

22. Eine neue Aminoazirin-Reaktion. Bildung von 3,6-Dihydropyrazin-2(1H)-onen

von Martin Hugener¹⁾ und Heinz Heimgartner*

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

(2.XII.88)

A New Aminoazirine Reaction. Formation of 3,6-Dihydropyrazin-2(1H)-ones

The reaction of 3-(dimethylamino)-2H-azirines **1** and 2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2H)-ones **5** in MeCN or THF at 50–80° leads to 5-(dimethylamino)-3,6-dihydropyrazin-2(1H)-ones **6** (Scheme 3). Reaction mechanisms for the formation of **6** are discussed: either the oxazolones **5** react as CH-acidic heterocycles with **1** (Scheme 4), or the azirines **1** undergo a nucleophilic attack onto the carbonyl group of **5** (Scheme 6). The reaction via intermediate formation of *N*-(trifluoroacetyl)dipeptide amide **8** (Scheme 5) is excluded.

1. Einleitung. – Im Gegensatz zu den Reaktionen NH-acider Heterocyclen mit 3-Amino-2H-azirinen **1**, für die in den vergangenen Jahren eine grosse Zahl von Beispielen beschrieben worden ist (vgl. [1–4] und dort zit. Lit.), sind entsprechende Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen praktisch unbekannt²⁾. Als leicht zugängliche CH-acide Heterocyclen bieten sich 2,4-disubstituierte 1,3-Oxazol-5-one an, deren Acidität durch die Wahl der Substituenten auf einfache Weise variiert werden kann³⁾.

Vor einiger Zeit haben wir in kursorisch durchgeführten Versuchen 2,4-Diphenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**2**; R¹ = Ph) mit 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1a**) in Toluol bei ca. 80° umgesetzt. Mittels Röntgen-Kristallstrukturanalyse wurde nachgewiesen, dass das Hauptprodukt ein (1:1)-Addukt mit der Struktur des 6a-(Dimethylamino)-6,6a-dihydro-6,6-dimethyl-2,3a-diphenyl-3aH-pyrrolo[3,4-*d*]oxazol-4(5H)-on (**3**; R¹ = Ph) ist [8] (Scheme 1).

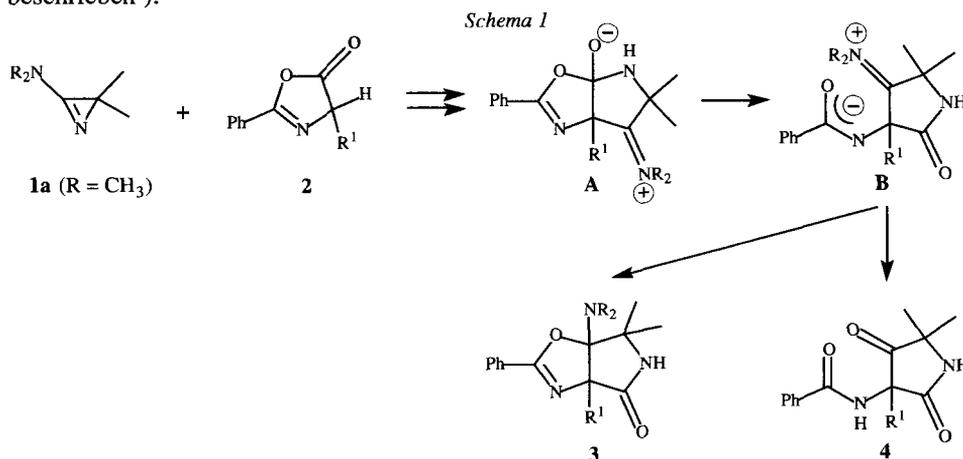
In Analogie zu den Umsetzungen mit NH-aciden Heterocyclen (s. z.B. [3]) lässt sich für die Bildung von **3** ein Reaktionsmechanismus *via* das bicyclische Zwitterion **A** formulieren. Ringöffnung zur dipolaren Verbindung **B** (vgl. [9]) und erneuter Ringschluss am Iminium-C-Atom führt dann zu **3**. Einen Hinweis für das Auftreten der Zwischenstufen **A** oder **B** lieferte die Umsetzung von **1a** mit 4-Isopropyl-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4H)-on (**2**; R¹ = *i*-Pr) in wässrigem MeCN; dabei wurde das Hydrolyse-Produkt **4** als Hauptprodukt erhalten [10].

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von M.H.

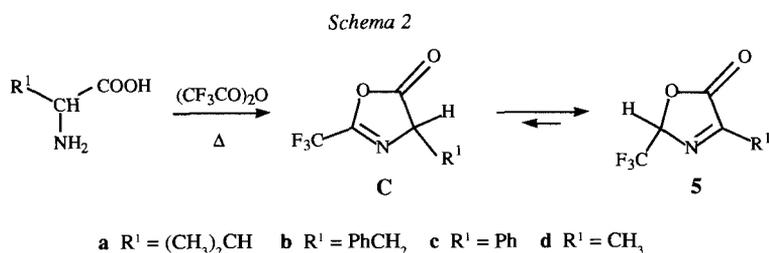
²⁾ Cyclische 1,3-Diketone und 2-Formylcycloalkanone, bei denen es sich um CH-acide Verbindungen handelt, reagieren mit 3-Amino-2H-azirinen **1** aus ihrer Enol-Form als vinyloge Carbonsäuren [5][6]. Barbitursäure setzt sich mit **1** sowohl als NH- als auch als CH-acide Verbindung um [7].

³⁾ Allerdings können 2,4-disubstituierte 1,3-Oxazol-5-one auch als OH-acide Verbindungen eingestuft werden, da sie im Gleichgewicht mit dem tautomeren 5-Hydroxy-1,3-oxazol stehen. Für die Reaktion mit den Azirinen **1** ist jedoch entscheidend, ob der nach der Protonierung erforderliche nucleophile Angriff *via* O- oder C-Atom erfolgt (vgl. Scheme 4).

Im Rahmen einer systematischen Untersuchung der Reaktionen von 3-Amino-2*H*-azirinen **1** mit 1,3-Oxazol-5-onen haben wir auch Umsetzungen mit 2-(Trifluormethyl)-substituierten Vertretern studiert. Die Ergebnisse dieser Versuche sind nachstehend beschrieben⁴⁾.



2. Reaktionen von 2-(Trifluormethyl)-1,3-oxazol-5(2*H*)-onen (5) mit 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (1a). – Die 2-(Trifluormethyl)-1,3-oxazolone **5** wurden nach [11] durch Umsetzung der entsprechenden α -Aminosäuren in siedendem Trifluoroessigsäure-anhydrid in 77–94% Ausbeute erhalten (Schema 2)⁵⁾. Dass es sich bei den Produkten um 1,3-Oxazol-5(2*H*)-one **5**, und nicht um die isomeren 1,3-Oxazol-5(4*H*)-one **C** handelt (vgl. dazu [11] [12]), geht klar aus den NMR-Spektren hervor.



Im ¹H-NMR absorbiert das Methin-H-Atom von **5** jeweils bei 6,08–6,26 ppm. Im Falle von **5c** erscheint es als *q* mit ³*J*(H,F) = 4,2 Hz, bei **5a** als *qd* (*J* = 4,1 und 1,8 Hz) und bei **5b** und **5d** als *m*. Die zusätzliche Aufspaltung zu einem *d* im Falle von **5a** (bzw. zu einem *t* bei **5b** und einem *q* bei **5d**) ist eine Folge der ³*J*(H,H)-Kopplung mit den α -ständigen Protonen des Substituenten an C(4). So erscheint das Methin-H-Atom der (*i*-Pr)-Gruppe von **5a** bei 3,07 ppm als *sepr.d* (*J* = 6,9 bzw. 1,8 Hz). Entscheidend für die Strukturzuordnung sind aber die ¹³C-NMR-Spektren von **5a–d** mit den folgenden Signalen für die Ring-C-Atome: 2*s* im Bereich von 172,9–160,6 ppm für

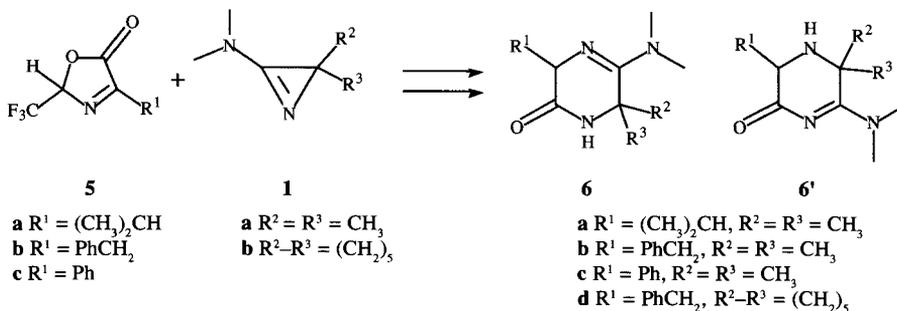
⁴⁾ Diese Ergebnisse wurden am 'XIIIth European Congress on Heterocyclic Chemistry', Fribourg, 26.–28. Sept. 1988, präsentiert.

⁵⁾ Das Oxazolone **5a** wurde auch durch Umsetzung von *N*-(Trifluoroacetyl)valin mit Carbodiimiden (z.B. DCC) oder mit ClCOOEt in Gegenwart von Polymer-gebundener Hünig-Base erhalten (ca. 80%, vgl.[11]). Die analoge Reaktion (ClCOOEt/Base) mit *N*-(Trichloroacetyl)valin lieferte dagegen in 80% Ausbeute 2-(Dichloromethyliden)-4-isopropyl-1,3-oxazol-5(2*H*)-on.

C(5) und C(4) sowie ein *qd* mit einer $^2J(\text{C},\text{F})$ -Kopplung von 35–38 Hz bei 93,7–92,3 ppm für C(2). Die CF_3 -Gruppe absorbiert bei 120,4–120,1 ppm als *q* ($^1J(\text{C},\text{F}) = 282$ Hz). Auch das IR-Spektrum mit einer sehr intensiven (C=O)-Bande bei 1800–1810 cm^{-1} ist für 1,3-Oxazol-5(2*H*)-one charakteristisch (s. z.B. [13]).

Die Oxazolone **5a–c** wurden mit 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1a**) in MeCN oder THF bei 50–80° unter N_2 -Atmosphäre umgesetzt. Nach chromatographischer Aufarbeitung wurde jeweils ein einziges Produkt in 48–60% Ausbeute isoliert. Aufgrund des MS und der Elementaranalyse müssen diese Produkte aus je einem Molekül **1a** und **5** unter Verlust der Trifluoroacetyl-Gruppe gebildet worden sein. Mit allen spektralen Daten in Einklang ist die Struktur **6** (Schema 3).

Schema 3



Im ^1H -NMR-Spektrum von **6a–c** absorbiert NH jeweils als breites *s* bei 6,63–6,14 ppm. Diese chemische Verschiebung, die den Erwartungen für die Lactam-Struktur **6** entspricht, ist mit der alternativen Struktur **6'** (Amin-NH) nicht vereinbar. Ebenso fehlt in allen Fällen eine Kopplung zwischen NH und $\text{H-C}(\text{R}^1)$. Das $\text{H-C}(3)$ erscheint in **6a** als *d* bei 3,93 ppm, in **6b** als *t* bei 4,41 ppm und in **6c** als *s* bei 5,28 ppm. Auch die chemischen Verschiebungen der Ring-C-Atome sind mit Struktur **6** in guter Übereinstimmung: So absorbieren in **6a** C(2) und C(5) als *s* bei 171,9 bzw. 160,5 ppm (vgl. [14]), C(3) als *d* bei 62,6 ppm und C(6) als *s* bei 55,1 ppm. Im Gegensatz dazu würden für beide sp^2 -C-Atome in den Isomeren **6'** (Acylamide) chemische Verschiebungen von 190–180 ppm erwartet (vgl. [15]). Auch die intensiven IR-Absorptionen bei 1670–1660 cm^{-1} (C=O) und 1630–1620 cm^{-1} (C=N) stimmen gut mit Struktur **6** überein, während für *N*-Acylamide die entsprechenden Absorptionen bei ca. 1640 und 1550 cm^{-1} beobachtet werden (vgl. z.B. [15]).

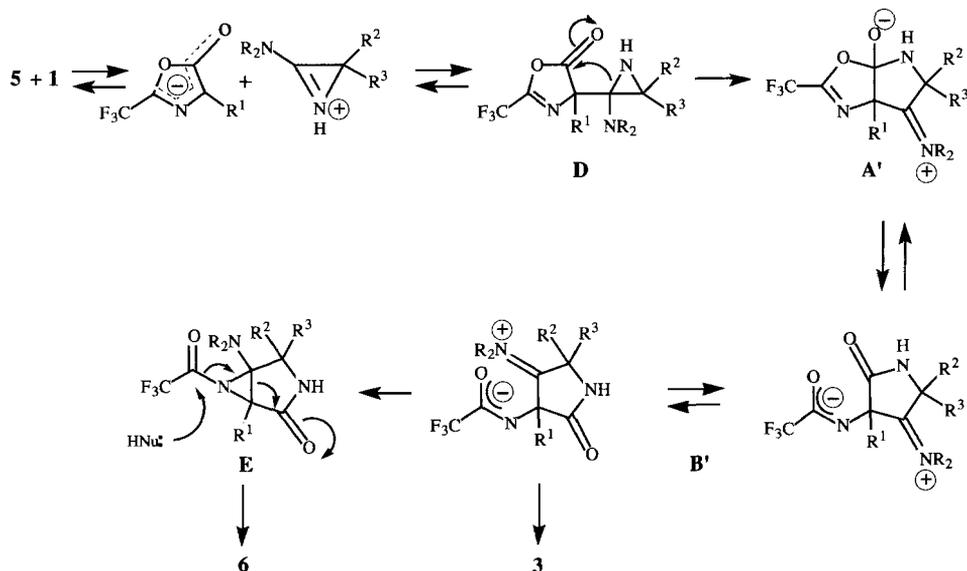
In analoger Weise reagierte **5b** auch mit dem spirocyclischen Azirin **1b** in THF bei 70° in mässiger Ausbeute zu **6d**. Im Zusammenhang mit der Abklärung des Reaktionsmechanismus wurde **5b** auch mit [^{15}N]-markiertem **1a*** [3] ⁶⁾ umgesetzt, um den Verbleib des Azirin-N-Atoms zu bestimmen. Mittels ^{15}N -NMR-Spektroskopie wurde eindeutig festgestellt, dass in **6b*** nur N(1) markiert ist.

Die drei N-Atome des nichtmarkierten **6b** absorbieren bei –149,1 (*s*, N(4)), –238,2 (*d*, N(1)) und –314,6 ppm (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); im markierten Produkt **6b*** erscheint nur noch ein *d* bei –238,1 ppm. Erwähnenswert ist auch das ^{13}C -NMR-Spektrum von **6b***, in welchem die Atome C(2) und C(6) bei 171,0 bzw. 55,2 ppm eine $^1J(\text{C},\text{N})$ -Kopplung mit ^{15}N aufweisen, was mit Struktur **6** übereinstimmt, **6'** dagegen ausschliesst.

⁶⁾ Das verwendete Azirin **1a*** wies einen Markierungsgrad von ca. 50% auf.

3. Diskussion. – Für die Bildung von **6** aus **5** und **1** kommen mehrere Reaktionsmechanismen in Frage: In Analogie zu den Reaktionen von **1** mit NH-aciden Heterocyclen (vgl. z.B. [3]) wird nach Protonierung³⁾ des Azirins **1** am Ring-N-Atom ein Aziridin-Zwischenprodukt **D** gebildet, das sich unter Ringerweiterung zum Zwitterion **A'** umlagert (Schema 4, vgl. Schema 1). Ringöffnung führt dann zum Zwitterion **B'** (vgl. dazu [9]), das nach erneutem Ringschluss zum bicyclischen Aziridin **E** unter Abspaltung der Trifluoroacetyl-Gruppe **6** liefert. Mit diesem Mechanismus steht das Ergebnis des Markierungsexperiments im Einklang. Zusätzlich sprechen für den vorgeschlagenen Mechanismus die Analogie zu den Reaktionen mit NH-aciden Verbindungen und die in früher durchgeführten Versuchen erhaltenen Produkte **3** und **4** (Schema 1), die beide aus einem zwitterionischen Zwischenprodukt vom Typ **B** entstehen können.

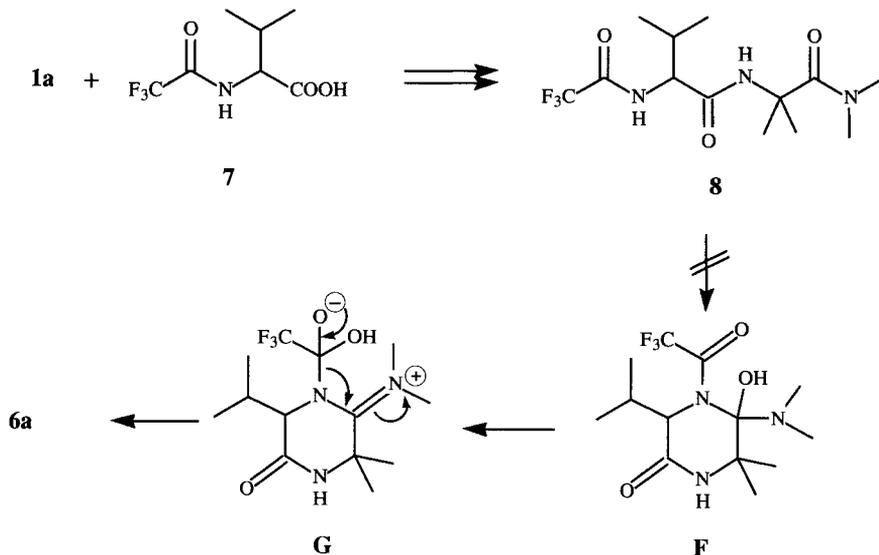
Schema 4



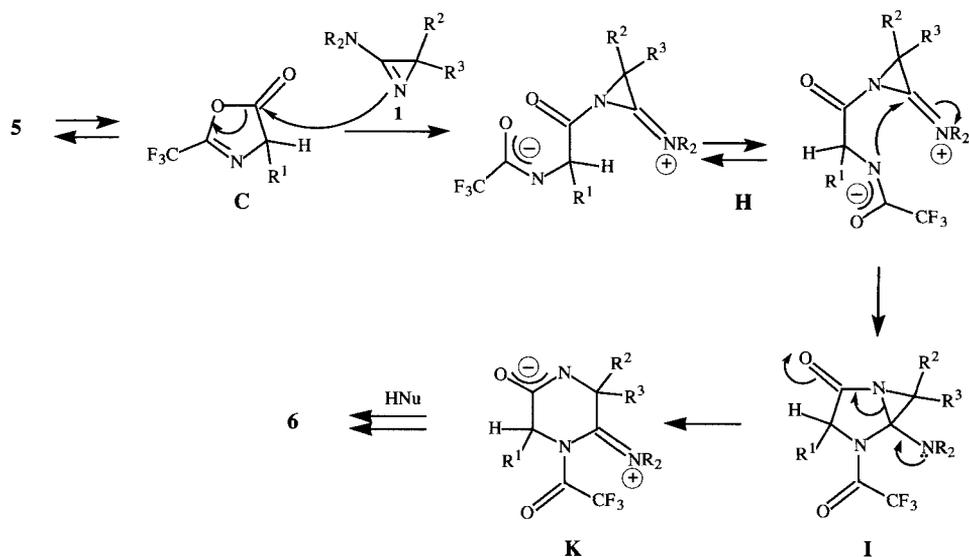
Ausgeschlossen wurde ein Reaktionsverlauf *via* die *N*-(Trifluoroacetyl)amino-säure **7** (Schema 5), die durch Hydrolyse aus **5** entstehen könnte. Wie erwartet (vgl. [16][17]) reagierte **1a** in einem Kontrollversuch mit *N*-(Trifluoroacetyl)valin (**7**) in Et_2O sehr leicht zum Dipeptid-amid **8** (s. *Exper. Teil*). Dieses erwies sich unter den Reaktionsbedingungen für die Bildung von **6a** als stabil. Eine Cyclisierung zu **6a** *via* **F** \rightarrow **G** konnte bei 70–80° weder in Gegenwart von Et_3N noch von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecan (DBU) oder **1a** beobachtet werden.

Aufgrund der vorliegenden Daten nicht auszuschliessen ist jedoch der in Schema 6 dargestellte Reaktionsverlauf, der mit **1a*** ebenfalls zu **6a*** führen würde, das ausschliesslich an N(1) markiert ist. Dabei müsste **1** als Nucleophil unter Angriff an der CO-Gruppe von **C** reagieren (vgl. [18]). Ringschluss des Zwischenproduktes **H** zum 1,4-Diazabicyclo[3.1.0]hexan **I**, gefolgt von erneuter Ringöffnung zum Zwitterion **K**, würde **6** liefern.

Schema 5



Schema 6



Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Institutes für Spektren und Analysen, insbesondere Herrn *M. Vöhler* für ^1H - und ^{13}C - und Herrn Dr. *R. Hollenstein* für ^{15}N -NMR-Spektren, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren und Herrn *H. Frohofer* für Elementaranalysen. Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und von der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, unterstützt. *M.H.* dankt dem *Stipendienfonds der Basler chemischen Industrie zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie und der Biotechnologie* für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [17]. Anal. DC: Kieselgel 60 F_{254} (Merck), Fertigfolien, und Polygram Alox N/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel), Fertigfolien. Säulenchromatographie: Kieselgel Merck 60, 0,040–0,063 mm oder Aluminiumoxid Typ 5016, basisch, Akt. I (Fluka). IR-Spektren in CHCl_3 , ^1H - (200 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (50,4 MHz) in CDCl_3 . MS: Finnigan MAT-90- oder Varian-MAT-112-Gerät; chemische Ionisation (CI) mit Reaktant-Gas 2-Methylpropen oder NH_3 .

1. 2-(Trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2H)-one. – 1.1. 4-Isopropyl-2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2H)-on (5a) [11]. Eine Lsg. von 1,17 g (10 mmol) L-Valin in 3,1 ml (21 mmol) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ wurde 120 min auf 140° erhitzt (Rückfluss). Darauf wurde überschüssiges $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ und die gebildete CF_3COOH abdestilliert und der ölige Rückstand durch Kugelrohr-Destillation (160°/20 Torr) gereinigt; 1,5 g (77%) 5a. IR: 2980m, 2940w, 1800vs, 1640m, 1470w, 1370m, 1310m, 1275s, 1245m, 1195s, 1170vs, 1120w, 1065s, 1040s, 1010s, 870s, 705s. ^1H -NMR: 6,08 (qd, $J = 4,1, 1,8$, H-C(2)); 3,07 (sept.d, $J = 6,9, 1,8$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 1,34, 1,33 (2d, $J = 6,9$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). ^{13}C -NMR: 172,9 (s, C(5)); 163,1 (s, C(4)); 120,2 (q, $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 281$, CF_3); 92,9 (qd, $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 35$, C(2)); 28,7 (d, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 18,8, 18,7 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). CI-MS (C_8H_8): 196 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$ (195,15): C 43,09, H 4,13, F 29,21, N 7,18; gef.: C 42,92, H 4,19, F 28,91, N 7,31.

1.2. 4-Benzyl-2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2H)-on (5b) [11]. Wie in 1.1 mit 1,65 g (10 mmol) DL-Phenylalanin und 3,1 ml (21 mmol) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (90 min bei 150°). Nach Destillation (160°/20 Torr): 1,9 g (78%) leicht gelbes 5b. IR: 1810vs, 1650w, 1500w, 1455w, 1370w, 1275s, 1200s, 1160vs, 1090m, 1050m, 1020s, 875m, 705s. ^1H -NMR: 7,4–7,25 (m, 5 arom. H); 6,08 (m, H-C(2)); 4,04, 4,02 (AB, $J = 3$, PhCH_2). ^{13}C -NMR: 167,3 (s, C(5)); 163,3 (s, C(4)); 132,4 (s, 1 arom. C); 129,3 (d, 2 arom. C); 129,0 (d, 2 arom. C); 127,8 (d, 1 arom. C); 120,4 (q, $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 282$, CF_3); 93,1 (qd, $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 35$, C(2)); 34,5 (t, PhCH_2). CI-MS (NH_3): 261 ($[M + 18]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$ (243,18): C 54,33, H 3,32, F 23,44, N 5,76; gef.: C 54,04, H 3,18, F 23,52, N 5,79.

1.3. 4-Phenyl-2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2H)-on (5c) [11]. Wie in 1.1 mit 3,02 g (20 mmol) DL-Phenylglycin und 6,2 ml (42 mmol) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (120 min bei 150°). Nach Destillation (150°/20 Torr): 4,3 g (94%) farbloses, kristallines 5c. Schmp. 87°. IR: 1810vs, 1620m, 1615m, 1450m, 1370w, 1275s, 1200s, 1160vs, 1130s, 1055s, 970m, 870m, 705m, 690m. ^1H -NMR: 8,45–8,4 (m, 2 arom. H); 7,7–7,5 (m, 3 arom. H); 6,26 (q, $^3\text{J}(\text{H},\text{F}) = 4,2$, H-C(2)). ^{13}C -NMR: 162,7 (s, C(5)); 160,6 (s, C(4)); 134,0 (d, 1 arom. C); 129,1 (d, 2 arom. C); 129,0 (d, 2 arom. C); 127,2 (s, 1 arom. C); 120,4 (q, $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 282$, CF_3); 92,3 (qd, $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 35$, C(2)). CI-MS (C_8H_8): 230 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2$ (229,16): C 52,41, H 2,64, F 24,87, N 6,11; gef.: C 52,45, H 2,67, F 24,58, N 5,99.

1.4. 4-Methyl-2-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-5(2H)-on (5d) [11]. Wie in 1.1 mit 2,98 g (22 mmol) DL-Alanin und 10,5 ml (105 mmol) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (120 min bei 150°). Nach Destillation (Zugabe von wenigen Tropfen Trioctylamin; ca. 90°/100 Torr): 3,5 g (64%) 5d (ca. 20% CF_3COOH -Anteil). IR: 1840w, 1810vs, 1655w, 1370w, 1320m, 1275s, 1195s, 1160vs, 1100m, 1020s, 980w, 870m, 700m. ^1H -NMR: 6,09 (schmales m, H-C(2)); 2,41 (d, $J = 2,3$, CH_3). ^{13}C -NMR: 166,1 (s, C(5)); 163,8 (s, C(4)); 120,1 (q, $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 282$, CF_3); 93,0 (qd, $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 35$, C(2)); 14,3 (q, CH_3). EI-MS: 167 (1, M^+), 123 (42), 42 (100).

2. Umsetzung von 5 mit 3-(Dimethylamino)-2H-azirinen 1. – 2.1. 5-(Dimethylamino)-3,6-dihydro-3-isopropyl-6,6-dimethylpyrazin-2(1H)-on (6a). Eine Lsg. von 196 mg (1 mmol) 5a und 130 mg (1,1 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (1a) in 5 ml CH_3CN wurde 1 h unter N_2 bei 80° gerührt. Die orange Lsg. wurde eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) und Umkristallisation aus Hexan/ CH_2Cl_2 gereinigt; 184 mg (60%) kristallines, farbloses 6a. Schmp. 150°. IR: 3380w (NH), 3200w (br., assoz. NH), 2970s, 1660s (C=O), 1630s (C=N), 1120m, 1030w, 660m. ^1H -NMR: 6,14 (br. s, NH); 3,93 (d, $J = 3,4$, H-C(3)); 2,88 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,55–2,4 (m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$); 1,55, 1,53 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1,15, 0,75 (2d, $J = 6,9$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). ^{13}C -NMR: 171,8 (s, C(2)); 160,5 (s, C(5)); 62,6 (d, C(3)); 55,1 (s, C(6)); 40,4 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 31,2 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 29,1, 28,2 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 19,8, 16,5 (2q, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$). CI-MS (C_8H_8): 212 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (211,31): C 62,53, H 10,02, N 19,89; gef.: C 62,60, H 10,09, N 19,83.

2.2. 3-Benzyl-5-(dimethylamino)-3,6-dihydro-6,6-dimethylpyrazin-2(1H)-on (6b). Wie in 2.1 mit 390 mg (2 mmol) 5b, 130 mg (1,1 mmol) 1a und 8 ml CH_3CN (2,5 h): 125 mg (48%) 6b. Farblose Kristalle. Schmp. 127°. IR: 3380w (NH), 3200w (br., assoz. NH), 3000m, 1670s (C=O), 1620s (C=N), 1450m, 1130m, 1090m, 700m. ^1H -NMR: 7,25–7,15 (m, 5 arom. H); 6,20 (br. s, NH); 4,41 (t-artig, ABX, H-C(3)); 3,35–3,1 (ABX, PhCH_2); 2,85 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,45, 0,87 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ^{13}C -NMR: 171,0 (s, C(2)); 159,9 (s, C(5)); 137,9 (s, 1 arom. C); 130,3 (d, 2 arom. C); 127,6 (d, 2 arom. C); 126,1 (d, 1 arom. C); 59,7 (d, C(3)); 55,2 (s, C(6)); 40,5 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 39,9 (t, PhCH_2); 29,0, 28,2 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ^{15}N -NMR (40,6 MHz, CDCl_3 , 30 mg/ml $[\text{Cr}(\text{acac})_3]$, vgl. [3]): –149,1 (s, N(4)); –238,2 (d, N(1)); –314,6 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$). EI-MS: 259 (8, M^+), 168 (100), 140 (10), 111 (17), 72 (14), 58 (10). Anal.

ber. für $C_{15}H_{21}N_3O$ (259,25): C 69,47, H 8,16, N 16,20; gef.: C 69,25, H 8,34, N 16,28.

Die analoge Umsetzung von **5b** mit [$1-^{15}N$]-**1a** (**1a***; Markierungsgrad ca. 50%) [3] lieferte **6b*** (50%). ^{13}C -NMR: 171,0 (*d*, $J(C,N) = 13,4$, C(2)); 159,9 (*s*, C(5)); 137,9 (*s*, 1 arom. C); 130,3, 127,6, 126,1 (*3d*, 5 arom. C); 59,7 (*d*, C(3)); 55,2 (*d*, $J(C,N) = 8,5$, C(6)); 40,5 (*q*, $(CH_2)_2N$); 39,9 (*t*, $PhCH_2$); 29,0, 28,2 (*2q*, $(CH_2)_2C$). ^{15}N -NMR (40,6 MHz, $CDCl_3$): -238,1 (*d*, $J = 89,8$, NH(1)). CI-MS: 261 (66, [$M + 1$]* **6b***), 260 (100, [$M + 1$]* **6b**).

2.3. 5-(Dimethylamino)-3,6-dihydro-6,6-dimethyl-3-phenylpyrazin-2(*1H*)-on (**6c**). Wie in 2.1 mit 229 mg (1 mmol) **5c**, 130 mg (1,1 mmol) **1a** und 5 ml CH_3CN (2 h bei 50°): 144 mg (58%) kristallines, farbloses **6c**. Schmp. 138°. IR: 3380w (NH), 3200w (br., assoz. NH), 3010m, 1670s (C=O), 1620s (C=N), 1450m, 1130m, 940w, 700m. 1H -NMR: 7,45–7,25 (*m*, 5 arom. H); 6,63 (br. *s*, NH); 5,28 (*s*, H–C(3)); 2,95 (*s*, $(CH_2)_2N$); 1,59, 1,48 (*2s*, $(CH_3)_2C$). ^{13}C -NMR (CD_3OD): 174,3 (*s*, C(2)); 164,3 (*s*, C(5)); 141,8 (*s*, 1 arom. C); 129,5 (*d*, 2 arom. C); 128,8 (*d*, 2 arom. C); 128,6 (*d*, 1 arom. C); 64,0 (*d*, C(3)); 57,3 (*s*, C(6)); 41,5 (*q*, $(CH_2)_2N$); 29,2, 29,0 (*2q*, $(CH_3)_2C$). CI-MS: 246 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $C_{14}H_{19}N_3O$ (245,33): C 68,54, H 7,81, N 17,13; gef.: C 68,31, H 7,71, N 16,93.

2.4. 5'-Benzyl-3'-(dimethylamino)-1',2'-dihydrospiro[cyclohexan-1,2'-pyrazin]-6'(5'H)-on (**6d**). Eine Lsg. von 400 mg (1,65 mmol) **5b** und 304 mg (2,0 mmol) 3-(Dimethylamino)spiro[2H-azirin-2,1'-cyclohexan] (**1b**) [19] in 6 ml THF wurde 2 h unter Ar bei 70° gerührt. Die rotbraune Lsg. wurde eingedampft und mittels Säulenchromatographie (35 g Alox, basisch, $CH_2Cl_2/Et_2O/MeOH$ 50:50:1) und Umkristallisation aus $CH_2Cl_2/MeOH$ gereinigt: 280 mg (57%) **6d**. Farblose Kristalle. Schmp. 185°. IR: 3410w, 3000m, 2940s, 1660vs, 1625s, 1455m, 1440m, 1130m, 1050m, 700m. 1H -NMR: 7,3–7,15 (*m*, 5 arom. H); 6,30 (*s*, NH); 4,37–4,31 (*ABX*, H–C(3)); 3,33–3,13 (*ABX*, $PhCH_2$); 2,78 (*s*, $(CH_2)_2N$); 1,95–1,05 (*m*, 5 CH_2). ^{13}C -NMR: 170,7 (*s*, C(6')); 162,4 (*s*, C(3')); 138,5 (*s*, 1 arom. C); 130,4 (*d*, 2 arom. C); 127,7 (*d*, 2 arom. C); 126,1 (*d*, 1 arom. C); 59,9 (*d*, C(5')); 57,8 (*s*, C(2')); 41,9 (*q*, $(CH_2)_2N$); 39,5 (*t*, $PhCH_2$); 33,8, 33,4, 24,3, 20,4, 20,4 (*5t*, 5 CH_2). CI-MS: 300 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $C_{18}H_{25}N_3O$ (299,42): C 72,21, H 8,42, N 14,03; gef.: C 72,13, H 8,25, N 13,89.

3. Umsetzung von *N*-(Trifluoroacetyl)valin (**7**) mit **1a**. – 3.1. *N*-(Trifluoroacetyl)valin (**7**) wurde nach [20] hergestellt. Schmp. 85° ([20]; 87°). IR: 3420m, 3400–2800m (br.), 2980m, 1740s, 1720s, 1530m, 1290w, 1130s. 1H -NMR: 6,76 (*d*, $J = 8,6$, NH); 6,0 (br. *s*, COOH); 4,65 (*dd*, $J = 8,7, 4,5$, H–C(2)); 2,45–2,25 (*m*, $(CH_2)_2CH$); 1,03, 1,01 (*d*, $J = 6,8$, $(CH_3)_2CH$). ^{13}C -NMR: 175,1 (*s*, COOH); 157,3 (*q*, $^2J(C,F) = 38$, CF_3CO); 115,7 (*q*, $^1J(C,F) = 282$, CF_3); 57,4 (*d*, C(2)); 31,1 (*d*, $(CH_2)_2CH$); 18,7, 17,4 (*2q*, $(CH_3)_2CH$). CI-MS: 214 ($[M + 1]^+$).

3.2. *N*-(Trifluoroacetyl)valyl-2-methylalanin-dimethylamid (CF_3CO -Val-Aib- $N(CH_3)_2$; **8**). Zu 225 mg (1,05 mmol) **7** in 10 ml Et_2O wurden bei 0° 123 mg (1,1 mmol) **1a** getropft, wobei sich sofort eine farblose Fällung bildete. Nach 12 h Rühren bei RT. wurde abgenutscht und der Rückstand i.HV. getrocknet: 310 mg (94%) farbloses **8**. Sublimationsp. 205°. IR: 3400w (br.), 3330w (br.), 1725s, 1670s, 1625s, 1500s, 1170s, 720m, 660w. 1H -NMR (CD_3OD): 4,16 (*d*, $J = 9,0$, $(CH_3)_2CHCH$); 2,96 (br. *s*, $(CH_3)_2N$); 2,17–2,06 (*m*, $(CH_3)_2CH$); 1,48, 1,46 (*2s*, $(CH_3)_2C$); 0,98, 0,96 (*2d*, $J = 6,7$, $(CH_3)_2CH$). ^{13}C -NMR (CD_3OD): 174,9, 171,4 (*2s*, C=O); 159,1 (*q*, $^2J(C,F) = 37,1$, CF_3CO); 117,9 (*q*, $^1J(C,F) = 286,9$, CF_3); 61,0 (*d*, CHN); 58,0 (*s*, $(CH_3)_2C$); 38,6 (*q*, $(CH_3)_2N$); 31,7 (*d*, $(CH_3)_2CH$); 26,9, 25,7 (*2q*, $(CH_3)_2C$); 19,9, 19,3 (*2q*, $(CH_3)_2CH$). CI-MS: 326 ($[M + 1]^+$). Anal. ber. für $C_{13}H_{22}F_3N_3O_3$ (325,33): C 48,00, H 6,82, F 17,52, N 12,92; gef.: C 47,80, H 7,03, F 17,32, N 12,81.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Heimgartner, '3-Amino-2H-azirine, neue Synthese für heterocyclische Verbindungen', Habilitationsschrift, Universität Zürich, 1979.
- [2] H. Heimgartner, *Isr. J. Chem.* **1981**, *21*, 151.
- [3] S.M. Ametamey, R. Hollenstein, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 541.
- [4] J.P. Obrecht, P. Schönholzer, Ch.J. Jenny, R. Prewo, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1319.
- [5] B.P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1191.
- [6] P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet, L. Ghosez, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3740.
- [7] H. Link, K. Bernauer, J.J. Daly, S. Chaloupka, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 49.
- [8] J.H. Bieri, H. Heimgartner, G. Germain, J.-P. Declercq, *Acta Crystallogr., Ser. C* **1983**, *39*, 1064.
- [9] R. Prewo, J.H. Bieri, H. Heimgartner, *Chimia* **1985**, *39*, 354; S.M. Ametamey, H. Heimgartner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [10] D. Obrecht, H. Heimgartner, unveröffentlichte Ergebnisse; vgl. H. Heimgartner, *Wiss. Z. Karl-Marx- Univ. Leipzig, Math.-Naturwiss. R.* **1983**, *32*, 365.

- [11] F. Weygand, U. Glöckler, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 653; F. Weygand, W. Steglich, H. Tanner, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 658, 128.
- [12] F. Weygand, W. Steglich, D. Mayer, W. von Philipsborn, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2023.
- [13] N. Gakis, M. Märky, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, H. Schmid, W.E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2149.
- [14] N. Naullet, M.L. Filleux, G.J. Martin, J. Pomet, *Org. Magn. Reson.* **1975**, *7*, 326; E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, 'Strukturaufklärung organischer Verbindungen', Springer-Verlag, Heidelberg, 1976.
- [15] U. Widmer, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 815; E. Schaumann, S. Grabley, M. Henriët, L. Ghosez, R. Touillaux, J.P. Declercq, G. Germain, M. Van Meerssche, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2951.
- [16] H. Heimgartner, *Isr. J. Chem.* **1986**, *27*, 3; D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 102.
- [17] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 140.
- [18] W. Steglich, G. Höfle, W. König, F. Weygand, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 308.
- [19] P. Wipf, Dissertation, Universität Zürich, 1987.
- [20] W. Steglich, S. Hinze, *Synthesis* **1976**, 399.