

## 136. Bortrifluorid-katalysierte Umsetzungen von 3-Amino-2H-azirinen mit Aminosäure-estern und Aminen

von Martin Hugener<sup>1)</sup> und Heinz Heimgartner\*

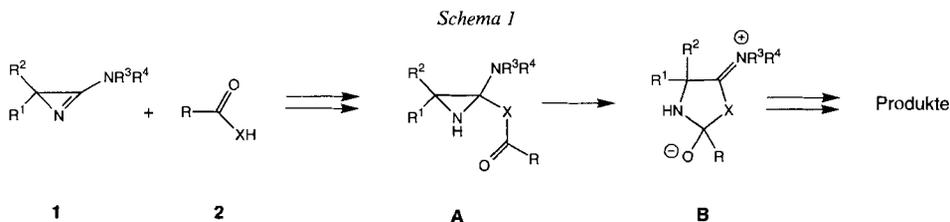
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(18. VIII.95)

### Boron-Trifluoride-Catalyzed Reactions of 3-Amino-2H-azirines with Amino-acid Esters and Amines

After activation by protonation or complexation with  $\text{BF}_3$ , 3-amino-2H-azirines **1** react with the amino group of  $\alpha$ -amino-acid esters **3** to give 3,6-dihydro-5-aminopyrazin-2(1H)-ones **4** by ring enlargement (Scheme 2, Table 1). The configuration of **3** is retained in the products **4**. With unsymmetrically substituted **1** ( $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ ), two diastereoisomers of **4** (*cis* and *trans*) are formed in a ratio of 1:1 to 2:1. With  $\beta$ -amino-acid esters **5** and **7**, only openchain  $\alpha$ -amino-imidamides **6** and **8**, respectively, are formed, but none of the seven-membered heterocycle (Scheme 3). Primary amines also react with  $\text{BF}_3$ -complexed **1** to yield  $\alpha$ -amino-imidamides of type **9** (Scheme 4, Table 2). Compound **9b** is characterized chemically by its transformation into crystalline derivatives **10** and **12** with 4-nitrobenzoyl chloride and phenyl isothiocyanate, respectively (Scheme 5). The structure of **12** is established by X-ray crystallography. Mechanisms for the reaction of activated **1** with amino groups are proposed in Schemes 6 and 7.

**1. Einleitung.** – Die 3-Amino-2H-azirine **1** wurden mit einer grossen Zahl von aciden Verbindungen **2** mit  $\text{pK}_s < 8$  umgesetzt, wobei sich über eine Ringerweiterung des Aziridins **A** ein 5gliedriges Zwitterion vom Typ **B** (Schema 1) als zentrales Zwischenprodukt bildete (vgl. die in [1] [2] zit. Lit.). Voraussetzung für diesen Reaktionsverlauf ist einerseits, dass die XH-Gruppe von **2** genügend acid für die Protonierung von **1** ist und andererseits, dass die verwendeten Edukte benachbart zur aciden XH-Gruppe eine Carbonyl-Gruppe aufweisen.

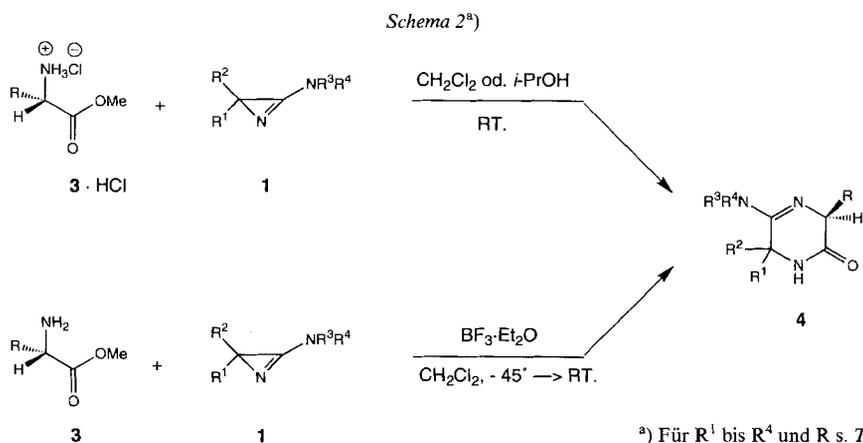


Vor kurzem berichteten wir auch, dass  $\text{BF}_3$  mit **1** einen Komplex bildete, der durch Nucleophile an C(3) des Azirins angegriffen wurde [2] [3]. Als Nucleophile wurden Amidide [2] und Enolate [3] verwendet, d.h. Anionen vom Typ  $\text{R}-\text{CO}-\text{X}^-$ .

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass auch Amino-Gruppen von Aminosäure-Derivaten und primären Aminen mit dem durch Protonierung oder Komplexierung mit  $\text{BF}_3$  aktivierten **1** reagieren.

<sup>1)</sup> Teil der Dissertation von M. H., Universität Zürich, 1991.

**2. Resultate.** – 2.1. *Umsetzungen mit  $\alpha$ -Aminosäure-estern.* Die Umsetzung von **1** mit Hydrochloriden von  $\alpha$ -Aminosäure-estern **3** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder *i*-PrOH bei Raumtemperatur lieferte in hohen Ausbeuten 3,6-Dihydropyrazin-2(1H)-one **4** (Schema 2, Tab. 1). Dabei wurde  $3 \cdot \text{HCl}$  als Suspension vorgelegt<sup>2)</sup>; nach Zugabe von **1** bildete sich langsam eine klare Lösung (*Methode A*). Die gleichen Produkte wurden erhalten, wenn eine Lösung von **1** und **3** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-45^\circ$  mit *ca.* 0,8 equiv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ <sup>3)</sup> versetzt und das



Tab. 1. Umsetzung von **1** mit  $\alpha$ -Aminosäure-estern **3** zu 3,6-Dihydropyrazin-2(1H)-onen **4**

<b>1</b>	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	<b>3</b>	$\text{R}$	Methode <sup>a)</sup>	<b>4</b>	Ausbeute [%]	ee [%]
<b>a</b>	Me	Me	Me	Me	<b>a</b>	$\text{PhCH}_2$	<i>A</i>	<b>a</b>	95	<sup>b)</sup>
<b>a</b>	Me	Me	Me	Me	<b>a</b>	$\text{PhCH}_2$	<i>B</i>	<b>a</b>	94	88
<b>b</b>		$-(\text{CH}_2)_5-$	Me	Me	<b>a</b>	$\text{PhCH}_2$	<i>B</i>	<b>b</b>	100	> 98
<b>c</b>	Me	Me	Me	Ph	<b>a</b>	$\text{PhCH}_2$	<i>A</i>	<b>c</b>	86	> 98
<b>c</b>	Me	Me	Me	Ph	<b>a</b>	$\text{PhCH}_2$	<i>B</i>	<b>c</b>	90	> 98
<b>c</b>	Me	Me	Me	Ph	<b>b</b>	Me	<i>B</i>	<b>d</b>	89	95
<b>c</b>	Me	Me	Me	Ph	<b>c</b>	<i>i</i> -Pr	<i>A</i>	<b>e</b>	81	> 98
<b>c</b>	Me	Me	Me	Ph	<b>d</b>	H	<i>A</i>	<b>f</b>	90	
<b>c</b>	Me	Me	Me	Ph	<b>e</b>	Ph	<i>A</i>	<b>g</b>	94	<sup>b)</sup>
<b>d</b>	<i>i</i> -Pr	Me	Me	Me	<b>a</b>	$\text{PhCH}_2$	<i>A</i>	<b>h</b>	79 (1:1)	<sup>c)</sup>
<b>e</b>	<i>i</i> -Pr	Me	Me	Ph	<b>a</b>	$\text{PhCH}_2$	<i>A</i>	<b>i</b>	61 (2:1)	<sup>c)</sup>
<b>f</b>	<i>i</i> -Bu	Me	Me	Ph	<b>a</b>	$\text{PhCH}_2$	<i>B</i>	<b>k</b>	83 (1:1)	<sup>c)</sup>

<sup>a)</sup> *Methode A*: Hydrochlorid des Aminosäure-esters + **1** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder *i*-PrOH bei RT. *Methode B*: Aminosäure-ester + **1** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei *ca.*  $-45^\circ$  mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  versetzt, Rühren bei RT. <sup>b)</sup> Die Umsetzung wurde mit racemischem Aminosäure-methylester durchgeführt. <sup>c)</sup> Der ee-Wert wurde nicht bestimmt, da sich die  $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Diastereoisomeren überlappten.

<sup>2)</sup> Die Löslichkeit liess sich durch Zugabe von wenig DMF erhöhen; bei grösseren Anteilen von DMF sanken die Ausbeuten aber deutlich.

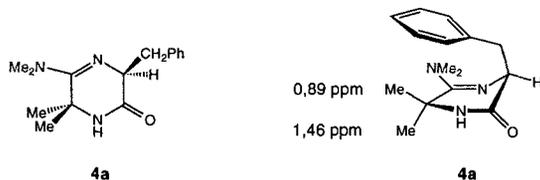
<sup>3)</sup> Kontrollversuche ergaben, dass ohne Zusatz von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  keine Umsetzung eintrat. Mit 1 equiv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  war die Umsetzung nach *ca.* 2 h beendet, mit 0,1 equiv. waren für die vollständige Umsetzung *ca.* 24 h erforderlich; mit überschüssigem  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  wurde kein **4** gebildet.

Gemisch bei Raumtemperatur gerührt wurde (*Methode B*). Die Ausbeuten von **4** waren bei beiden Verfahren ungefähr gleich hoch (*Tab. 1*).

Die Reaktionszeit ist sowohl von der Raumerfüllung der Substituenten an C(2) von **1** als auch von der Substitution des exocyclischen N-Atoms abhängig: Während die Umsetzung von Methyl-phenylalaninat (**3a**) mit **1a** nach *Methode A* nach 24 h beendet war (95% Ausbeute an **4a**), war im Falle von **1d** erst nach ca. 78 h<sup>4)</sup> **3a** vollständig umgesetzt. Der Einfluss einer Ph-Gruppe am exocyclischen N-Atom zeigt sich beim Vergleich der Reaktionszeiten von **1d** und **1e**: Mit **1e** waren 10 d Rühren bei Raumtemperatur für eine vollständige Umsetzung von **3a** notwendig (mit **1d** 78 h).

Die Umsetzung von **3a** mit [1-<sup>15</sup>N]-markiertem **1a** [4] nach *Methode A* lieferte **4a**, das ausschliesslich an N(1) markiert war. Bei der Verfolgung des Reaktionsverlaufs mittels Gaschromatographie wurde die Bildung eines Zwischenproduktes beobachtet, das im aufgearbeiteten Gemisch nicht mehr vorhanden war. Die Reaktionen mit den racemischen Azirinen **1d–f** führten jeweils zu zwei diastereoisomeren Dihydropyrazinen **4**, die chromatographisch getrennt wurden. Die Zuordnung der *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration der Produkte **4h–k**, die an C(3) eine Benzyl-Gruppe besitzen, gelang relativ einfach mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Die beiden Me-Gruppen an C(6) von **4a** und **4c** absorbieren sehr unterschiedlich bei 1,46 und 0,89 bzw. 1,15 und 0,53 ppm. Dies kann damit erklärt werden, dass – wie im Falle der Lactim-ether von Schöllkopf und Mitarbeitern [5] – der Pyrazin-Ring eine gefaltete, wanneartige Konformation einnimmt, wobei der Ph-Ring der Benzyl-Gruppe an C(3) über den Pyrazin-Ring zu liegen kommt. Bedingt durch den abschirmenden Effekt des Aromaten absorbiert die *cis*-ständige Me-Gruppe an C(6) bei deutlich höherem Feld als die *trans*-ständige. Im Falle von **4h** mit einer Me- und einer *i*-Pr-Gruppe an C(6), erscheint Me–C(6) im einen Diastereoisomeren bei 0,81 ppm (*cis* zu PhCH<sub>2</sub>), im zweiten bei 1,51 ppm (*trans* zu PhCH<sub>2</sub>). Da die absolute Konfiguration an C(3) aus der umgesetzten Aminosäure bekannt ist, kann damit auch die absolute Konfiguration an C(6) abgeleitet werden.



Im Reaktionsgemisch lagen die 5-Amino-3,6-dihydropyrazin-2(1*H*)-one **4** als Salze bzw. als Komplexe vor. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit 10% wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung behandelt. Unter diesen Bedingungen bildeten sich aus L-Aminosäureestern optisch aktive Produkte **4**<sup>5)</sup>, deren optische Reinheit mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in Gegenwart des Verschiebungsreagenzes [Eu(tfc)<sub>3</sub>]<sup>6)</sup> bestimmt wurde (vgl. [6]). Auf diese Weise wurde gezeigt, dass die Umsetzungen unter Erhaltung der Konfiguration der Aminosäure verläuft.

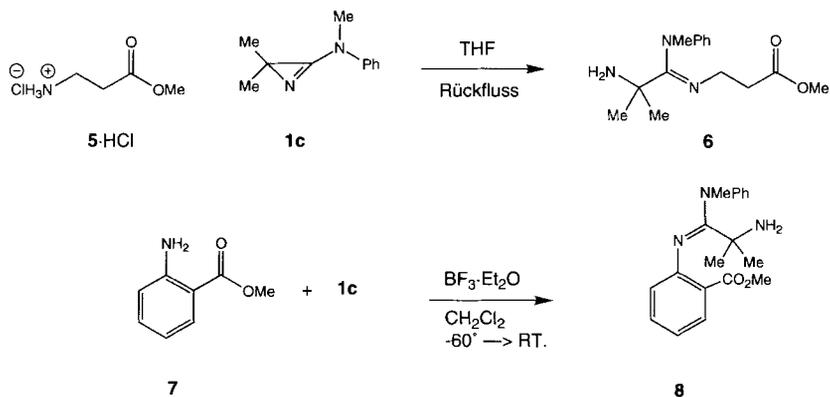
2.2. Umsetzungen von **1c** mit  $\beta$ -Aminosäure-estern. Zwei  $\beta$ -Aminosäure-ester, nämlich Methyl- $\beta$ -alaninat (**5**) und Methyl-anthranilat (**7**) wurden nach *Methode A* bzw. *B* mit **1c**

<sup>4)</sup> Nach 30 h Rühren bei Raumtemperatur wurden nochmals ca. 0,4 equiv. **1d** zugegeben.

<sup>5)</sup> Bei Verwendung von 10% wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung trat in einigen Fällen eine teilweise Epimerisierung bzw. Racemisierung an C(3) ein.

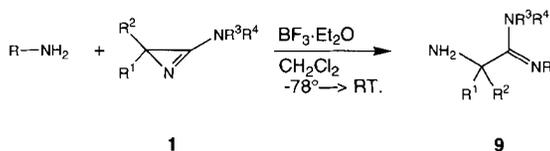
<sup>6)</sup> [Eu(tfc)<sub>3</sub>] = Tris[3-(trifluormethylhydroxymethyliden)-*d*-camphorato]europium(III).

Schema 3



umgesetzt (Schema 3). In beiden Fällen bildete sich jeweils als einziges Produkt der entsprechende Ester **6** bzw. **8** mit einer  $\alpha$ -Aminoamidin (=  $\alpha$ -Amino-imidamid)-Seitenkette<sup>7)</sup>. Eine Cyclisierung zu den 7gliedrigen 1,4-Diazepinon-Derivaten wurde nicht beobachtet.

2.3. Umsetzung von **1** mit primären Aminen. Die vorangehend beschriebenen Umsetzungen zeigen, dass primäre Amino-Gruppen als Nucleophile mit aktivierten 3-Amino-2*H*-azirinen **1** reagieren, wobei im Falle der  $\beta$ -Aminosäure-ester **5** und **7** offenkettige  $\alpha$ -Aminoamidin-Derivate gebildet wurden. In analoger Weise wurden auch primäre Amine unter  $\text{BF}_3$ -Katalyse (Methode B) mit **1** umgesetzt, unter Bildung von 2-Amino-substituierten Amidinen (= Imidamiden) **9** (Schema 4, Tab. 2). Im Gegensatz dazu trat

Schema 4<sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> Für  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^4$  und R s. Tab. 2.

Tab. 2. Umsetzung von **1** mit primären Aminen zu 2-Amino-imidamiden **9**

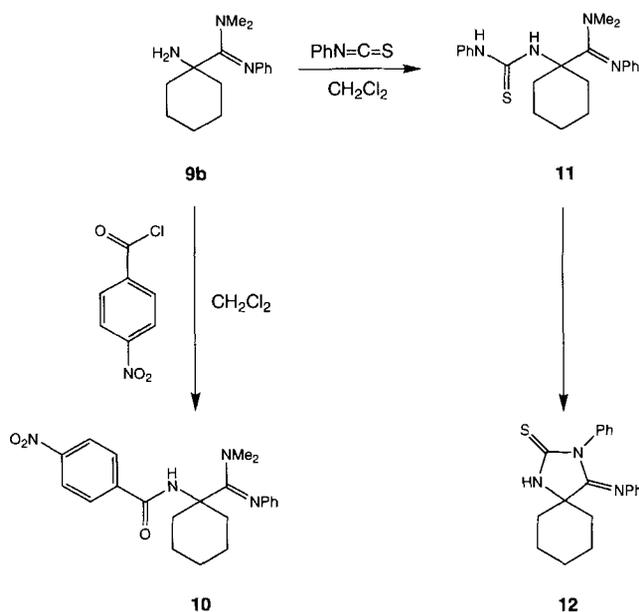
<b>1</b>	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{RNH}_2$	<b>9</b>	Ausbeute [%]
<b>a</b>	Me	Me	Me	Me	$\text{PhNH}_2$	<b>a</b>	69
<b>b</b>	$-(\text{CH}_2)_5-$		Me	Me	$\text{PhNH}_2$	<b>b</b>	87
<b>c</b>	Me	Me	Me	Ph	$\text{PrNH}_2$	<b>c</b>	73
<b>c</b>	Me	Me	Me	Ph	$\text{PhNH}_2$	<b>d</b>	66
<b>c</b>	Me	Me	Me	Ph	$\text{PhCH}_2\text{NH}_2$	<b>e</b>	71

<sup>7)</sup> Analoge Produkte wurden auch bei der Umsetzung von Tosylamid mit **1a** erhalten [7].

mit sekundären Aminen keine analoge Reaktion ein: nach 4 d Rühren eines Gemisches von *N*-Methylanilin, **1c** und 1 equiv.  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Raumtemperatur wurden 88% *N*-Methylanilin und 31% **1c** zurückisoliert<sup>8)</sup>. Auch sterisch gehinderte, primäre Amino-Gruppen scheinen unter den gewählten Bedingungen mit **1** nicht zu reagieren, denn es wurden in keinem Falle Folgeprodukte von **9** und **1** gebildet<sup>9)</sup>.

Zum chemischen Strukturbeweis der wenig stabilen Produkte **9** wurde versucht, kristalline, stabile Derivate von **9b** herzustellen. Dazu wurde frisch vorbereitetes **9b** mit 4-Nitrobenzoyl-chlorid bzw. mit Phenyl-isothiocyanat umgesetzt. Im ersten Fall wurde das erwartete 4-Nitrobenzamid **10** erhalten, im zweiten dagegen das Imidazolidin-Derivat **12** (Schema 5). Offensichtlich cyclisierte sich der primär gebildete Thioharnstoff **11**

Schema 5

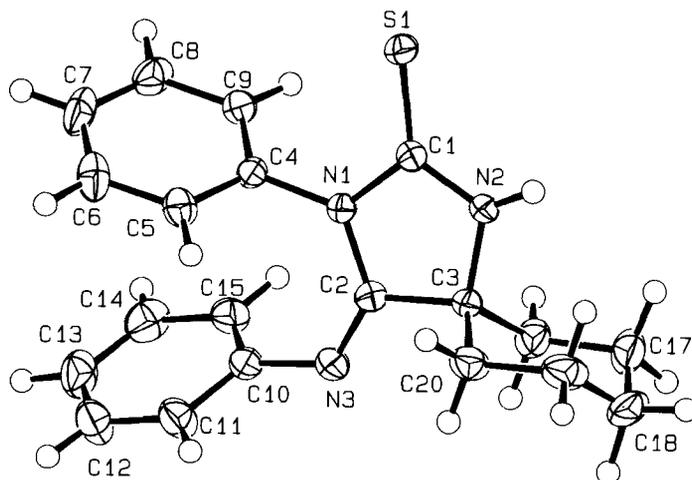


unter Abspaltung von Dimethylamin. Da eine Cyclisierung über das S-Atom von **11** unter Bildung eines 1,3-Thiazolidin-2,5-bis(phenylimino) nicht auszuschliessen war, wurde die Struktur **12** mittels Röntgen-Kristallstrukturbestimmung bestätigt (Fig.).

Die Verbindung **12** liegt in Lösung offenbar im Gleichgewicht mit einer isomeren Verbindung vor, denn das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigte sowohl in  $\text{CDCl}_3$  als auch in  $(\text{D}_6)\text{DMSO}$  bei ca.  $30^\circ$  nur sehr breite, nicht interpretierbare Signale. Erst ein Spektrum in  $(\text{D}_6)\text{DMSO}$  bei  $80^\circ$  lieferte scharfe Signale für alle Protonen. Im  $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektrum ( $(\text{D}_6)\text{DMSO}$ ) bei Raumtemperatur traten nur zwei Signale bei ca.  $-217$  und  $-241$  ppm für die Ring-N-Atome auf; das Signal für das Imino-N-Atom war dagegen nicht sichtbar. Erst bei  $70^\circ$  erschien ein drittes Signal bei  $-136,2$  ppm, das aufgrund der chemischen Verschiebung dem Imino-N-Atom zuzuordnen ist. Wir nehmen deshalb an, dass die Verbreiterung der Signale bei Raumtemperatur auf eine (*E/Z*)-Isomerie der Imino-

<sup>8)</sup> Ein Teil von **1c** hatte sich zu einer grossen Zahl von nicht charakterisierten Produkten zersetzt.

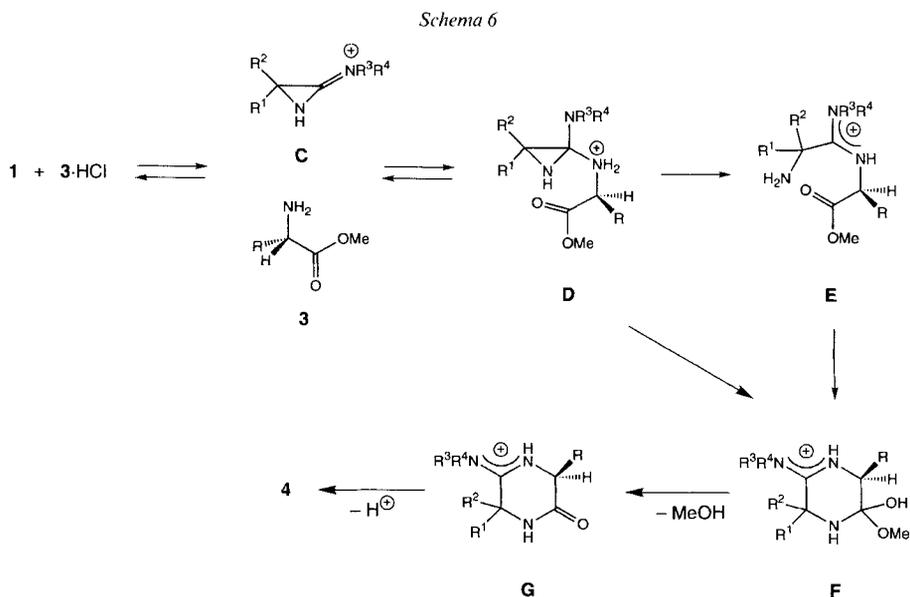
<sup>9)</sup> Kontrollversuche, bei denen **9c** mit **1c** in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  umgesetzt wurden, lieferten ebenfalls keine Folgeprodukte.



Figur. ORTEP-Abbildung [8] der Molekülstruktur von 12. Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit; willkürliche Numerierung der Atome.

Gruppe zurückzuführen ist. Bemerkenswert ist auch, dass im  $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektrum alle drei N-Atome als *s* absorbieren, obwohl in der Kristallstruktur eine NH-Gruppe vorliegt. Offenbar tauscht dieses NH unter den Messbedingungen rasch aus.

**3. Diskussion.** – Die vorliegenden Versuche zeigen, dass 3-Amino-2*H*-azirine **1** nach Protonierung oder Komplexierung mit  $\text{BF}_3$  durch primäre Amino-Gruppen nucleophil angegriffen werden. Für den Fall der  $\alpha$ -Aminosäure-ester-hydrochloride **3**·HCl ist in *Schema 6* ein Reaktionsmechanismus skizziert.

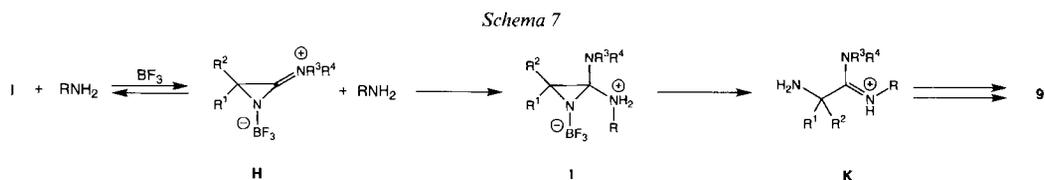


Die  $\text{NH}_2$ -Gruppe von **3** addiert sich an das Amidinium-C-Atom des protonierten Azirins **1** unter Bildung eines Aziridin-Zwischenproduktes ( $\mathbf{3} + \mathbf{C} \rightarrow \mathbf{D}$ ), welches eine Ringöffnung zum offenkettigen **E** eingeht. Ringschluss zwischen der  $\text{NH}_2$ - und der Ester-Gruppe von **E** und Abspaltung von  $\text{MeOH}$  zum Lactam **G** liefert nach Deprotonierung **4**. Als Alternative ist eine direkte Ringerweiterung von **D** zu **F** möglich, analog wie sie für die Bildung 5gliedriger Heterocyclen (s.  $\mathbf{A} \rightarrow \mathbf{B}$ , *Schema 1*) angenommen wird. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Wegen kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht gefällt werden. Da aber einerseits mittels GC ein Zwischenprodukt nachgewiesen wird und es unwahrscheinlich ist, dass **D** oder **F** gaschromatographisch detektierbar sind, und andererseits die Produkte der Umsetzungen mit  $\beta$ -Aminosäure-estern dem offenkettigen **E** entsprechen (vgl. *Schema 4*), ziehen wir den Mechanismus *via* Ringöffnung/Ringschluss ( $\mathbf{D} \rightarrow \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{F}$ ) vor. Allerdings ist für die direkte Ringerweiterung der Aziridin-Zwischenprodukte vom Typ **A** und **D** eine Abnahme der Cyclisierungstendenz zum 5-, 6- bzw. 7gliedrigen Ring zu erwarten<sup>10</sup>), so dass die Änderung des Reaktionsmechanismus zwischen dem 6- und dem 7gliedrigen Ring eintreten könnte.

In analoger Weise wie mit  $\mathbf{3} \cdot \text{HCl}$  (*Methode A*) sind die  $\text{BF}_3$ -katalysierten Umsetzungen mit **3** zu formulieren, wobei die Aktivierung von **1** durch Komplexierung des Ring-N-Atoms erfolgt (vgl. dazu die in [2] zit. Lit.).

Die Bildung von **4** verläuft bezüglich des eingesetzten Aminosäure-esters **3** unter Konfigurationserhaltung; bei der Aufarbeitung müssen aber stark basische Bedingungen vermieden werden, da sonst eine teilweise Racemisierung bzw. Epimerisierung eintritt. Bei den Umsetzungen mit den racemischen Aminoazirinen **1d–e** wurde keine ausgeprägte Stereoselektivität beobachtet: die beiden Diastereoisomeren von **4h** und **4k** lagen sowohl während der Reaktion (GC) als auch nach der Aufarbeitung immer im Verhältnis von *ca.* 1:1 vor<sup>11</sup>). Einzig im Falle von **1e** betrug das Verhältnis der Diastereoisomeren (*S,R*)-**4i** (*trans*)/(*S,S*)-**4i** (*cis*) 2:1.

Die Reaktion primärer Amine mit  $\text{BF}_3$ -komplexiertem **1** kann ebenfalls analog zu denjenigen mit Aminosäure-estern **3** bzw. deprotonierten Amidinen [2] formuliert werden (*Schema 7*): Das Amin addiert sich nucleophil an das Amidinium-C-Atom des Aziridin-Komplexes **H**. Dem so gebildeten Aziridin-Derivat **I** steht nur die Öffnung des 3gliedrigen Ringes unter Bildung des  $\alpha$ -Aminoamidin-Derivates **K** offen.



<sup>10</sup>) Bevorzugt sind im allgemeinen Cyclisierungen zu 5- und 6gliedrigen Ringen [9]. Auch die Bildung von Lactamen *via* Ringerweiterung durch Umamidierung verläuft leicht über 5- und 6gliedrige Übergangszustände bzw. Zwischenprodukte, während die entsprechenden Reaktionen *via* 7gliedrige Übergangszustände sehr viel schwerer eintreten [10].

<sup>11</sup>) Für Umsetzungen von racemischen 3-Amino-2*H*-azirinen **1** mit *Z*-geschützten *L*- $\alpha$ -Aminosäuren wurde unter verschiedenen Bedingungen (z. B. Überschuss von **1**, tiefe Temperatur) gezeigt, dass die Reaktionen nicht stereoselektiv verlaufen (Diastereoisomerenverhältnis *ca.* 1:1) [11].

Bemerkenswert an der  $\text{BF}_3$ -katalysierten Reaktion ist der Einfluss der Menge von  $\text{BF}_3$ . Wie erwähnt sind etwa äquimolare Mengen  $\text{BF}_3$  (0,8–1,0 equiv.) optimal; bei nur katalytischen Mengen (0,1 equiv.) wird zwar Produkt gebildet, aber nur sehr langsam. Dies ist verständlich, da es sich bei den gebildeten Produkten um Amidine handelt, die basischer – und wohl auch nucleophiler – als **1** sind<sup>12</sup>). Dadurch ist der Komplex von  $\text{BF}_3$  mit den Produkten stabiler als mit **1**. Dass bei überschüssigem  $\text{BF}_3$  (2 equiv.) kein Produkt gebildet wird, kann damit erklärt werden, dass das Amin vollständig komplexiert ist und deshalb nicht mehr als Nucleophil wirken kann.

Bei Umsetzungen des  $\text{BF}_3$ -Komplexes von **1** mit sekundären Aminen müsste die Reaktion auf der Stufe des Amidinium-Ions vom Typ **K** stehen bleiben, da keine Deprotonierung möglich ist. Bei der hydrolytischen Aufarbeitung würde dann wieder das sekundäre Amin und z. B. ein  $\alpha$ -Aminosäure-dimethylamid entstehen, d. h. **1** würde verbraucht, während das sekundäre Amin unverändert vorläge.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts, insbesondere Herrn *H. Frohofer* für Elementaranalysen, Frau *E. Patterson-Vykoukal* für IR-Spektren, den Herren *M. Vöhler* und *D. Nanz* für NMR-Spektren, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren und Herrn Dr. *A. Linden* für die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung. Dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie sei für ein Stipendium (*M. H.*) und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sowie der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, für finanzielle Unterstützung des Forschungsprojektes gedankt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* S. [13]. Wenn nicht anders angegeben, Säulenchromatographie (SC) an  $\text{SiO}_2$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1, IR-Spektren in  $\text{CHCl}_3$ , NMR-Spektren in  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$  300 MHz,  $^{13}\text{C}$  50,4 MHz,  $^{15}\text{N}$  40,6 MHz), EI-MS bei 70 eV und CI-MS mit  $\text{NH}_3$ .

1. Umsetzungen von 3-Amino-2H-azirinen **1** mit  $\alpha$ -Aminosäure-estern **3**. 1.1. *rac*- und (3*S*)-3-Benzyl-5-(dimethylamino)-3,6-dihydro-6,6-dimethylpyrazin-2(1*H*)-on (**4a**). *Methode A*: Eine Suspension von 215 mg (1 mmol) Methyl-DL-phenylalaninat-hydrochlorid (DL-**3a**·HCl) und 130 mg (1,1 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1a**) in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde bei RT. gerührt, wobei sich nach 5 min eine klare Lsg. bildete. Nach 24 h wurde mit 10% wässr.  $\text{NH}_3$ -Lsg. ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 247 mg (95%) *rac*-**4a**.

*Methode B*: Zu einer Lsg. von 215 mg (1,2 mmol) Methyl-L-phenylalaninat (**3a**) und 130 mg (1,16 mmol) **1a** in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden bei  $-45^\circ\text{C}$ , 0,1 ml (0,8 mmol)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  getropft. Nach 10 min wurde das Kühlbad entfernt und 20 h bei RT. gerührt. Analoge Aufarbeitung wie bei *Methode A* lieferte 282 mg (94%) (*S*)-**4a**.

*rac*-**4a**: Farbloser Festkörper. Schmp.  $127^\circ$ . IR (KBr): 3380<sub>w</sub>, 3200<sub>w</sub> (br.), 3000<sub>m</sub>, 1670<sub>s</sub>, 1450<sub>m</sub>, 1130<sub>m</sub>, 1090<sub>m</sub>, 700<sub>m</sub>.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz): 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 (*m*, ABX,  $\text{PhCH}_2$ ); 2,85 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,45, 0,87 (2*s*,  $\text{Me}_2\text{C}$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  + 10%  $[\text{Eu}(\text{tfc})_3]^6$ ): 7,7–7,6 (*m*, 2 arom. H); 7,35–7,2 (*m*, 3 arom. H); 2,93, 2,92 (2*s*, 1:1,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,43, 0,93, 0,90 (3*s*, 2:1:1,  $\text{Me}_2\text{C}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 171,0 (*s*, C(2)); 159,9 (*s*, C(5)); 137,9 (*s*, 1 arom. C); 130,3, 127,6, 126,1 (3*d*, 5 arom. CH); 59,7 (*d*, C(3)); 55,2 (*s*, C(6)); 40,5 (*q*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 39,9 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 29,0, 28,2 (2*q*,  $\text{Me}_2\text{C}$ ).  $^{15}\text{N-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 30 mg  $[\text{Cr}(\text{acac})_3/\text{ml}$ , vgl. [4]): –149,1 (*s*, N(4)); –238,2 (*s*, NH(1)); –314,6 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ). EI-MS: 259 (8,  $M^+$ ), 168 (100), 140 (10), 111 (17), 72 (14), 58 (10). Anal. ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  (259,25): C 69,47, H 8,16, N 16,20; gef.: C 69,25, H 8,34, N 16,28.

(*S*)-**4a**: ee 88%<sup>13</sup>).  $[\alpha]_D^{25} = +26$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , *c* = 0,2).  $^1\text{H-NMR}$ : 7,38 (*s*, NH); 7,25–7,15 (*m*, 5 arom. H); 4,40 (*t*-artig, ABX, H–C(3)); 3,3–3,15 (*m*, ABX,  $\text{PhCH}_2$ ); 2,85 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,46, 0,89 (2*s*,  $\text{Me}_2\text{C}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 170,9 (*s*, C(2)); 160,0 (*s*, C(5)); 138,2 (*s*, 1 arom. C); 130,5, 127,8, 126,2 (3*d*, 5 arom. CH); 59,9 (*d*, C(3)); 55,5 (*s*, C(6)); 40,7 (*q*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 40,0 (*t*,  $\text{PhCH}_2$ ); 29,3, 28,5 (2*q*,  $\text{Me}_2\text{C}$ ). CI-MS: 260 ( $[M + 1]^+$ ).

<sup>12</sup>) Der  $\text{p}K_b$ -Wert von **1a** beträgt 7,1, derjenige des vergleichbaren *N,N,N'*-Trimethylisobutyramidins 3,0 [12].

<sup>13</sup>) Bestimmt mittels  $^1\text{H-NMR}$  mit 10%  $[\text{Eu}(\text{tfc})_3]^6$  anhand der Absorptionen der  $\text{Me}_2\text{C}$ -Gruppe.

1.2. (3*S*)-3-Benzyl-5-(dimethylamino)-3,6-dihydro-6,6-dimethyl[1-<sup>15</sup>N]pyrazin-2(1*H*)-on ((*S*)-**4a**\*). Hergestellt nach 1.1, Methode A, mit [1-<sup>15</sup>N]-markiertem **1a** (25% <sup>15</sup>N [4]). <sup>1</sup>H-NMR: 7,25–7,15 (*m*, 5 arom. H); 6,53 (*br. s* und *d*, *J* = 90, NH bzw. <sup>15</sup>NH); 4,41 (*t*-artig, ABX, H–C(3)); 3,3–3,15 (*m*, ABX, PhCH<sub>2</sub>); 2,85 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,45, 0,88 (2*s*, Me<sub>2</sub>C). <sup>15</sup>N-NMR: –239,4 (*d*, *J* = 89,8, NH(1)).

1.3. (3*S*)-3-Benzyl-5-(dimethylamino)-1,4-diazaspiro[5.5]undec-4-en-2-on ((*S*)-**4b**). Methode B: Zu einer Lsg. von 179 mg (1 mmol) **3a** und 212 mg 73% 2-(Dimethylamino)-1-azaspiro[2.5]oct-1-en (**1b**; 1,1 mmol) in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden bei –40° 0,1 ml (0,8 mmol) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O getropft. Nach 10 min wurde das Kühlbad entfernt und das Gemisch 24 h bei RT. gerührt. Dann wurde mit 1*N* HCl extrahiert, die wässr. Phase mit 4*N* NaOH basisch gestellt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die org. Phase eingengt, getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und mit Et<sub>2</sub>O versetzt und das ausgefallene Produkt aus Et<sub>2</sub>O/Hexan umkristallisiert: 299 mg (quant.) (*S*)-**4b**. Farblose Kristalle. Schmp. 122°; ee > 98%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = –4,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* = 0,5). IR: 3400*w*, 1680*vs*, 1620*s*, 1450*s*, 1350*m*, 1130*s*, 1050*m*, 700*s*. <sup>1</sup>H-NMR: 7,2–7,15 (*m*, 5 arom. H); 6,38 (*s*, NH); 4,35–4,3 (*t*-artig, ABX, H–C(3)); 3,25–3,15 (*m*, ABX, PhCH<sub>2</sub>); 2,77 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,95–1,1 (*m*, 9H von (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>); 0,65–0,6 (*m*, 1H von (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 170,7 (*s*, C(2)); 162,4 (*s*, C(5)); 138,5 (*s*, 1 arom. C); 130,3, 127,6, 126,1 (3*d*, 5 arom. CH); 59,8 (*d*, CH); 57,8 (*s*, C(6)); 41,8 (*q*, Me<sub>2</sub>N); 39,4 (*t*, PhCH<sub>2</sub>); 33,8, 33,4, 24,3, 20,4, 20,3 (5*t*, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>). CI-MS: 300 ([*M* + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O (299,41): C 72,21, H 8,42, N 14,03; gef.: C 72,33, H 8,48, N 14,30.

1.4. (3*S*)-3-Benzyl-3,6-dihydro-6,6-dimethyl-5-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)pyrazin-2(1*H*)-on ((*S*)-**4c**). Methode A: Eine Suspension von 215 mg (1 mmol) Methyl-L-phenylalaninat-hydrochlorid (**3a**·HCl) und 350 mg 70% 2,2-Dimethyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2*H*-azirin (**1c**; 1,4 mmol) in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde 24 h bei RT. gerührt und die klare Lsg. eingengt und chromatographiert: 277 mg (86%) (*S*)-**4c**; ee > 98%<sup>13</sup>.

Methode B: Eine Lsg. von 179 mg (1 mmol) **3** und 217 mg 80% **1c** (1 mmol) in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei –25° mit 0,1 ml (0,8 mmol) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O versetzt. Nach 5 min wurde das Kühlbad entfernt, das Gemisch 24 h bei RT. gerührt, die Lsg. mit 3% wässr. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 290 mg (90%) (*S*)-**4c**. Farblosler Festkörper. Schmp. 165°; ee > 98%<sup>13</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +2,4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* = 0,5). IR (KBr): 3450*w*, 3180*s*, 1670*vs*, 1630*vs*, 1590*s*, 1490*s*, 1450*s*, 1350*m*, 1210*m*, 1180*m*, 1120*s*, 1030*m*, 810*m*, 780*m*, 710*s*, 700*s*. <sup>1</sup>H-NMR: 7,35–7,15 (*m*, 8 arom. H); 7,1–7,05 (*m*, 2 arom. H); 6,10 (*s*, NH); 4,54 (*t*-artig, ABX, H–C(3)); 3,4–3,25 (*m*, ABX, PhCH<sub>2</sub>); 3,06 (*s*, MeN); 1,15, 0,53 (2*s*, Me<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 170,9 (*s*, C(2)); 161,2 (*s*, C(5)); 147,8, 138,2 (2*s*, 2 arom. C); 130,5, 129,1, 127,8, 127,6, 126,4, 126,3 (6*d*, 10 arom. CH); 60,6 (*d*, C(3)); 57,0 (*s*, C(6)); 44,3 (*q*, MeN); 39,3 (*t*, PhCH<sub>2</sub>); 30,4, 29,9 (2*q*, Me<sub>2</sub>C). CI-MS: 322 ([*M* + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O (321,42): C 74,74, H 7,21, N 13,07; gef.: C 74,60, H 7,14, N 13,14.

1.5. (3*S*)-3,6-Dihydro-3,6,6-trimethyl-5-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-pyrazin-2(1*H*)-on ((*S*)-**4d**). Methode B: Eine Lsg. von 103 mg (1 mmol) Methyl-L-alaninat (**3b**) und 230 mg 80% **1c** (1 mmol) in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei –25° mit 0,1 ml (0,8 mmol) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O versetzt, das Kühlbad nach 10 min entfernt und das Gemisch 24 h bei RT. gerührt und wie unter 1.3 beschrieben aufgearbeitet: 102 mg (*S*)-**4d**. Die Mutterlauge wurde eingedampft und chromatographiert: 117 mg (*S*)-**4d**; Gesamtausbeute 219 mg (89%). Farblosler Festkörper. Schmp. 203°; ee 95%<sup>13</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = –12 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* = 0,5). IR: 3400*w*, 3000*m*, 1670*vs*, 1620*s*, 1595*s*, 1495*s*, 1190*m*, 1130*m*, 1030*w*, 700*m*. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz): 7,4–7,3 (*m*, 2 arom. H); 7,25–7,15 (*m*, 3 arom. H); 6,47 (*s*, NH); 4,23 (*q*, *J* = 7,3, H–C(3)); 3,09 (*s*, MeN); 1,55 (*d*, *J* = 7,3, Me–C(3)); 1,23, 1,13 (2*s*, Me<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 173,5 (*s*, C(2)); 162,3 (*s*, C(5)); 147,8 (*s*, 1 arom. C); 129,3, 127,1, 126,3 (3*d*, 5 arom. CH); 57,0 (*s*, C(6)); 55,2 (*d*, C(3)); 44,3 (*q*, MeN); 30,0, 29,3, 20,1 (3*q*, Me<sub>2</sub>C, Me–C(3)). CI-MS: 246 ([*M* + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (245,33): C 68,54, H 7,81, N 17,13; gef.: C 68,40, H 7,98, N 17,09.

1.6. (3*S*)-3,6-Dihydro-6,6-dimethyl-3-(1-methylethyl)-5-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)pyrazin-2(1*H*)-on ((*S*)-**4e**): Methode A: Eine Lsg. von 167 mg (1 mmol) Methyl-L-valinat-hydrochlorid (**3c**·HCl) und 230 mg 80% **1c** (1 mmol) in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde 5 d bei RT. gerührt. Aufarbeitung wie unter 1.1. Beim Einengen kristallisierten 163 mg (*S*)-**4e** aus. Die Mutterlauge wurde chromatographiert: 53 mg (*S*)-**4e**; Gesamtausbeute 216 mg (81%). Farblose Kristalle. Schmp. 131°; ee > 98%<sup>13</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = –33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* = 0,5). IR: 3480*w*, 3200*w* (*br.*), 1660*vs*, 1600*s*, 1495*s*, 1190*m*, 1120*s*, 1030*m*, 860*w*, 700*m*, 660*m*. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz): 7,4–7,3 (*m*, 2 arom. H); 7,25–7,15 (*m*, 3 arom. H); 6,36 (*s*, NH); 4,02 (*d*, *J* = 3,3, H–C(3)); 3,09 (*s*, MeN); 2,45 (*qqd*, *J* = 6,9, 6,7, 3,3, Me<sub>2</sub>CH); 1,20 (*d*, *J* = 6,9, 1 Me von Me<sub>2</sub>CH); 1,20, 1,10 (2*s*, Me<sub>2</sub>C); 0,85 (*d*, *J* = 6,7, 1 Me von Me<sub>2</sub>CH). <sup>13</sup>C-NMR: 171,9 (*s*, C(2)); 161,5 (*s*, C(5)); 148,0 (*s*, 1 arom. C); 129,2, 127,5, 126,4 (3*d*, 5 arom. CH); 63,6 (*d*, C(3)); 56,8 (*s*, C(6)); 44,3 (*q*, MeN); 30,9 (*d*, Me<sub>2</sub>CH); 30,7, 29,5 (2*q*, Me<sub>2</sub>C); 20,1, 17,0 (2*q*, Me<sub>2</sub>CH). CI-MS: 274 ([*M* + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O (273,38): C 70,30, H 8,48, N 15,37; gef.: C 70,35, H 8,35, N 15,48.

1.7. 3,6-Dihydro-6,6-dimethyl-5-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)pyrazin-2(1*H*)-on (**4f**). Methode A: Eine Suspension von 126 mg (1 mmol) Methyl-glycinat-hydrochlorid (**3d**·HCl) und 350 mg 70% **1c** (1,4 mmol) in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde unter Ar bei RT. gerührt. Da nach 20 h noch keine Umsetzung stattgefunden hatte, wurde 1 ml DMF

zugegeben, worauf eine klare Lsg. entstand. Nach weiteren 24 h Rühren bei RT. wurde wie unter 1.3 aufgearbeitet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  ergab 196 mg **4f**. Aus der Mutterlauge wurden nach Chromatographie weitere 11 mg **4f** gewonnen; Gesamtausbeute 207 mg (90%). Farblose Kristalle. Sublimation bei 211°. IR: 3400w, 3200w (br.), 1680vs, 1630s, 1600s, 1595 (sh), 1500s, 1455m, 1440m, 1320m, 1190m, 1130s, 705m, 660w.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz): 7,4–7,3 (m, 2 arom. H); 7,25–7,15 (m, 3 arom. H); 7,15 (br. s, NH); 4,28 (s,  $\text{CH}_2$ ); 3,08 (s, MeN); 1,18 (s,  $\text{Me}_2\text{C}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 171,5 (s, C(2)); 164,0 (s, C(5)); 147,6 (s, 1 arom. C); 129,3, 127,1, 126,5 (3d, 5 arom. CH); 56,3 (s, C(6)); 51,7 (t, C(3)); 44,3 (q, MeN); 28,8 (q,  $\text{Me}_2\text{C}$ ). CI-MS: 232 ( $[M + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$  (231,30): C 67,51, H 7,41, N 18,17; gef.: C 67,51, H 7,12, N 18,10.

1.8. *rac*-3,6-Dihydro-6,6-dimethyl-5-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-3-phenylpyrazin-2(1*H*)-on (*rac*-**4g**). *Methode A*: Zu einer Suspension von 202 mg (1 mmol) Methyl-DL-phenylglycinate-hydrochlorid (DL-3e·HCl) wurde eine Lsg. von 230 mg 80% **1c** (1 mmol) in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben. Nach einiger Zeit bildete sich ein dicker Brei, der mit 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt wurde. Die Suspension löste sich langsam auf, und nach 2 d wurde die nun klare Lsg. mit 10% wässr.  $\text{NH}_3$ -Lsg. ausgeschüttelt und die org. Phase getrocknet ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) und eingedampft. Bei der Zugabe von  $\text{Et}_2\text{O}$  fielen 49 mg *rac*-**4g** aus. Die Mutterlauge wurde chromatographiert und der Festkörper aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan umkristallisiert: Gesamtausbeute 288 mg (94%) *rac*-**4g**. Farblose Kristalle. Schmp. 201°. IR: 3400w, 1670vs, 1630m, 1595m, 1490s, 1120m, 700s.  $^1\text{H-NMR}$ : 7,55–7,5 (m, 2 arom. H); 7,4–7,35 (m, 4 arom. H); 7,3–7,2 (m, 4 arom. H); 6,11 (s, NH); 5,41 (s, H–C(3)); 3,20 (s, MeN); 1,22, 1,13 (2s,  $\text{Me}_2\text{C}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 170,9 (s, C(2)); 162,7 (s, C(5)); 147,5, 139,2 (2s, 2 arom. C); 129,4, 128,2, 127,8, 127,4, 127,2, 126,8 (6d, 10 arom. CH); 63,2 (d, C(3)); 57,2 (s, C(6)); 44,6 (q, MeN); 30,3, 29,6 (2q,  $\text{Me}_2\text{C}$ ). CI-MS: 308 ( $[M + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  (307,40): C 74,24, H 6,89, N 13,67; gef.: C 74,46, H 6,92, N 13,48.

1.9. (3*S*,6*R*)- und (3*S*,6*S*)-3-Benzyl-5-(dimethylamino)-3,6-dihydro-6-methyl-6-(1-methylethyl)pyrazin-2(1*H*)-on ((*S,R*)- bzw. (*S,S*)-**4h**). *Methode A*: Eine Suspension von 224 mg 94% 3-(Dimethylamino)-2-methyl-2-(1-methylethyl)-2*H*-azirin (**1d**; 1,5 mmol) und 323 mg (1,5 mmol) **3a**·HCl in 13 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde 30 h bei RT. gerührt. Nach Zugabe von weiteren 60 mg (0,4 mmol) **1d** wurde 2 d gerührt und dann die gelbliche Lsg. mit 10% wässr.  $\text{NH}_3$ -Lsg. ausgeschüttelt, getrocknet ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) und eingedampft. Nach Chromatographie wurden 342 mg (79%) **4h** als Gemisch von zwei Diastereoisomeren erhalten. Erneute Chromatographie ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:10:1) lieferte 125 mg (29%) (*S,R*)-**4h** und 116 mg (27%) (*S,S*)-**4h**.

(*S,R*)-**4h**: Farblose Kristalle. Schmp. 118°. IR: 3460w, 1700s, 1608vs, 1595s, 1500s, 1400s, 1300s, 1190w, 1090m, 700m.  $^1\text{H-NMR}$ : 7,25–7,2 (m, 5 arom. H); 5,65 (s, NH); 4,42 (*t*-artig, ABX, H–C(3)); 3,3–3,15 (m, ABX,  $\text{PhCH}_2$ ); 2,85 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 2,13 (*sept.*,  $J = 6,7$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 0,86, 0,79 (2d,  $J = 6,7$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 0,81 (s, Me–C(6)).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 170,9 (s, C(2)); 158,3 (s, C(5)); 138,0 (s, 1 arom. C); 130,4, 127,6, 126,1 (3d, 5 arom. CH); 61,6 (s, C(6)); 59,6 (d, C(3)); 40,9 (q,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 40,3 (t,  $\text{PhCH}_2$ ); 35,6 (d,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 25,9 (q, Me–C(6)); 17,8, 14,8 (2q,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ). CI-MS: 288 ( $[M + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$  (287,41): C 71,04, H 8,77, N 14,62; gef.: C 71,09, H 8,73, N 14,70.

(*S,S*)-**4h**: Farbloser Festkörper.  $^1\text{H-NMR}$ : 7,3–7,15 (m, 5 arom. H); 5,99 (s, NH); 4,4–4,35 (m, ABX, H–C(3)); 3,35–3,1 (m, ABX,  $\text{PhCH}_2$ ); 2,85 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 2,12 (*sept.*,  $J = 6,7$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 1,51 (s, Me–C(6)); 0,88, 0,33 (2d,  $J = 6,7$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 170,6 (s, C(2)); 158,4 (s, C(5)); 138,6 (s, 1 arom. C); 130,3, 127,8, 126,0 (3d, 5 arom. CH); 61,8 (s, C(6)); 59,6 (d, C(3)); 41,0 (q,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 40,5 (t,  $\text{PhCH}_2$ ); 34,0 (d,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 27,7 (q, Me–C(6)); 17,4, 14,8 (2q,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ).

1.10. (3*S*,6*R*)- und (3*S*,6*S*)-3-Benzyl-3,6-dihydro-6-methyl-6-(1-methylethyl)-5-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)pyrazin-2(1*H*)-on ((*S,R*)- bzw. (*S,S*)-**4i**). *Methode A*: Eine Suspension von 202 mg 95% 2-Methyl-2-(1-methylethyl)-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2*H*-azirin (**1e**; 0,95 mmol) und 215 mg (1 mmol) **3a**·HCl in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde 10 d bei RT. gerührt und wie unter 1.9 aufgearbeitet. Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  100:0 → 100:2) lieferte 133 mg (40%) (*S,R*)-**4i** und 70 mg (21%) (*S,S*)-**4i**.

(*S,R*)-**4i**: Farblose Kristalle. Schmp. 164°.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -237$  ( $c = 0,2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR: 3390w, 1660vs, 1650s, 1600m, 1500m, 1450m, 1320m, 1120m, 1030w, 700m.  $^1\text{H-NMR}$ : 7,3–7,2 (m, 8 arom. H); 7,0–6,95 (m, 2 arom. H); 5,39 (s, NH); 4,57 (*t*-artig, ABX, H–C(3)); 3,5–3,25 (m, ABX,  $\text{PhCH}_2$ ); 3,02 (s, MeN); 1,93 (*sept.*,  $J = 6,7$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 0,84, 0,65 (2d,  $J = 6,7$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 0,22 (s, Me–C(6)).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 170,7 (s, C(2)); 159,5 (s, C(5)); 148,1, 137,9 (2s, 2 arom. C); 130,5, 128,9, 127,9, 127,7, 126,4, 126,2 (6d, 10 arom. CH); 62,9 (s, C(6)); 60,0 (d, C(3)); 44,6 (q, MeN); 39,5 (t,  $\text{PhCH}_2$ ); 37,0 (d,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 27,2 (q, Me–C(6)); 17,8, 14,7 (2q,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ). EI-MS: 349 (20,  $M^+$ ), 348 (66), 258 (83), 216 (100). Anal. ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$  (349,48): C 75,61, H 7,79, N 12,02; gef.: C 75,60, H 7,63, N 11,91.

(*S,S*)-**4i**: Farblose Kristalle. Schmp. 50°.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +248$  ( $c = 0,4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR: 3400w, 1660vs, 1640s, 1600m, 1500m, 1440w, 1120m, 1030w, 700m.  $^1\text{H-NMR}$ : 7,35–7,15 (m, 10 arom. H); 5,59 (s, NH); 4,55–4,45 (m, ABX, H–C(3)); 3,4–3,2 (m, ABX,  $\text{PhCH}_2$ ); 3,01 (s, MeN); 1,95 (*sept.*,  $J = 6,7$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ); 0,88 (s, Me–C(6)); 0,65, 0,43 (2d,  $J = 6,7$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 170,7 (s, C(2)); 159,3 (s, C(5)); 147,8, 138,3 (2s, 2 arom. C); 130,1, 129,1, 128,1,

127,7, 126,7, 126,0 (6d, 10 arom. CH); 63,0 (s, C(6)); 59,9 (d, C(3)); 44,5 (q, MeN); 40,1 (t, PhCH<sub>2</sub>); 35,0 (d, Me<sub>2</sub>CH); 28,7 (q, Me–C(6)); 17,1, 14,5 (2q, Me<sub>2</sub>CH). EI-MS: 349 (28, M<sup>+</sup>), 348 (100), 258 (47), 216 (57). Anal. ber. für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O (349,48): C 75,61, H 7,79, N 12,02; gef.: C 75,63, H 7,89, N 11,86.

1.11. (3*S*,6*R*)- und (3*S*,6*S*)-3-Benzyl-3,6-dihydro-6-methyl-6-(2-methylpropyl)-5-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)pyrazin-2(1*H*)-on ((*S*,*R*)- bzw. (*S*,*S*)-**4k**). Methode B: Eine Lsg. von 179 mg (1 mmol) **3a** und 221 mg 93% 2-Methyl-3-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-2-(2-methylpropyl)-2*H*-azirin (**1f**; 1 mmol) in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei –40° mit 0,1 ml BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,8 mmol) versetzt. Nach 15 min wurde das Kühlbad entfernt, die Lsg. 17 d bei RT. gerührt, mit 10% wässr. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. ausgeschüttelt und die org. Phase getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und eingedampft. Chromatographie (Et<sub>2</sub>O/MeOH 50:1) lieferte 150 mg (41%) (*S*,*R*)-**4k** und 153 mg (42%) (*S*,*S*)-**4k**.

(*S*,*R*)-**4k**: Farblose Kristalle. Schmp. 179°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = –237 (c = 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR: 3380w, 1660s, 1640s, 1490m, 1450m, 1390m, 1120m, 700m. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): 7,3–7,2 (m, 8 arom. H); 7,05–7,0 (m, 2 arom. H); 5,83 (s, NH); 4,58 (t-artig, ABX, H–C(3)); 3,5–3,45, 3,25–3,2 (2m, ABX, PhCH<sub>2</sub>); 3,02 (s, MeN); 1,75–1,6 (m, Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 0,95–0,85 (m, Me<sub>2</sub>CH); 0,91, 0,87 (2d, J = 6,6, Me<sub>2</sub>CH); 0,14 (s, Me–C(6)). <sup>13</sup>C-NMR: 170,1 (s, C(2)); 159,2 (s, C(5)); 147,7, 137,8 (2s, 2 arom. C); 130,7, 129,0, 128,4, 127,8, 126,8, 126,4 (6d, 10 arom. CH); 60,5 (s, C(6)); 60,4 (d, C(3)); 50,2 (t, PhCH<sub>2</sub>); 44,3 (q, MeN); 39,5 (t, Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 30,9 (q, Me–C(6)); 24,7 (d, Me<sub>2</sub>CH); 24,2, 23,9 (2q, Me<sub>2</sub>CH). CI-MS: 364 ([M + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O (363,51): C 76,00, H 8,04, N 11,56; gef.: C 75,86, H 8,18, N 11,51.

(*S*,*S*)-**4k**: Farblose Kristalle. Schmp. 145°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = –96 (c = 0,2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR: 3380w, 1670s, 1640s, 1600m, 1495m, 1450m, 1250w, 1170w, 1130m, 1030w, 700m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,6–7,15 (m, 10 arom. H); 5,81 (s, NH); 4,52 (t-artig, ABX, H–C(3)); 3,35–3,3 (m, ABX, PhCH<sub>2</sub>); 3,02 (s, MeN); 1,45–1,15 (m, MeCHCH<sub>2</sub>); 0,91 (s, Me–C(6)); 0,72, 0,66 (2d, J = 6,6, Me<sub>2</sub>CH). <sup>13</sup>C-NMR: 170,4 (s, C(2)); 159,8 (s, C(5)); 147,7, 138,2 (2s, 2 arom. C); 130,4, 129,2, 128,1, 127,9, 126,7, 126,3 (6d, 10 arom. CH); 61,0 (s, C(6)); 60,1 (d, C(3)); 49,1 (t, PhCH<sub>2</sub>); 44,4 (q, MeN); 39,7 (t, Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 31,4 (q, Me–C(6)); 24,6, 24,1 (2q, Me<sub>2</sub>CH); 24,0 (d, Me<sub>2</sub>CH). CI-MS: 364 ([M + 1]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O (363,51): C 76,00, H 8,04, N 11,56; gef.: C 76,26, H 8,27, N 11,62.

2. Umsetzungen von **1c** mit  $\beta$ -Aminosäure-estern. 2.1. Methyl-*N*-(2-amino-2-methyl-1-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)propyliden)- $\beta$ -alaninat (**6**). Eine Suspension von 300 mg 70% **1c** (1,4 mmol) und 196 mg (1,4 mmol) Methyl- $\beta$ -alaninat-hydrochlorid (**5**·HCl) in 7 ml THF wurde 20 h unter Rückfluss gekocht. Die gelbe Lsg. wurde mit 10% wässr. NH<sub>3</sub>-Lsg. ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 217 mg (56%) **6**. Leicht gelbes Öl. IR: 1730vs, 1640s, 1600s, 1500vs, 1440m, 1320s, 1240m, 1170s, 1100s, 700m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,2–7,15 (m, 2 arom. H); 6,75–6,7 (t-artig, 1 arom. H); 6,65–6,6 (d-artig, 2 arom. H); 5,30 (br. s, NH<sub>2</sub>); 3,59 (s, MeO); 3,35 (t, J = 6,7, CH<sub>2</sub>N); 3,08 (s, MeN); 2,57 (t, J = 6,7, CH<sub>2</sub>CO); 1,53 (s, Me<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 172,6 (s, C=O); 162,1 (s, C=N); 145,4 (s, 1 arom. C); 129,4, 119,0, 113,2 (3d, 5 arom. CH); 59,5 (s, Me<sub>2</sub>C); 51,6 (q, MeN); 46,0 (t, CH<sub>2</sub>); 37,1 (q, MeO); 34,6 (t, CH<sub>2</sub>); 26,0 (q, Me<sub>2</sub>C). CI-MS: 278 ([M + 1]<sup>+</sup>).

2.2. Methyl-2-[(2-amino-2-methyl-1-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)propyliden)amino]benzoat (**8**). Zu einer Lsg. von 273 mg 96% **1c** (1,5 mmol) in 8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden bei –60° zuerst 1,5 ml 1M BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 mmol) und nach 5 min eine Lsg. von 339 mg (2,2 mmol) Methyl-2-aminobenzoat (**7**) in 0,5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Nach 15 min Rühren wurde das Kühlbad entfernt, 8 h bei RT. gerührt, dann mit ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gequenchet, die org. Phase getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 282 mg (58%) **8**. Farbloses Öl; langsame Zers. bei RT. IR: 3400w, 3000m, 1710s, 1690vs, 1600vs, 1500s, 1480s, 1300s, 1280s, 1250s, 1190m, 1120s, 1090s, 910s, 710m, 700m, 660w. <sup>1</sup>H-NMR: 7,85–7,8 (m, 1 arom. H); 7,3–7,15 (m, 3 arom. H); 7,0–6,95 (m, 1 arom. H); 6,9–6,85 (m, 1 arom. H); 6,85–6,8 (m, 2 arom. H); 6,7–6,95 (m, 1 arom. H); 3,88 (s, MeO); 2,87 (s, MeN); 2,39 (br. s, NH<sub>2</sub>); 1,48 (s, Me<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 166,9, 166,8 (2s, C=O, C=N); 149,8, 147,4 (2s, 2 arom. C); 132,7, 130,7, 129,0, 122,8 (4d, 5 arom. CH); 121,0 (s, 1 arom. C); 120,9, 119,8, 117,8 (3d, 4 arom. CH); 57,8 (s, Me<sub>2</sub>C); 51,5 (q, MeO); 38,6 (q, MeN); 30,6 (q, Me<sub>2</sub>C). CI-MS: 326 ([M + 1]<sup>+</sup>).

3. Umsetzungen von **1** mit primären Aminen. 3.1. 2-Amino-2, *N*<sup>1</sup>, *N*<sup>1</sup>-trimethyl-*N*<sup>2</sup>-phenylpropanimidamid (**9a**). Zu einer Lsg. von 140 mg (1,5 mmol) Anilin und 112 mg (1 mmol) **1a** wurde bei RT. 1 ml 1M BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Nach 1 d Rühren bei RT. wurden 5 ml 10% wässr. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben. Dann wurde erneut 1 h gerührt, die org. Phase getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und eingedampft und der Rückstand bei 90°/0,05 Torr im Kugelrohr destilliert: 141 mg (69%) **9a**. Gelbliches Öl. IR (Film): 3440w (br.), 2960m, 2920m, 2800w, 1610vs, 1590vs, 1480s, 1450m, 1380m, 1360s, 1200m, 1170m, 1100s, 1070m, 890w, 770m, 700m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,25–7,15 (t-artig, 2 arom. H); 6,9–6,85 (t-artig, 1 arom. H); 6,7–6,65 (d-artig, 2 arom. H); 2,67 (s, Me<sub>2</sub>N); 2,67 (br. s, NH<sub>2</sub>); 1,49 (s, Me<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 166,3 (s, C=N); 151,3 (s, 1 arom. C); 128,5, 120,9, 120,8 (3d, 5 arom. CH); 55,9 (s, Me<sub>2</sub>C); 42,6 (q, Me<sub>2</sub>N); 30,4 (q, Me<sub>2</sub>C). CI-MS: 206 ([M + 1]<sup>+</sup>).

3.2. 1-Amino-*N*<sup>1</sup>, *N*<sup>1</sup>-dimethyl-*N*<sup>2</sup>-phenylcyclohexancarbidamid (**9b**). Zu einer Lsg. von 140 mg (1,5 mmol) Anilin und 200 mg 73% **1b** (1 mmol) wurde 1 ml 1M BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Nach 6 d Rühren bei RT.

wurden 5 ml 10% wässr.  $K_2CO_3$ -Lsg. zugegeben. Dann wurde nochmals 12 h gerührt, die org. Phase getrocknet ( $K_2CO_3$ ) und eingedampft und der Rückstand bei 110°/0,05 Torr im Kugelrohr destilliert: 213 mg (87%) **9b**. Gelbliches Öl. IR (Film): 3440 $w$  (br.), 2920 $s$ , 2850 $s$ , 2800 $w$ , 1610 $vs$ , 1590 $vs$ , 1480 $s$ , 1450 $s$ , 1360 $m$ , 1210 $m$ , 1110 $m$ , 1100 $m$ , 1060 $m$ , 910 $w$ , 850 $w$ , 770 $m$ , 700 $m$ .  $^1H$ -NMR: 7,25–7,15 (*t*-artig, 2 arom. H); 6,9–6,85 (*t*-artig, 1 arom. H); 6,7–6,65 (*d*-artig, 2 arom. H); 2,67 (*s*,  $Me_2N$ ); 2,25–2,15 (*m*, 2 H,  $C_6H_{10}$ ); 1,8–1,4 (*m*, 10 H,  $NH_2$ ,  $C_6H_{10}$ ).  $^{13}C$ -NMR: 164,9 (*s*, C=N); 151,5 (*s*, 1 arom. C); 128,5, 121,0, 120,9 (3 $d$ , 5 arom. CH); 58,5 (*s*, C(1) von  $C_6H_{10}$ ); 42,6 (*q*,  $Me_2N$ ); 38,7, 25,5, 23,0 (3 $t$ , 5  $CH_2$ ). CI-MS: 246 ( $[M + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $C_{15}H_{23}N_3$  (245,37): C 73,43, H 9,45, N 17,13; gef.: C 73,57, H 9,28, N 16,97.

3.3. 2-Amino-2,  $N^1$ -dimethyl- $N^1$ -phenyl- $N^2$ -propylpropanimidamid (**9c**). Eine Lsg. von 220 mg 80% **1c** (1 mmol) in 5 ml  $CH_2Cl_2$  wurde bei  $-85^\circ$  mit 1 ml 1M  $BF_3 \cdot Et_2O$  in  $CH_2Cl_2$  versetzt. Nach 5 min Rühren wurden 118 mg (2 mmol) Propylamin, gelöst in 2 ml  $CH_2Cl_2$ , zutropft. Nach weiteren 20 min wurde das Kühlbad entfernt, 12 h bei RT. gerührt, die Lsg. mit 10% wässr.  $NH_3$ -Lsg. ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet ( $K_2CO_3$ ) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert: 171 mg (73%) **9c**. Farbloses Öl. IR (Film): 3200 $m$  (br.), 1645 $m$ , 1600 $s$ , 1500 $s$ , 1320 $m$ , 1100 $m$ , 1045 $m$ , 750 $m$ , 695 $m$ .  $^1H$ -NMR: 7,25–7,2 (*m*, 2 arom. H); 6,85–6,75 (*t*-artig, 1 arom. H); 6,65–6,6 (*d*-artig, 2 arom. H); 4,33 (br. *s*,  $NH_2$ ); 3,11 (*s*, MeN); 3,09 (*t*,  $J = 6,9$ ,  $CH_2N$ ); 1,75–1,55 (*m*,  $MeCH_2$ ); 1,50 (*s*,  $Me_2C$ ); 0,88 (*t*,  $J = 7,4$ ,  $MeCH_2$ ).  $^{13}C$ -NMR: 165,3 (*s*, C=N); 146,0 (*s*, 1 arom. C); 129,0, 117,4, 111,9 (3 $d$ , 5 arom. CH); 57,2 (*s*,  $Me_2C$ ); 52,0 (*t*,  $CH_2N$ ); 36,9 (*q*, MeN); 29,3 (*q*,  $Me_2C$ ); 23,3 (*t*,  $MeCH_2$ ); 11,9 (*q*,  $MeCH_2$ ). CI-MS: 234 ( $[M + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $C_{14}H_{23}N_3$  (233,36): C 72,06, H 9,93, N 18,01; gef.: C 71,63, H 9,70, N 17,62.

3.4. 2-Amino-2,  $N^1$ -dimethyl- $N^1$ ,  $N^2$ -diphenylpropanimidamid (**9d**). In Analogie zu 3.3 wurden 220 mg 80% **1c** (1 mmol) in 5 ml  $CH_2Cl_2$  bei  $-70^\circ$  mit 1 ml 1M  $BF_3 \cdot Et_2O$  in  $CH_2Cl_2$  und 0,18 ml (2 mmol) Anilin, gelöst in 1 ml  $CH_2Cl_2$ , versetzt. Die Lsg. wurde 3 d bei RT. gerührt und aufgearbeitet: 175 mg (66%) **9d**. Farbloses Öl. IR (Film): 3200 $w$  (br.), 1725 $w$ , 1675 $w$ , 1625 $m$ , 1590 $s$ , 1500 $s$ , 1485 $m$ , 1330 $m$ , 1105 $m$ , 765 $m$ , 750 $m$ , 700 $m$ .  $^1H$ -NMR: 7,25–7,15 (*m*, 4 arom. H); 7,0–6,7 (*m*, 6 arom. H); 2,82 (*s*, MeN); 1,94 (br. *s*,  $NH_2$ ); 1,46 (*s*,  $Me_2C$ ).  $^{13}C$ -NMR: 168,8 (*s*, C=N); 148,6, 147,1 (2 $s$ , 2 arom. C); 128,9, 128,6, 123,6, 119,9, 116,3 (5 $d$ , 10 arom. CH); 57,9 (*s*,  $Me_2C$ ); 39,1 (*q*, MeN); 31,2 (*q*,  $Me_2C$ ). CI-MS: 268 ( $[M + 1]^+$ ).

3.5. 2-Amino- $N^2$ -benzyl-2,  $N^1$ -dimethyl- $N^1$ -phenylpropanimidamid (**9e**). In Analogie zu 3.3 wurden 220 mg 80% **1c** (1 mmol) in 6 ml  $CH_2Cl_2$  bei  $-80^\circ$  mit 1 ml 1M  $BF_3 \cdot Et_2O$  in  $CH_2Cl_2$  und 0,22 ml (2 mmol) Benzylamin, gelöst in 1 ml  $CH_2Cl_2$ , versetzt. Die Lsg. wurde 14 h bei RT. gerührt, nochmals mit 1 ml 1M  $BF_3 \cdot Et_2O$  in  $CH_2Cl_2$  versetzt und weitere 5 h gerührt und aufgearbeitet: 199 mg (71%) **9e**. Farbloses Öl. IR (Film): 3200 $w$  (br.), 1645 $m$ , 1600 $s$ , 1500 $s$ , 1450 $w$ , 1330 $m$ , 1100 $m$ , 1055 $m$ , 745 $m$ , 695 $m$ .  $^1H$ -NMR: 7,3–7,2 (*m*, 7 arom. H); 6,85–6,8 (*t*-artig, 1 arom. H); 6,65–6,6 (*d*-artig, 2 arom. H); 4,35 (*s*,  $PhCH_2$ ); 3,11 (*s*, MeN,  $NH_2$ ); 1,43 (*s*,  $Me_2C$ ).  $^{13}C$ -NMR: 166,6 (*s*, C=N); 146,0, 139,6 (2 $s$ , 2 arom. C); 129,4, 128,3, 127,5, 126,6, 118,3, 112,6 (6 $d$ , 10 arom. CH); 57,9 (*s*,  $Me_2C$ ); 54,2 (*t*,  $PhCH_2$ ); 37,2 (*q*, MeN); 29,4 (*q*,  $Me_2C$ ). CI-MS: 382 ( $[M + 1]^+$ ).

3.6.  $N$ -[1-[(Dimethylamino)(phenylimino)methyl]cyclohexyl]-4-nitrobenzamid (**10**). Zu einer Lsg. von 140 mg (1,5 mmol) Anilin und 200 mg 73% **1b** (1 mmol) in 5 ml  $CH_2Cl_2$  wurden 0,7 ml 2M  $BF_3 \cdot Et_2O$  in  $CH_2Cl_2$  getropft. Nach 3 d Rühren bei RT. wurden 5 ml 10% wässr.  $K_2CO_3$ -Lsg. zugegeben. Dann wurde 12 h gerührt, die org. Phase getrocknet ( $K_2CO_3$ ), mit 555 mg (3 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid versetzt und erneut 6 h gerührt. Die gelbe Lsg. wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert ( $CH_2Cl_2/MeOH$  20:1): 270 mg (63%) rohes **10**. Umkristallisation aus  $CH_2Cl_2/Hexan$  ergab 158 mg (40%) **10**. Tiefgelbe Kristalle. Schmp. 178°. IR: 3440 $w$ , 3000 $w$ , 2940 $m$ , 2860 $w$ , 1680 $m$ , 1605 $s$ , 1590 $s$ , 1530 $vs$ , 1510 $m$ , 1480 $s$ , 1350 $s$ , 700 $w$ .  $^1H$ -NMR: 8,3–8,25 (*m*, 2 arom. H); 7,95–7,9 (*m*, 2 arom. H); 7,25–7,15 (*t*-artig, 2 arom. H); 6,95–6,85 (*t*-artig, 1 arom. H); 6,8–6,75 (*d*-artig, 2 arom. H); 6,41 (*s*, NH); 2,61 (*s*,  $Me_2N$ ); 2,55–2,45, 2,15–2,05 (je 2 H,  $C_6H_{10}$ ); 1,8–1,4 (*m*, 6 H,  $C_6H_{10}$ ).  $^{13}C$ -NMR: 166,1, 164,7 (2 $s$ , C=O, C=N); 151,0, 149,4, 140,9 (3 $s$ , 3 arom. C); 128,7, 128,0, 123,8, 121,5, 121,0 (5 $d$ , 9 arom. CH); 62,1 (*s*, C(1) von  $C_6H_{10}$ ); 42,5 (*q*,  $Me_2N$ ); 34,7, 25,1, 22,3 (3 $t$ , 5  $CH_2$ ). CI-MS: 395 ( $[M + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $C_{22}H_{26}N_4O_3$  (394,48): C 66,99, H 6,64, N 14,20; gef.: C 66,98, H 6,60, N 14,48.

3.7. 3-Phenyl-4-(phenylimino)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-thion (**12**). Analog zu 3.6 wurden 140 mg (1,5 mmol) Anilin und 200 mg 73% **1b** (1 mmol) mit 1 ml 1M  $BF_3 \cdot Et_2O$  in  $CH_2Cl_2$  versetzt, 6 d bei RT. gerührt und mit 5 ml 10% wässr.  $K_2CO_3$ -Lsg. behandelt. Die org. Phase wurde getrocknet ( $K_2CO_3$ ), mit 0,18 ml (1,5 mmol) Phenyl-isothiocyanat versetzt und 4 d gerührt. Die Lsg. wurde eingedampft und der Rückstand chromatographiert ( $CH_2Cl_2/Hexan$  5:1). Umkristallisation aus  $CH_2Cl_2/Hexan$  ergab 266 mg (79%) **12**. Farblose Kristalle. Schmp. 178°. IR: 3440 $w$ , 3200 $w$  (br.), 2990 $w$ , 2940 $m$ , 2860 $w$ , 1700 $s$ , 1590 $m$ , 1500 $s$ , 1480 $s$ , 1460 $s$ , 1350 $m$ , 1290 $m$ , 1270 $m$ , 1060 $w$ , 690 $s$ .  $^1H$ -NMR (( $D_6$ )DMSO, 353 K): 10,25 (*s*, NH); 7,2–7,05 (*m*, 5 arom. H); 7,0–6,9 (*m*, 2 arom. H); 6,75–6,7 (*m*, 1 arom. H); 6,5–6,45 (*m*, 2 arom. H); 1,9–1,6 (*m*, 9 H,  $C_6H_{10}$ ); 1,2–1,05 (*m*, 1 H;  $C_6H_{10}$ ).  $^{13}C$ -NMR (( $D_6$ )DMSO, 353 K): 181,5 (*s*, C=S); 156,0 (*s*, C=N); 145,9, 135,8 (2 $s$ , 2 arom. C); 129,4, 127,6, 127,5, 127,2, 121,5, 120,0 (6 $d$ , 10 arom. CH); 64,7 (*s*, C(5)); 34,8, 24,3, 20,3 (3 $t$ , 5  $CH_2$ ).  $^{15}N$ -NMR (( $D_6$ )DMSO, 343 K):  $-136,2$  (*s*,

PhN=C);  $-216,9$  (s, N(3));  $-241,5$  (s, N(1)). CI-MS: 336 ( $[M + 1]^+$ ). Anal. ber. für  $C_{20}H_{21}N_3S$  (335,47): C 71,61, H 6,31, N 12,53, S 9,56; gef.: C 71,48, H 6,14, N 12,54, S 9,64.

4. Röntgen-Kristallstrukturbestimmung von **12** (s. Tab. 3 und Fig.)<sup>14</sup>). Intensitätsmessung und Verfeinerung. Die Intensitätsmessungen wurden auf einem Nicolet-R3-Diffraktometer mit  $MoK_{\alpha}$ -Strahlung (Graphit-Monochromator) durchgeführt. Die Intensitäten der Reflexe wurden Korrekturen für Lorentz- und Polarisationsfaktoren, aber nicht für Absorptionen, unterzogen. Die Struktur-Aufklärung mit direkten Methoden erfolgte mit dem Programmsystem SHELXS86 [14]. Sie lieferte die Lage aller schweren Atome, die mit anisotropen Temp.-Faktoren verfeinert wurden. Alle H-Atome konnten durch Differenzelektronendichte-Berechnungen lokalisiert werden; ihre Positionen wurden mit individuellen isotropen Temp.-Faktoren verfeinert. Zur Verfeinerung gegen  $F$  wurden 'full-matrix least-squares'-Verfahren verwendet. Die kristallographischen Daten sind in Tab. 3, die Molekülstruktur in der Figur wiedergegeben. Die neutralen Streufaktoren für die schweren Atome wurden aus [15a] entnommen, diejenigen für H-Atome aus [16]. In  $F_c$  wurden anomale Dispersionseffekte berücksichtigt [17]; die Werte für  $A_f'$  und  $A_f''$  stammen aus [15b]. Alle Berechnungen wurden unter Benützung des TEXSAN-'software'-Pakets [18] durchgeführt.

Tab. 3. Kristallographische Daten für die Verbindung **12**

Kristallisiert aus	$CH_2Cl_2/Hexan$	Temp. [°C]	$-60$ (1)
Empirische Formel	$C_{20}H_{21}N_3S$	'Scan'-Typ	Wyckoff $\omega$
Formelgewicht	335,47	Linearer Absorptionskoeffizient $\mu$ ( $MoK_{\alpha}$ ) [ $mm^{-1}$ ]	0,180
Kristallfarbe	farblos	$2\theta_{max}$ [°]	55
Kristallform	Prismen	Zahl der gemessenen Reflexe	5152
Kristallgrösse [mm]	$0,18 \times 0,38 \times 0,48$	Zahl der symmetrieunabhängigen Reflexe	4062
Kristallsystem	monoclin	Zahl der verwendeten Reflexe ( $I > 3\sigma(I)$ )	2829
Raumgruppe	$C2/c$	Zahl der Variablen	301
Z	8	$R$	0,0357
Ber. Dichte [ $gcm^{-3}$ ]	1,259	$R_w^a$	0,0402
Gitterparameter		'Goodness of fit'	1,569
Zahl der zentrierten Reflexe	25	Final $A_{max}/\sigma$	0,0009
Bereich [°]	$32 < 2\theta < 34$	$\Delta\rho$ (max, min) [ $e \text{ \AA}^{-3}$ ]	0,23, $-0,20$
$a$ [Å]	16,071 (2)		
$b$ [Å]	11,565 (1)		
$c$ [Å]	19,695 (2)		
$\beta$ [°]	104,825 (9)		
$V$ [Å <sup>3</sup> ]	3538,6 (7)		

<sup>a</sup>) Minimisierte Funktion  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ ,  $1/w = \sigma^2(F_o) + (0,015F_o)^2$ .

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271.
- [2] F. Arnhold, S. Chaloupka, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 899.
- [3] M. Hugener, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1490.
- [4] S. Ametamey, R. Hollenstein, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 521.
- [5] U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, K.-O. Westphalen, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 696.
- [6] U. Schöllkopf, H.-J. Neubauer, *Synthesis* **1982**, 861.
- [7] S. Chaloupka, H. Heimgartner, unveröffentlicht; vgl. H. Heimgartner, Habilitationsschrift, Universität Zürich, 1979.
- [8] C. K. Johnson, 'ORTEP II'. Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1976.

<sup>14</sup>) Atomkoordinaten, Bindungslängen und -winkel sind beim Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, England, deponiert und können dort angefordert werden.

- [9] L. Ruzicka, W. Brugger, M. Pfeiffer, H. Schinz, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 499; vgl. z. B. auch J. March, 'Advanced Organic Chemistry', 3rd edn., J. Wiley & Sons, New York, 1985, S. 185; A. Streitwieser, Jr., C. H. Heathcock, 'Introduction to Organic Chemistry', 3rd edn., Macmillan Publ. Comp., New York, 1989, S. 182.
- [10] M. Hesse, 'Ring Enlargement in Organic Chemistry', VCH Weinheim, 1991, S. 142; E. Stephanou, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1932; A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hesse, H. Schmid, *ibid.* **1978**, *61*, 1039.
- [11] B. Grossmann, Diplomarbeit, Universität Zürich, 1990.
- [12] P. Hoet, Dissertation, Université Catholique de Louvain, 1975.
- [13] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153; K. Dietliker, H. Heimgartner, *ibid.* **1983**, *70*, 262.
- [14] G. M. Sheldrick, 'SHELXS86', *Acta Crystallogr., Sect. A* **1990**, *46*, 467.
- [15] a) D. T. Cromer, J. T. Waber, in 'International Tables for X-Ray Crystallography', Eds. J. A. Ibers und W. C. Hamilton, Kynoch Press, Birmingham, 1974, Vol. IV, Table 2.2A, S. 71; b) D. T. Cromer, J. A. Ibers, *ibid.*, Table 2.3.1, S. 149.
- [16] R. F. Stewart, E. R. Davidson, W. T. Simpson, *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 3175.
- [17] J. A. Ibers, W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 781.
- [18] 'TEXSAN, TEXRAY Single Crystal Structure Analysis Package, Version 5.0', Molecular Structure Corp., The Woodlands, Texas, 1989.