3–6] (vgl. auch [7]).



So führte beispielsweise die säurekatalysierte Cyclisierung der aus Mandelsäure (Mns) und **1** erhaltenen Substrate  $\text{Mns}-(\text{Aib})_n-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  in guten Ausbeuten zu 6-, 9-, 12- und 15gliedrigen Depsipeptiden [**3**] (vgl. auch [**4**]). Unter den gewählten Reaktionsbedingungen (Toluol,  $90^\circ$ ,  $\text{HCl}$ ) wirkt dabei die protonierte  $\text{Me}_2\text{N}$ -Gruppe als Weggangsgruppe. Als reaktive Zwischenprodukte sind 2-Oxazolin-5-one nachgewiesen worden (vgl. [**2**] [**8**]). Ebenfalls dem in *Scheme 1* skizzierten Reaktionsverlauf folgen die Umsetzungen von **1** mit Aminoisobuttersäure-hydrochlorid, die zum Hydrochlorid des 3,3,6,6-Tetramethylpiperazin-2,5-dions führt [**9**], sowie die Bildung von arylsubstituierten Tri-

<sup>1)</sup> Diplomarbeit von D. O., Universität Zürich 1980.

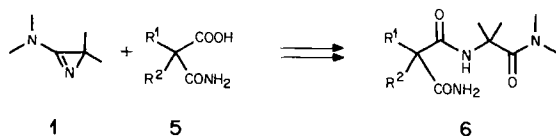
<sup>2)</sup> Diplomarbeit von B. S., Universität Zürich 1977.

zin-, Imidazol- und Chinazolinderivaten bei der Reaktion von **1** mit Salicylhydraziden, -amiden bzw. Pikraminsäure [9] [10].

In der vorliegenden Arbeit wird die Brauchbarkeit des Synthesekonzepts in *Schema 1* für die Herstellung von 1,4-Diazepin-2,5,7-trionen demonstriert, wobei als Ausgangsmaterialien das Aminoazirin **1** und Malonsäuremonoamide dienen.

**2. Synthese von *N*-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methyläthyl)malonamiden.** – Die Umsetzung des Aminoazirins **1** mit den 2,2-disubstituierten Malonsäure-monoamiden **5a-d**, die wie in [11] beschrieben aus Cyanessigsäureäthylester oder Benzylcyanid synthetisiert worden waren, lieferte die 2,2-disubstituierten *N*-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methyläthyl)malonamide **6a-d** [2] (*Schema 2*), die als farblose Festkörper direkt aus der Reaktionslösung auskristallisierten. Nach Umkristallisation wurden die reinen Verbindungen in Ausbeuten von 70–85% erhalten; ihre Charakterisierung erfolgte mit Hilfe der spektroskopischen Daten (s. *Exper. Teil*).

Schema 2



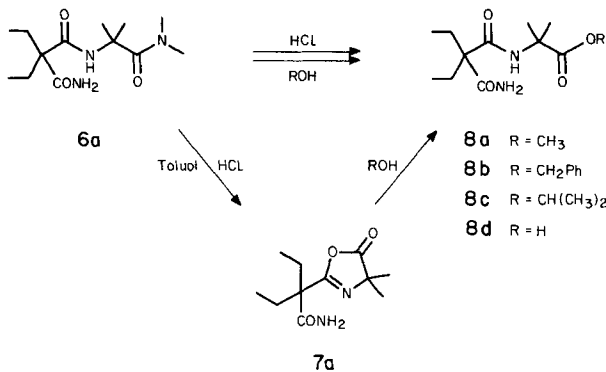
**a**  $R^1 = R^2 = C_2H_5$

**b**  $R^1 = R^2 = CH(CH_3)_2$

**c**  $R^1 = C_2H_5, R^2 = Ph$

**d**  $R^1 = CH_3, R^2 = Ph$

Schema 3



**3. Selektive Amidspaltung von **6a** zu *N*-(1-Alkoxy-carbonyl-1-methyläthyl)-2,2-di-äthylmalonamiden.** – Wie in früheren Arbeiten beschrieben [2–4], gelang die selektive Spaltung der terminalen Amidgruppe in den Verbindungen **6** bei der Behandlung mit HCl-Gas in alkoholischer oder wässriger Lösung. Zur Herstellung der Ester **8a-c** (*Schema 3*) wurde in eine Lösung von **6a** im entsprechenden Alkohol während ca. 2 min getrocknetes HCl-Gas eingeleitet, wobei sich das Reaktionsgemisch auf ca. 50° erwärmte. Nach kurzem Rühren bei RT. wurde zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit H<sub>2</sub>O versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisation wurden **8a-c** in Ausbeuten von 98, 94 bzw. 88% erhalten.

Die Carbonsäure **8d** wurde auf zwei unabhängigen Wegen hergestellt: Nach 2 h Erhitzen einer Lösung von **6a** in 2N HCl unter Rückfluss wurde nach üblicher Aufarbeitung **8d** in 86% Ausbeute isoliert. Dieselbe Säure fiel bei der Verseifung des Methylesters **8a** mit 2N NaOH bei 60° in 77% Ausbeute an. Als Zwischenprodukt der selektiven Amidspaltungen von **6a** trat das 2-Oxazolin-5-on **7a** auf. Seine Isolierung gelang bei der Behandlung einer Suspension von **6a** in Toluol bei 70° mit getrocknetem HCl-Gas (85% Ausbeute) [8]. Nach 1 h wurde vom ausgefallenen Dimethylamin-hydrochlorid abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand umkristallisiert oder sublimiert. Charakteristisch für das 2-Oxazolin-5-on-Gerüst ist die IR-Absorption der Carbonylgruppe bei 1830 cm<sup>-1</sup> [12]; im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum erscheinen die Ring-C-Atome bei 179,5 (C(5)), 164,8 (C(2)) und 65,3 ppm (C(4)). Die säurekatalysierte Methanolyse von **7a** ergab wiederum den Methylester **8a**<sup>3)</sup>.

**4. Synthese von N-(1-Phenylthiocarbonyl-1-methyläthyl)malonamiden.** – In analoger Weise wie in Kap. 3 beschrieben, wurden die Phenylthioester **9a–d** (Schema 4) hergestellt. Dazu wurden die Triamide **6** zusammen mit 3 Äquiv. frisch destilliertem Thiophenol in absolutem MeCN gelöst und während ca. 5 min getrocknetes HCl-Gas durch die Lösung geleitet. Anschliessend rührte man 1 h bei 80°, wobei alle 15 min jeweils während 1 min HCl-Gas eingeleitet wurde. Nach üblicher Aufarbeitung wurden die rohen Phenylthioester **9** mittels Chromatographie an Kieselgel (Et<sub>2</sub>O/Pentan) gereinigt und anschliessend umkristallisiert. Die Ausbeuten für **9a–d** lagen zwischen 73 und 80%.

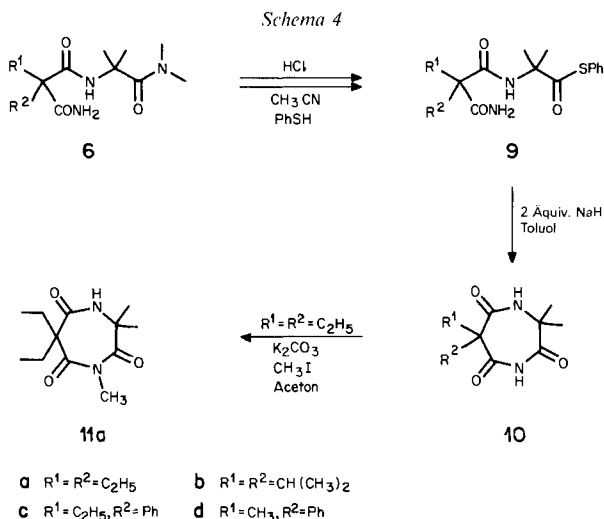
Die Struktur der Thioester **9** folgt aus den Elementaranalysen und den spektralen Daten (s. *Exper. Teil*). Charakteristisch ist neben dem MS mit intensiven Piken, die den Fragmenten M<sup>+</sup>-SPh und M<sup>+</sup>-COSPh zugeschrieben werden, und dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum mit einem s bei ca. 7,4 ppm für die 5 arom. H des Phenylthio-Restes vor allem das IR-Spektrum mit der Carbonylabsorption des Phenylthioesters bei ca. 1700 cm<sup>-1</sup>.

**5. Basenkatalysierte Cyclisierung der Phenylthioester 9.** – Alle Versuche, die Triamide vom Typ **6** (Schema 4) thermisch oder basenkatalysiert zu 1,4-Diazepinderivaten zu cyclisieren, schlugen fehl<sup>4)</sup>. Die basenkatalysierte Cyclisierung der Phenylthioester **9** führte dagegen zum Ziel: Bei der Behandlung einer ca. 10<sup>-3</sup>M Lösung von **9** in Toluol mit ca. 2 Äquiv. NaH bei etwa 90° fiel ein farbloser Niederschlag aus. Abdampfen des Lösungsmittels, Zugabe von Phosphatpuffer (pH = 7) und Ausschütteln der wässrigen Phase mit Et<sub>2</sub>O und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lieferte die rohen Diazepintrione **10** als farblose Pulver, die zur Reinigung mehrmals in MeCN gelöst und mit Pentan ausgefällt wurden (74–78% Ausbeute).

Die spektralen Daten der Verbindungen **10a–d** (s. *Exper. Teil*) stehen mit der 1,4-Diazepin-2,5,7-trion-Struktur in Einklang. So weist z. B. **10a** im IR-Spektrum (KBr) drei (C=O)-Absorptionen bei 1755, 1665 und 1635 cm<sup>-1</sup> auf. Die Bande bei 1755 cm<sup>-1</sup> ist dabei dem cyclischen Imid zuzuschreiben. Damit in Übereinstimmung steht das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ((D<sub>6</sub>)DMSO), das für die Carbonyl-C-Atome Signale bei 174,5 und 170,4 ppm aufweist. Das Intensitätsverhältnis von ca. 1:2 deutet darauf hin, dass bei 170,4 ppm zwei CO-Signale zusammenfallen. Die beiden übrigen Ring-C-Atome erscheinen bei 59,0 und 57,4 ppm. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind vor allem die NH-Absorptionen erwähnenswert: während das eine NH bei 8,38 ppm erscheint, tritt das zweite bei 12,1 ppm auf,

<sup>3)</sup> Im Falle von N-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methyläthyl)benzamid lieferte die selektive Amidspaltung in MeOH in 97% Ausbeute den entsprechenden Methylester; die stufenweise Synthese *via* isoliertes 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on ergab den Methylester in 76% Ausbeute.

<sup>4)</sup> Während die Thermolyse von **6a** in N-Methylpyrrolidon bei 200° in ca. 50% Ausbeute das 2-Oxazolin-5-on **7a** (Schema 3) lieferte, wurde nach der Behandlung von **6a** mit NaH in Toluol/THF quantitativ das Ausgangsmaterial zurücksolliert.

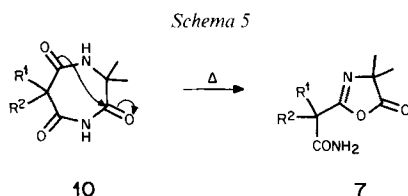


einem Wert, der einem sauren Imid-Proton entspricht. Die Signale der Me- und Et-Gruppen sind stark verbreitert, was auf relativ langsame Umwandlungen zwischen verschiedenen Konformationen hindeutet.

Einen chemischen Hinweis für das Vorliegen einer Imidfunktion lieferte die Methylierung von **10a** unter milden Bedingungen. Dazu wurde **10a** in einem Gemisch von Aceton/MeCN in Gegenwart von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  mit MeI bei RT. umgesetzt. Die Ausbeute an *N*-methyliertem Produkt **11a** (Schema 4) betrug 57%.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $(\text{D}_6)$ DMSO) von **11a** erscheint nur noch ein mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbares NH bei ca. 7,3 ppm; die MeN-Gruppe absorbiert bei 3,36 ppm. Auch **11a** weist in  $(\text{D}_6)$ DMSO verbreiterte Signale auf. In  $\text{CDCl}_3$  ist dieser Effekt noch ausgeprägter: hier treten für die MeN-Gruppe zwei s bei 3,57 und 3,52 ppm auf.

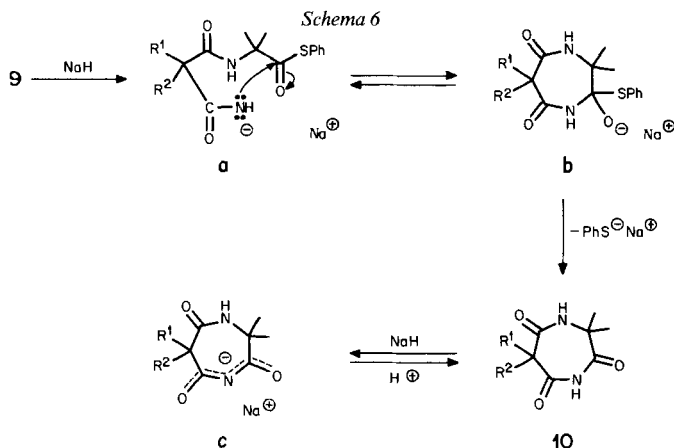
**6. Thermolyse der 1,4-Diazepin-2,5,7-trione  $10^5$ .** – Bei der Charakterisierung der Verbindungen **10a–d** fiel auf, dass sich die Substanzen bei der Schmp.-Bestimmung irreversibel veränderten. Das rohe Thermolyseprodukt zeigte im IR-Spektrum eine Ab-



sorptionsbande bei ca.  $1830 \text{ cm}^{-1}$ , was das Vorliegen eines 2-Oxazolin-5-ons nahelegte (vgl. [12]). Die Umlagerung des 1,4-Diazepin-2,5,7-trions **10a** in das entsprechende 2-Oxazolin-5-on **7a** verlief quantitativ, wenn **10a** bei  $150\text{--}160^\circ/0,1$  Torr sublimiert wurde. Die Identifikation von **7a** erfolgte durch direkten Vergleich mit dem in Kap. 3 beschriebenen Material<sup>4</sup>). Sublimation der Verbindungen **10b** und **10d** lieferte in ebenfalls guter Ausbeute die entsprechenden 2-Oxazolin-5-one, die durch ihre IR-Spektren mit  $(\text{C}=\text{O})$ -Absorptionen bei  $1828$  bzw.  $1825 \text{ cm}^{-1}$  charakterisiert wurden.

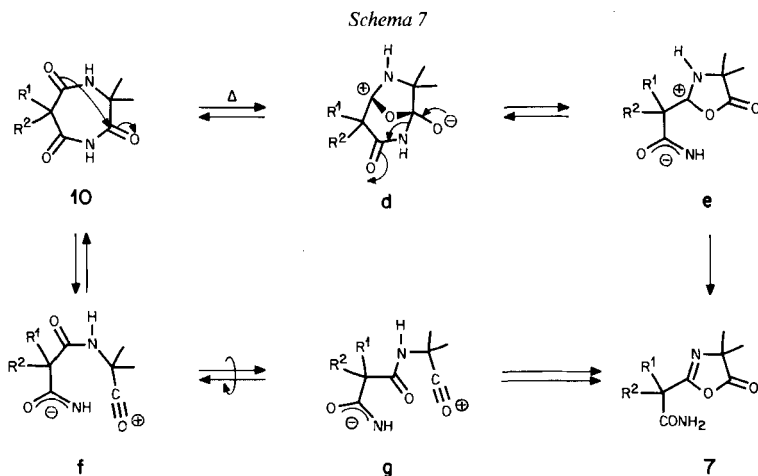
<sup>5</sup>) Die Thermolyse des *N*-Methylderivates **11a** ist nicht untersucht worden.

**7. Diskussion.** – Das in der Einleitung beschriebene Konzept zur Synthese heterocyclischer Verbindungen (*Schema 1*) ist erfolgreich für die Synthese von 1,4-Diazepin-2,5,7-trionen des Typs **10** verwendet worden. Die Schlüsselreaktion ist dabei die selektive Überführung der terminalen Dimethylamidgruppe der Triamide **6** in die Phenylthioester **9** (*Schema 4*). Für die anschliessende Cyclisierung, die vermutlich *via* primäre Deprotonierung der unsubstituierten Amidgruppe unter Bildung von **a** verläuft, werden 2 Äquiv. NaH benötigt, was mit dem Auftreten des Salzes **c** als Reaktionsprodukt erklärt werden



kann (*Schema 6*). Das Misslingen der analogen Cyclisierung der Triamide **6** ist einerseits auf die geringe Elektrophilie der tertiären Amidgruppe und andererseits auf die sehr schlechten nucleofugen Eigenschaften des Dimethylamid-Ions zurückzuführen.

Die thermische Isomerisierung der Triamide **6** führte wie erwähnt ebenfalls nicht zu den 7gliedrigen Heterocyclen **10**. Vielmehr bildeten sich in mässigen Ausbeuten 2-Oxazolin-5-one **7** als einzige isolierbare Produkte. Auch bei unvollständigen Umsetzungen der Ausgangsmaterialien wurde nur **7**, und kein Diazepintrion, nachgewiesen. Es wird des-



halb angenommen, dass aus Entropiegründen der Ringschluss zum 5gliedrigen **7** sehr viel leichter eintritt als zum 7gliedrigen **10**. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich beim Oxazolinon **7** offenbar um den thermodynamisch stabileren Heterocyclus handelt. Die thermische Isomerisierung von **10** führt nämlich in sehr guten Ausbeuten zu **7**. Zwei mögliche Reaktionsmechanismen für diese Umlagerung sind in *Schema 7* skizziert.

Der transannulare Angriff des Amid-O-Atoms an der einen Carbonylgruppe des Imids würde zum bicyclischen Zwitterion **d** führen, welches dann unter Ringöffnung *via e* zu **7** abreagieren könnte. Aufgrund von Betrachtungen an *Dreiding*-Modellen scheint aber die Ausbildung von **d** aus energetischen Gründen unwahrscheinlich zu sein. Insbesondere müsste die Geometrie des Carbokations stark von der Planarität abweichen. Deshalb bevorzugen wir den alternativen Mechanismus über die primäre Spaltung einer Imidbindung zum Acyliumion **f**, wobei eine Amidgruppe als Abgangsgruppe wirkt. Die Cyclisierung aus der Konformation **g** liefert dann den thermodynamisch stabileren 5gliedrigen Heterocyclus **7**.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes für Elementaranalysen und für die Aufnahme von Spektren. Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und von der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, unterstützt. *D. O.* dankt dem *Dr. Emil-Bindschedler-Fonds* für die grosszügige finanzielle Unterstützung.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* S. [13]. IR-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in KBr; Angaben in  $\text{cm}^{-1}$ , *s* = stark, *m* = mittel, *w* = schwach.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in  $\text{CDCl}_3$  bei 60 oder 90 MHz, falls nicht anders angegeben,  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren bei 25,2 MHz. Massenspektren (MS) an einem *Varian-Gerät (MAT 711)* bei 70 eV. Anal. DC an Kieselgel *N-HR/UV<sub>254</sub>* oder *Alox N/UV<sub>254</sub>* (Fertigfolien *Macherey-Nagel*); präp. DC an Platten der Dimension  $20 \times 20$  cm beschichtet mit 30 g Kieselgel *60 PF<sub>254</sub>* (*Merck*) bzw. *Alox PF<sub>254</sub>* (Typ E, *Merck*).

**1. Umsetzung von Malonsäuremonoamidn mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1).** – 1.1. *N-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methyläthyl)-2,2-diäthylmalonamid (6a)*. Eine Lsg. von 1,59 g (10 mmol) *2,2-Diäthylmalonsäuremonoamid (5a)* in 20 ml MeCN wurde bei ca.  $40^\circ$  mit 1,19 g (10,6 mmol) **1** in 5 ml MeCN versetzt. Nach einigen min begann das Produkt auszukristallisieren. Nach 12 h stehen bei RT. wurde der Festkörper abfiltriert, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und aus Aceton/ $\text{Et}_2\text{O}$  umkristallisiert: 2,3 g (84,8%) **6a** vom Schmp.  $195,0\text{--}195,8^\circ$ . IR: 3350s, 3300m, 3160m, 2970m, 2940w, 1660s (Amid I), 1620s und 1530s (Amid II), 1460w, 1390m, 1360m, 1270m, 1200w, 1120m.  $^1\text{H-NMR}$ : 8,20, 7,38 und 5,56 (3 br. s, CONH und  $\text{CONH}_2$ , austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ); 3,00 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ); 1,85 (*q*,  $J = 6$ ,  $2 \text{ CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,60 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 0,87 (*t*,  $J = 6$ ,  $2 \text{ CH}_3\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $(\text{D}_6$ )DMSO): 175,3, 171,5 und 170,4 (3s, 3 Amid-CO); 57,2 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 55,7 (*s*,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{C}$ ); 37,2 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ); 27,9 (*t*,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{C}$ ); 25,4 (*q*,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 9,0 (*q*,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{C}(2)$ ). MS: 271 (1,  $M^+$ ), 243 (1), 227 (2), 199 (32), 183 (6), 157 (9), 115 (9), 114 (20), 100 (10), 98 (7), 86 (15), 84 (11), 83 (8), 72 (19), 71 (10), 69 (9), 58 (100), 56 (6), 55 (13), 46 (5), 44 (26), 43 (18), 42 (18), 41 (25), 39 (9). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$  (271,36): C 57,54, H 9,29, N 15,48; gef.: C 57,79, H 9,58, N 15,33.

1.2. *N-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methyläthyl)-2,2-diisopropylmalonamid (6b)*. Eine Lsg. von 1,87 g (10 mmol) *2,2-Disopropylmalonsäuremonoamid (5b)* in 15 ml MeCN wurde wie unter 1.1 beschrieben mit 1,12 g (10 mmol) **1** in 5 ml MeCN versetzt und aufgearbeitet. Umkristallisation aus MeCN/ $\text{Et}_2\text{O}$  lieferte 2,15 g (71,8%) **6b** vom Schmp.  $209,0\text{--}210,0^\circ$ . IR: 3380s, 3200m, 2980m, 2940m, 2880w, 1680s und 1660s (Amid I), 1630s und 1510s (Amid II), 1460m, 1390m, 1360w, 1320w, 1300w, 1265w, 1240w, 1210w, 1120w.  $^1\text{H-NMR}$ : 8,10, 7,60 und 5,57 (3 br. s, CONH und  $\text{CONH}_2$ , austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}$ ); 3,05 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ); 2,47 (sp,  $J = 6$ ,  $2 (\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 1,67 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 0,97 (*d*,  $J = 6$ ,  $2 (\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ). MS: 300 (< 1), 299 (< 1,  $M^+$ ), 285 (10), 255 (22), 254 (5), 240 (19), 227 (31), 225 (6), 212 (23), 211 (31), 210 (14), 198 (28), 197 (14), 196 (21), 184 (5), 183 (5), 170 (24), 169 (7), 168 (8), 157 (10), 156 (7), 154 (6), 142 (11), 128 (10), 126 (10), 125 (13), 115 (7), 114 (9), 112 (5), 111 (24), 100 (10), 99 (17), 97 (5), 86 (13), 85 (5), 84 (10), 83 (15), 72 (19), 69 (9), 58 (100), 57 (23), 55 (16). Anal. ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$  (299,41): C 60,17, H 9,76, N 14,03; gef.: C 60,32, H 9,78, N 14,31.

1.3. *N*-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methyläthyl)-2-äthyl-2-phenylmalonamid (**6c**). Eine Lsg. von 900 mg (4,3 mmol) 2-Äthyl-2-phenylmalonsäuremonoamid (**5c**) in 10 ml MeCN wurde wie unter 1.1 beschrieben mit 490 mg (4,3 mmol) **I** in 5 ml MeCN versetzt und aufgearbeitet. Nach Umkristallisation aus AcOEt wurden 980 mg (71,4%) **6c** vom Schmp. 155,8–156,4° erhalten. IR: 3415 $m$ , 3335 $s$ , 3275 $m$ , 2980 $w$ , 2930 $w$ , 1665 $s$  und 1650 $s$  (Amid I), 1620 $s$ , 1570 $s$  und 1510 $s$  (Amid II), 1450 $m$ , 1410 $m$ , 1390 $m$ , 1360 $m$ , 1315 $w$ , 1265 $w$ , 1250 $w$ , 1200 $w$ , 1115 $m$ , 1090 $w$ , 1050 $w$ , 965 $w$ , 890 $w$ , 825 $w$ , 735 $m$ . <sup>1</sup>H-NMR: 8,00, 7,43 und 5,88 (3 br. s, CONH und CONH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 7,35 (s, 5 arom. H); 2,92 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 2,37 (q, *J* = 6, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,55 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1,00 (t, *J* = 6, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). MS: 319 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 275 (1), 247 (15), 163 (10), 162 (6), 157 (16), 148 (12), 146 (18), 117 (12), 91 (27), 77 (6), 72 (14), 71 (11), 70 (5), 69 (11), 58 (100), 57 (20), 40 (27). Anal. ber. für C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (319,41): C 63,93, H 7,89, N 13,16; gef.: C 64,11, H 7,96, N 13,09.

1.4. *N*-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methyläthyl)-2-methyl-2-phenylmalonamid (**6d**). Eine Lsg. von 814 mg (4,2 mmol) 2-Methyl-2-phenylmalonsäuremonoamid (**5d**) in 10 ml MeCN wurde wie unter 1.1 beschrieben mit 246 mg (4,4 mmol) **I** in 2 ml MeCN versetzt. Umkristallisation des Produktes aus Aceton/Et<sub>2</sub>O lieferte 962 mg (75,0%) **6d** vom Schmp. 157,2–159,2°. IR: 3400 $m$ , 3330 $s$ , 3260 $m$ , 3010 $w$ , 2990 $w$ , 2920 $w$ , 1665 $s$  und 1650 $s$  (Amid I), 1580 $s$ , 1520 $s$  (Amid II), 1460 $m$ , 1410 $m$ , 1390 $m$ , 1360 $m$ , 1270 $m$ , 1205 $m$ , 1115 $m$ , 740 $m$ , 700 $m$ . <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90 MHz): 8,07, 7,00 und 6,55 (3 br. s, CONH und CONH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 7,35 (s, 5 arom. H); 2,93 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,78 (s, CH<sub>3</sub>-C(Ph)); 1,50 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 306 (< 1), 305 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 261 (4), 233 (36), 217 (8), 157 (23), 149 (26), 148 (19), 133 (5), 132 (25), 120 (14), 114 (8), 105 (8), 104 (19), 103 (18), 86 (14), 84 (9), 78 (8), 77 (12), 72 (18), 58 (100), 51 (7), 46 (6), 44 (11), 43 (6), 42 (20), 41 (9), 39 (6). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (305,38): C 62,93, H 7,59, N 13,76; gef.: C 63,21, H 7,86, N 13,58.

2. Selektive Umfunktionalisierung der Triamide **6a–6d**. – 2.1. 2-Äthyl-2-(4,4-dimethyl-5-oxo-2-oxazolin-2-yl)butyramid (**7a**). Durch eine Suspension von 400 mg (1,47 mmol) **6a** in 20 ml abs. Toluol wurde unter gutem Rühren während 1 h bei 70° ein kräftiger Strom von trockenem HCl-Gas geleitet. Danach wurde der Festkörper abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Et<sub>2</sub>O/Hexan umkristallisiert oder bei 90°/10<sup>-2</sup> Torr sublimeriert: 284 mg (85,4%) **7a** vom Schmp. 100,0–100,5°. IR: 3350 $s$ , 3180 $m$ , 2980 $m$ , 2940 $m$ , 2880 $w$ , 1830 $s$  (Oxazolinon-CO), 1680 $s$  (Amid I), 1635 $m$  (Amid II), 1590 $w$ , 1520 $w$ , 1470 $m$ , 1450 $m$ , 1390 $m$ , 1260 $m$ , 1230 $m$ , 1200 $m$ , 1125 $m$ , 1060 $m$ , 1035 $s$ , 965 $s$ , 920 $s$ , 895 $m$ , 830 $w$ , 745 $w$ , 715 $w$ , 629 $m$ , 600 $m$ . <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 8,85 und 6,00 (2 br. s, CONH<sub>2</sub>); 2,3–2,05 und 2,0–1,8 (*m*, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C); 1,51 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 0,87 (t, *J* = 6, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 179,5 (s, C(5)); 172,3 (s, CONH<sub>2</sub>); 164,8 (s, C(2)); 65,3 (s, C(4)); 54,8 (s, C(1)); 30,1 (t, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C); 24,9 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 9,5 (q, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 226 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 198 (14), 183 (8), 155 (9), 98 (25), 83 (23), 58 (100), 41 (33). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (226,27): C 58,39, H 8,02, N 12,38; gef.: C 58,71, H 7,95, N 12,68.

2.2. *N*-(1-Methoxycarbonyl-1-methyläthyl)-2,2-diäthylmalonamid (**8a**). Durch eine Lsg. von 990 mg (3,65 mmol) **6a** in 30 ml MeOH wurde während 2 min trockenes HCl-Gas geleitet, wobei sich die Lsg. auf ca. 50° erwärmte. Danach wurde noch während 5 min gerührt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Zum festen, farblosen Rückstand wurden 20 ml H<sub>2</sub>O gegeben und die Suspension dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Umkristallisation aus CCl<sub>4</sub> wurden 930 mg (98,6%) **8a** vom Schmp. 165,1–165,5° erhalten. IR: 3430 $s$ , 3230 $m$ , 3040 $w$ , 2970 $m$ , 2940 $m$ , 2880 $w$ , 1755 $s$  und 1730 $s$  (CO-Ester), 1680 $s$  (Amid I), 1535 $s$  (Amid II), 1460 $m$ , 1400 $m$ , 1385 $m$ , 1365 $w$ , 1345 $w$ , 1295 $m$ , 1235 $w$ , 1200 $m$ , 1150 $s$ , 1100 $w$ , 1000 $w$ , 900 $w$ , 750 $w$ . <sup>1</sup>H-NMR: 7,92, 6,93 und 5,92 (3 br. s, CONH und CONH<sub>2</sub>); 3,70 (s, COOCH<sub>3</sub>); 2,90 (q, *J* = 7, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C); 1,52 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 0,87 (t, *J* = 7, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 176,3, 174,6 und 171,7 (3s, 3 CO); 57,9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 56,0 (s, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C); 52,2 (s, CH<sub>3</sub>O); 30,6 (t, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C); 24,8 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 9,2 (q, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 259 (< 1), 258 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 230 (6), 227 (1), 199 (55), 142 (5), 118 (26), 115 (32), 114 (24), 98 (38), 97 (13), 84 (15), 83 (29), 71 (21), 69 (14), 58 (100), 44 (31), 41 (40). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (258,32): C 55,80, H 8,59, N 10,85; gef.: C 55,56, H 8,72, N 10,70.

2.3. *N*-(1-Benzoyloxycarbonyl-1-methyläthyl)-2,2-diäthylmalonamid (**8b**). Durch eine Lsg. von 500 mg (1,84 mmol) **6a** in 20 ml Benzylalkohol wurde wie unter 2.2 beschrieben während 2 min HCl-Gas geleitet, die Lsg. noch 30 min bei 50° gerührt und anschliessend der Benzylalkohol abdestilliert. Die Aufarbeitung des festen, farblosen Rückstandes erfolgte wie unter 2.2. Nach Umkristallisation aus CCl<sub>4</sub> wurden 580 mg (94,3%) **8b** vom Schmp. 113,5–113,9° erhalten. IR: 3350 $s$ , 3180 $s$ , 3040 $w$ , 2980 $m$ , 2960 $m$ , 2880 $w$ , 1730 $s$  (CO-Ester), 1680 $s$  (Amid I), 1645 $s$  und 1535 $s$  (Amid II), 1460 $m$ , 1440 $m$ , 1400 $m$ , 1385 $m$ , 1300 $m$ , 1275 $m$ , 1145 $s$ , 970 $w$ , 770 $w$ , 735 $m$ , 700 $m$ , 670 $m$ , 600 $m$ . <sup>1</sup>H-NMR: 7,55, 6,77 und 5,43 (3 br. s, CONH und CONH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 7,33 (s, 5 arom. H); 5,13 (s, PhCH<sub>2</sub>O); 1,83 (*m*, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C); 1,53 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 0,83 (t, *J* = 7, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 334 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 199 (99), 142 (7), 115 (22), 114 (23), 100 (28), 91 (85), 84 (15), 71 (21), 65 (11), 58 (100), 44 (23), 43 (34). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (334,42): C 64,65, H 7,84, N 8,38; gef.: C 64,39, H 7,66, N 8,14.

2.4. *N*-[1-(2-Propyloxycarbonyl)-1-methyläthyl]-2,2-diäthylmalonamid (**8c**). Durch eine Lsg. von 200 mg (0,74 mmol) **6a** in 15 ml *i*-PrOH wurde während 2 min HCl-Gas eingeleitet und die Lsg. noch 30 min gerührt. Nach dem

Abdampfen von überschüssigem *i*-PrOH wurde der farblose Rückstand wie unter 2.2 aufgearbeitet. Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Hexan ergab 195 mg (92,0%) **8c** vom Schmp. 126,9–127,2°. IR: 3380s, 3200s, 2980m, 2940w, 2880w, 1730s (CO-Ester), 1680s und 1650s (Amid I), 1630s und 1530s (Amid II), 1460m, 1400m, 1380m, 1300m, 1285w, 1250w, 1220w, 1170s, 1110m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,68, 7,13 und 5,87 (3 br. s, CONH und CONH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 5,03 (*sp*, *J* = 6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH–O); 1,90 (*m*, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C); 1,53 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1,25 (*d*, *J* = 6, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH–O); 0,92 (*t*, *J* = 7, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 286 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 227 (2), 199 (32), 110 (6), 100 (13), 98 (10), 84 (6), 83 (6), 71 (8), 58 (100), 44 (10), 43 (23), 41 (18). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (286,37): C 58,72, H 9,15, N 9,78; gef.: C 58,49, H 9,28, N 9,54.

2.5. 2-(2-Äthyl-2-carbamoylbutanamido)-2-methylpropionsäure (**8d**). – 2.5.1. Aus der sauren Hydrolyse von **6a**. Eine Lsg. von 300 mg (1,1 mmol) **6a** in 20 ml 2N HCl wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 40 ml) und Umkristallisation aus AcOEt wurden 254 mg (94,5%) **8d** vom Schmp. 174,9–175,2° erhalten.

2.5.2. Aus der Verseifung von **8a**. Eine Lsg. von 100 mg (0,37 mmol) **8a** in 15 ml 2N NaOH wurde 2 h bei 60° gerührt. Dann wurde mit HCl angesäuert und 3× mit 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Umkristallisation aus CHCl<sub>3</sub> wurden 82 mg (90,7%) **8d** vom Schmp. 172,2–172,9° erhalten. IR: 3420s, 3340m, 2970m, 2940m, 2880w, 2610w, 2520w, 1725s (CO-Carbonsäure) 1670s (Amid I), 1605m, 1525m (Amid II), 1465w, 1440w, 1395w, 1380w, 1365w, 1300w, 1275m, 1260w, 1220w, 1165w, 1095w. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 90 MHz): 8,80 (br. s, COOH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 7,72, 7,20 und 6,60 (3 br. s, CONH und CONH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 1,92 (*m*, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C); 1,53 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 0,87 (*t*, *J* = 7, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 245 (< 1), 244 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 227 (< 1), 199 (12), 115 (28), 114 (13), 98 (25), 83 (23), 71 (10), 58 (100), 55 (23), 44 (31), 41 (42). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (244,30): C 54,08, H 8,25, N 11,47; gef.: C 54,51, H 8,03, N 11,46.

2.6. N-(1-Phenylthiocarbonyl-1-methyläthyl)-2,2-diäthylmalonamid (**9a**). Eine Lsg. von 1,5 g (5,53 mmol) **6a** in 30 ml abs. MeCN wurde unter gutem Rühren mit 1,81 g (16,6 mmol) frisch destilliertem Thiophenol versetzt und danach während 5 min HCl-Gas eingeleitet. Dann wurde das Gemisch noch 1 h bei 80° gerührt, wobei alle 15 min wieder während 1 min HCl-Gas eingeleitet wurde. Nach dem Abdampfen des Lsgm. wurde wie unter 2.2 aufgearbeitet und die org. Phase mit Et<sub>2</sub>O/Pentan 1:1 an Kieselgel chromatographiert. Nach Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Hexan wurden 1,6 g (86,0%) **9a** vom Schmp. 137,1–138° erhalten. IR: 3440s, 3340m, 3050w, 2940w, 2880w, 1700s (CO-Thioester), 1670s (Amid I), 1645s und 1550s (Amid II), 1510s, 1470w, 1450w, 1440m, 1400w, 1380w, 1365w, 1290w, 1265w, 1220w, 1175w, 1100w, 1040w, 1000w, 960w, 865w, 820w, 745m, 690w. <sup>1</sup>H-NMR: 8,20, 6,72 und 5,82 (3 br. s, CONH und CONH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 7,42 (*s*, 5 arom. H); 1,97 (*m*, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C); 1,63 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 0,97 (*t*, *J* = 7, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 336 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 227 (26), 199 (27), 114 (11), 110 (10), 71 (11), 58 (100), 43 (10), 42 (18). Anal. ber. für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (336,46): C 60,69, H 7,19, N 8,33, S 9,53; gef.: C 60,39, H 7,28, N 8,57, S 9,18.

2.7. N-(1-Phenylthiocarbonyl-1-methyläthyl)-2,2-diisopropylmalonamid (**9b**). Zu einer Lsg. von 600 mg (2,0 mmol) **6b** in 20 ml MeCN wurden unter gutem Rühren 900 mg (8,3 mmol) frisch destilliertes Thiophenol dazugegeben und dann wie unter 2.6 beschrieben während 5 min HCl-Gas eingeleitet und danach aufgearbeitet. Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Hexan ergab 530 mg (72,7%) **9b** vom Schmp. 147,9–148,3°. IR: 3429s, 3350m, 3200s, 3040w, 2970s, 2940m, 2880w, 1710m und 1690s (CO-Thioester), 1665s (Amid I), 1630s und 1570s (Amid II), 1480m, 1460m, 1440w, 1390m, 1370m, 1350m, 1295m, 1250m, 1210w, 1150m, 1090w, 1015w, 975m, 950m, 895w, 860m, 800m, 740s, 700m, 690m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,90, 6,57 und 5,74 (3 br. s, CONH und CONH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 7,38 (*s*, 5 arom. H); 2,48 (*sp*, *J* = 6, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1,63 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1,05 (*d*, *J* = 6, 2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH). MS: 364 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 283 (1), 255 (15), 227 (17), 197 (7), 169 (6), 142 (8), 110 (24), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (364,52): C 62,61, H 7,74, N 7,69, S 8,80; gef.: C 62,63, H 7,69, N 7,82, S 8,58.

2.8. N-(1-Phenylthiocarbonyl-1-methyläthyl)-2-äthyl-2-phenylmalonamid (**9c**). Eine Lsg. von 524 mg (1,64 mmol) **6c** in 20 ml MeCN wurde wie unter 2.6 mit 1,0 g (9,2 mmol) frisch destilliertem Thiophenol versetzt und während 5 min HCl-Gas eingeleitet. Danach wurde zur Trockene eingedampft, der feste Rückstand in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, die schwerlöslichen Komponenten wurden abfiltriert, das Filtrat eingedampft und wie unter 2.6 chromatographiert und umkristallisiert: 505 mg (80,1%) **9c** vom Schmp. 96,7–98,2°. IR: 3390m, 3220m, 3180m, 3060w, 2960w, 2940w, 2880w, 1715s (CO-Thioester), 1675s (Amid I), 1635s (Amid II), 1510s, 1440m, 1380m, 1285m, 1215w, 1175w, 1150w, 1020w, 965m, 865m, 815w, 745m, 690s, 655m. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 7,94, 6,84 und 5,64 (3 br. s, CONH und CONH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 7,39 (br. s, 10 arom. H); 2,46 (*m*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,55 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1,10 (*t*, *J* = 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). MS: 384 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 275 (17), 247 (20), 231 (21), 162 (8), 146 (70), 118 (12), 117 (24), 110 (42), 91 (31), 77 (14), 66 (20), 58 (100). Anal. ber. für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (384,51): C 65,60, H 6,29, N 7,29, S 8,34; gef.: C 65,99, H 6,48, N 7,06, S 8,20.

2.9. N-(1-Phenylthiocarbonyl-1-methyläthyl)-2-methyl-2-phenylmalonamid (**9d**). Zu einer Lsg. von 530 mg (1,7 mmol) **6d** in 20 ml MeCN wurden 1,0 g (9,2 mmol) frisch destilliertes Thiophenol gegeben und während 5 min HCl-Gas eingeleitet. Die Reaktion wurde wie unter 2.6 zu Ende geführt und wie unter 2.8 aufgearbeitet. Nach Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Hexan wurden 510 mg (79,1%) **9d** vom Schmp. 117,8–120,7° erhalten. IR: 3440s,



3300s, 3260w, 3000w, 2940w, 1700s (CO-Thioester), 1680s (Amid I), 1650s (Amid I/II), 1610m, 1520s, 1450m, 1380m, 1360m, 1260w, 1220w, 1130w, 1020w, 985m, 950m, 910w, 855m, 810w, 760m, 750s, 700s, 690m, 650m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,55, 6,57 und 5,90 (3 br. s, CONH und CONH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 7,37 (br. s, 10 arom. H); 1,88 (s, CH<sub>3</sub>C(2)); 1,57 und 1,53 (2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 370 (< 1, M<sup>+</sup>), 261 (5), 233 (7), 217 (32), 132 (100), 110 (68), 104 (40), 84 (17), 77 (25), 69 (16), 58 (31), 51 (20). Anal. ber. für C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (370,49): C 64,84, H 5,99, N 7,56, S 8,66; gef.: C 64,90, H 5,69, N 7,25, S 8,49.

### 3. Basenkatalysierte Cyclisierung der Thioester **9a–9d** zu **3,3-Dimethylperhydro-1,4-diazepin-2,5,7-trionen**.

– 3.1. *6,6-Diäthyl-3,3-dimethylperhydro-1,4-diazepin-2,5,7-trion (10a)*. In einem 250 ml Dreihalskolben mit Kühler und Gaseinleitrohr wurden 50 ml abs. Toluol vorgelegt, welches 30 min mit N<sub>2</sub> durchspült wurde. Darin wurden 35 mg (1,46 mmol) NaH suspendiert und unter intensivem Rühren und Eiskühlung eine Lsg. von 400 mg (1,19 mmol) **9a** in 100 ml abs. Toluol während 1 h zugetropft, wobei allmählich ein farbloses Salz ausfiel. Danach wurden nochmals 29 mg (1,1 mmol) NaH in kleinen Portionen zugegeben, auf 90° erhitzt und bei dieser Temp. 8 h gerührt. Dann wurde das Toluol praktisch vollständig abgedampft. Zum öligen Rückstand wurden 50 ml Phosphatpuffer (pH = 7) gegeben, wobei sich sofort ein farbloser Niederschlag bildete, und unter gutem Schütteln 10 ml Et<sub>2</sub>O dazugegeben, um das Thiophenol zu lösen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, die wässr. Phase von der org. getrennt und die wässr. Phase noch dreimal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die vereinigten Produkte wurden nach dem Abdampfen der Lsgm. in MeCN gelöst und mit Pentan ausgefällt<sup>6)</sup>. Nach Trocknung bei 40°/10<sup>-2</sup> Torr wurden 200 mg (74,3%) **10a** vom Schmp. 181,7–182,7<sup>7)</sup> isoliert. IR: 3320m, 2970m, 2880w, 1755s (CO-Imid), 1665m und 1635m (Amid I), 1525m, 1470s (br.), 1385w, 1260w, 1216w, 1150m. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 200 MHz): 12,10 (br. s, CONHCO, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 8,38 (br. s, CONH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 1,90 (m, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(6)); 1,33 (br. s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(3)); 0,68 (br. t, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(6)). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO): 174,5 (C(5)); 170,4 (C(2) und C(7)); 59,0 (C(3)); 57,4 (C(6)); 30,8 ((CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(6)); 23,9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(3)); 9,3 ((CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(6)). MS: 226 (1, M<sup>+</sup>), 225 (4), 199 (40), 198 (10), 183 (11), 155 (13), 140 (12), 114 (18), 100 (14), 98 (46), 97 (26), 84 (40), 83 (44), 71 (23), 69 (34), 58 (100), 55 (57), 41 (94), 39 (50). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (226,28): C 58,39, H 8,02, N 12,38; gef.: C 58,19, H 8,10, N 12,24.

3.2. *6,6-Diisopropyl-3,3-dimethylperhydro-1,4-diazepin-2,5,7-trion (10b)*. Zu einer Suspension von 20 mg (0,83 mmol) NaH in 15 ml abs. Toluol wurde wie unter 3.1 eine Lsg. von 240 mg (0,66 mmol) **9b** in 60 ml abs. Toluol getropft, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Dann wurden wie unter 3.1 beschrieben weitere 16 mg (0,66 mmol) NaH zugegeben und aufgearbeitet: 131 mg (78,1%) **10b** vom Schmp. 195,8–196,1<sup>7)</sup>. IR: 3390m, 2975m, 2940m, 2880w, 1755s (CO-Imid), 1690w und 1630m (Amid I), 1460s (br.), 1385m, 1210w, 1150w, 1125w. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 60 MHz): 2,75–2,15 (m, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)<sub>2</sub>C(6), teilweise überdeckt vom DMSO-Signal); 1,65–1,20 (m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(3)); 1,10–0,65 (m, ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH)<sub>2</sub>C(6)). MS: 254 (< 1, M<sup>+</sup>), 227 (3), 212 (18), 197 (11), 169 (19), 126 (23), 111 (52), 84 (45), 58 (100), 55 (35), 43 (37), 41 (57).

3.3. *6-Äthyl-3,3-dimethyl-6-phenylperhydro-1,4-diazepin-2,5,7-trion (10c)*. Zu einer Suspension von 11,3 mg (0,47 mmol) NaH in 10 ml abs. Toluol wurde analog zu 3.1 eine Lsg. von 150 mg (0,39 mmol) **9c** in 35 ml abs. Toluol getropft und wie unter 3.1 beschrieben weiterverfahen: 80,3 mg (75,1%) **10c** vom Schmp. 162,0–164,4<sup>7)</sup>. IR: 3400m, 3060w, 2980w, 2940w, 2880w, 1760s (CO-Imid), 1640m (Amid I), 1470s (br.), 1390w, 1275w, 1210w, 1130m, 750w, 700w. MS: 274 (3, M<sup>+</sup>), 273 (1), 247 (11), 231 (11), 147 (12), 146 (100), 119 (25), 118 (25), 117 (40), 84 (28), 58 (48), 44 (18).

3.4. *3,3,6-Trimethyl-6-phenylperhydro-1,4-diazepin-2,5,7-trion (10d)*. Eine Suspension von 11,8 mg (0,49 mmol) NaH in 10 ml abs. Toluol wurde analog zu 3.1 mit einer Lsg. von 150 mg (0,41 mmol) **9d** in 30 ml Toluol versetzt und wie dort beschrieben weiter verfahren: 78 mg (73,1%) **10d** vom Schmp. 163,7–165,1<sup>7)</sup>. IR: 3400m (br.), 3060w, 2990w, 2940w, 1765s (CO-Imid), 1650m (Amid I), 1580w, 1470s (br.), 1390m, 1365w, 1265w, 1225w, 1140m, 1070m, 1030m, 940w, 745w, 700m. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 200 MHz): 7,42 (br. s, 5 arom. H); 7,00 und 6,20 (2 br. s, 2 NH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 1,9–1,55 (m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(6)); 1,55–1,1 (m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(3)). MS: 260 (4, M<sup>+</sup>), 233 (5), 217 (22), 149 (11), 132 (99), 105 (100), 104 (50), 103 (47), 84 (54), 77 (51), 58 (38), 42 (45).

3.5. *6,6-Diäthyl-1,3,3-trimethylperhydro-1,4-diazepin-2,5,7-trion (11a)*. In einer Reibschale wurden 40 mg (0,18 mmol) **10a** und 36,7 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zerrieben, zum Gemisch 10 ml MeCN/Aceton 1:1 und 200 mg (1,41 mmol) Mel gegeben, 36 h bei RT. gerührt, dann der anorg. Festkörper abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der farblose

<sup>6)</sup> Die Verbindungen des Typs **10** liessen sich nicht umkristallisieren, sie wurden deshalb zur Reinigung mehrmals gelöst und mit Pentan wieder ausgefällt.

<sup>7)</sup> Die Verbindungen **10a–10d** schmelzen unscharf. Oberhalb ca. 120° beginnen die Substanzen zu sintern und später zu zerfliessen. Die angegebenen Temperaturintervalle geben den Bereich an, bei welchem die Substanzen flüssig werden.

Rückstand wurde in MeCN gelöst und mit Pentan langsam ausgefällt: 24,2 mg (55,9%) **11a** vom Schmp. 168,6–169,6<sup>7)</sup>. IR: 3430m (br.), 2970m, 2940m, 2880w, 1755m (CO-Imid), 1700w, 1645s (Amid I), 1485m (br.), 1450s, 1385s, 1360m, 1315w, 1275m, 1265m, 1220m, 1155w, 1120w, 1065w, 1020w, 760m. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, 200 MHz): 7,45–7,2 (br. s, CONH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 3,36 (s, NCH<sub>3</sub>); 2,1–1,65 (br. m, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(6)); 1,40 und 1,35 (2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(3)); 0,73 (br. t, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(6)). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): 7,4–7,1 (br. s, CONH, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); 3,57 und 3,52 (2s, NCH<sub>3</sub>)<sup>8)</sup>; 2,05–1,65 (br. m, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(6)); 1,40 und 1,35 (2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(3)); 0,85–0,70 (br. t, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(6)). MS: 240 (1, M<sup>+</sup>), 239 (2), 225 (1), 212 (2), 156 (8), 140 (6), 114 (10), 98 (38), 84 (42), 83 (45), 73 (14), 69 (25), 59 (15), 58 (100), 56 (31), 55 (54), 44 (31), 43 (22), 42 (51), 41 (83), 39 (38).

**4. Thermolyse des Triamids 6a.** – Eine Lsg. von 1,0 g (3,68 mmol) **6a** in 25 ml frisch destilliertem *N*-Methylpyrrolidon wurde unter N<sub>2</sub> 4 h auf 200° erhitzt, anschliessend das Lsgm. bei 10<sup>-1</sup> Torr abdestilliert und der ölige Rückstand mit Et<sub>2</sub>O an Alox chromatographiert. Nach Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O/Hexan wurden 409 mg (49%) **7a** (vgl. 2.) vom Schmp. 100,0–100,5° erhalten. Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (226,27): C 58,39, H 8,02, N 12,38; gef.: C 58,64, H 7,74, N 12,42.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet, L. Ghosez, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3737.
- [2] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 484.
- [3] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1921.
- [4] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 526.
- [5] D. Obrecht, '3-Amino-2H-azirine als Aminosäure-Äquivalente in der organischen Synthese', Dissertation Universität Zürich, 1983.
- [6] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1717.
- [7] H. Heimgartner, *Israel J. Chem.*, im Druck.
- [8] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Chimia* **1982**, *36*, 78.
- [9] S. Chaloupka, H. Heimgartner, unveröffentlichte Versuche.
- [10] H. Heimgartner, *Israel J. Chem.* **1981**, *21*, 151.
- [11] B. Scholl, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3050.
- [12] N. Gakis, M. Märky, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, H. Schmid, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2149 und dort zit. Lit.
- [13] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262.

<sup>8)</sup> Das Intensitätsverhältnis der beiden s beträgt 2:3; 2 Konformere von **11a**.