

Bildung eines Azacyclols durch transannulare Ringkontraktion***

Marlise Schläpfer-Dähler, Roland Prewo, Jost H. Bieri, Gabriel Germain** und Heinz Heimgartner*

Abstract: Reaction of 3-dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirine (**1**) with phthalimide (**8**) in polar solvents yields the (1:1)-adduct 2-dimethylamino-9b-hydroxy-3,3-dimethyl-5,9b-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-one (**10**). The structure of this azacyclol has been established by X-ray crystallography. A reaction mechanism via ring expansion to an eight-membered heterocycle followed by transannular ring contraction explains the formation of **10**.

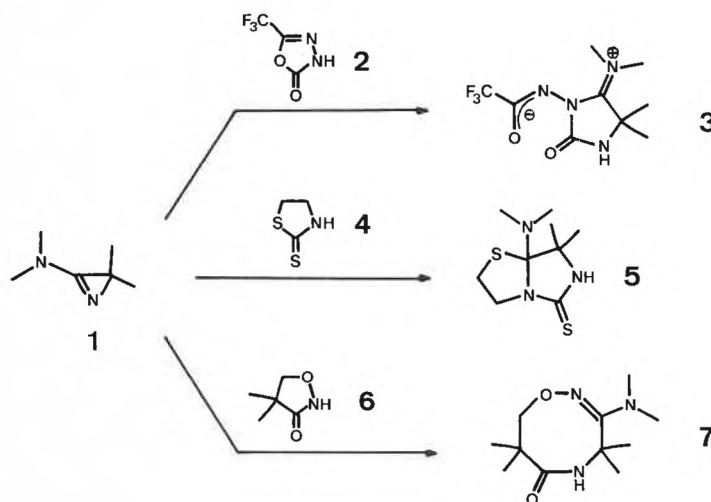
3-Amino-2H-azirine reagieren mit zahlreichen NH-aciden Heterocyclen zu (1:1)-Addukten verschiedenster Struktur^[1]. So führt z. B. die Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1**) mit 5-Trifluormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (**2**) zum zwitterionischen Addukt **3**^[2], mit 1,3-Thiazolidin-2-thion (**4**) zum Heterobicyclus **5**^[3] und mit 4,4-Dimethyl-3-isoxazolidinon (**6**) zum achtegliedrigen Heterocyclus **7**^[4] (Schema 1).

In analoger Weise wie mit **6** setzt sich **1** auch mit Malonimiden, Saccharin und 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxiden unter Ringerweiterung zu sieben-^[5], acht-^[6] bzw. neungliedrigen^[7] Heterocyclen um, deren Strukturen mittels Röntgen-Kristallstrukturanalysen bestimmt worden sind. Dabei wird die aus dem Azirin stammende Struktureinheit N-C(CH₃)₂-C-N(CH₃)₂ jeweils in die Bindung NH-CO des NH-aciden Heterocyclus eingeschoben.

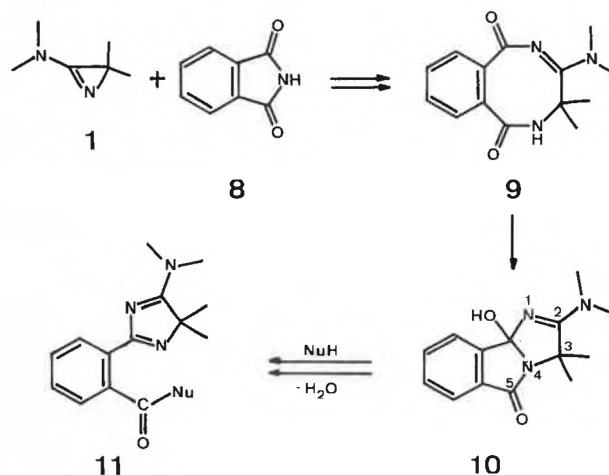
Wie schon berichtet^[6], bildet sich aus **1** und Phthalimid (**8**) ebenfalls ein (1:1)-Addukt, dem aufgrund der spektralen Daten und in Analogie zur Reaktion mit Saccharin die Struktur des «4-Dimethylamino-3,3-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydro-2,5-benzodiazocin-1,6-dions» (**9**) zugeschrieben wurde^[6] (Schema 2). Die Behandlung des Addukts mit Wasser, Alkoholen oder Aminen führt zu 2-(4H-Imidazol-2-

yl)benzoesäure-Derivaten vom Typ **11**. Als Reaktionsmechanismus für die Bildung von **11** postulierten wir unter anderem eine transannulare Ringverengung zu **10**, gefolgt von nucleophilem Angriff an der Carbonylgruppe und Ringöffnung.

Schema 1



Schema 2



Das rohe (1:1)-Addukt aus der Umsetzung von **1** und **8** in Acetonitril oder Trichlormethan konnte nicht in reiner Form isoliert werden; die spektralen Daten des Rohprodukts lieferten Hinweise auf die Struktur **9**. Die anschließende Umkristallisation aus Dimethylformamid ergab stabile, farblose Kristalle, *m.p.* 165–166 °C, die im IR-Spektrum (KBr) breite Banden bei 3330 (sh) und 3250 cm⁻¹, Carbonylbanden bei 1680 und 1668, sowie eine intensive Bande bei 1600 cm⁻¹ aufwiesen (dasselbe Produkt wurde bei der Umsetzung von **1** und **8** in Dimethylformamid direkt erhalten). Besonders charakteristisch war das ¹³C-NMR-Spektrum, das neben den Signalen für Aromat-C-Atome und Methylgruppen auch Absorptionen bei δ = 171.3, 167.7 (C=O, Amidin), 109.0 und 63.9 zeigte. Das Signal bei δ = 63.9 lässt sich C-3, dasjenige bei δ = 109.0 (typisch für C-Atome von Azacyclolen^[8], vgl. z. B. ^[9]) C-9b in Verbindung **10** zuordnen, deren Struktur durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse bewiesen wurde.

Kristalldaten von **10**: orthorhombisch, Raumgruppe Pbca; *a* = 12.437(1), *b* = 14.910(2), *c* = 14.662(2) Å, *V* = 2718.9 Å³; *Z* = 8^[10]. Die Intensitäten von 2391 unabhängigen Reflexen wurden mit einem Nicolet-R3-Vierkreisdiffraktometer mit MoK_α-Strahlung (Graphitmonochromator) im «ω-Scan» bestimmt (2θ_{max} = 50°).

* Korrespondenz: Prof. Dr. H. Heimgartner
Organisch-chemisches Institut
Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

**Unité de Chimie Physique Moléculaire et Cristallographie, Université Catholique de Louvain, Bâtiment Lavoisier, B-1348 Louvain-la-Neuve.

***Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, unterstützt.

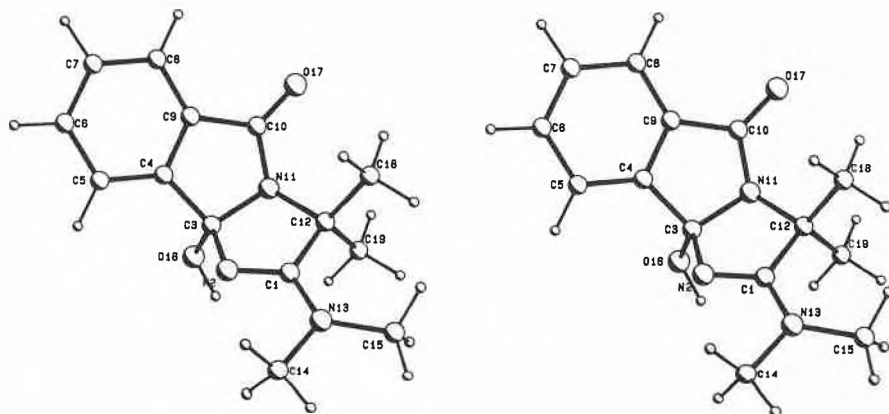


Fig. 1. Stereoprojektion von **10** (gezeichnet mit PLUTO^[14]).

Von den gemessenen Reflexen wurden 1578 mit $I > 2.5\sigma(I)$ als beobachtet angenommen. Die Intensitäten wurden den üblichen Korrekturen unterworfen; auf eine Absorptionskorrektur wurde verzichtet. Die Strukturauflösung erfolgte mit direkten Methoden (MULTAN 80^[11]), die «kleinste-Quadrate-Verfeinerung» mit dem Programmsystem SHELX^[12]. Die schweren Atome wurden anisotrop verfeinert, während die H-Atome mit einem verfeinerten, gemeinsamen, isotropen Temperaturfaktor in berechneten Positionen (Bonding model), ausgenommen das Hydroxy-H(16), dessen Ortskoordinaten frei verfeinert wurden; $R = 0.046$, $w = k/[\sigma^2(F) + 0.00055 F^2]$ ^[13].

Eine Stereoprojektion des Azacyclopentans **10** mit der für die Strukturbestimmung verwendeten Numerierung der Atome ist in Fig. 1 wiedergegeben. Der Isoindolteil des Moleküls [C(3), C(4)–C(9), C(10), N(11)] ist nahezu planar, O(17) der Carbonylgruppe liegt ebenfalls in dieser Ebene. Der Imidazolring [C(1), N(2), C(3), N(11), C(12)] hat eine verzerrte Envelope-Konformation (Torsionswinkel: C(3)–N(2)–C(1)–C(12) 9.1; C(1)–C(12)–N(11)–C(3) –13.1; C(1)–N(2)–C(3)–N(11) –16.9; N(2)–C(3)–N(11)–C(12) 19.2; N(2)–C(1)–C(12)–N(11) 2.8°). Die beiden besten Ebenen durch die fünfgliedrigen Ringe C(1), N(2), C(3), N(11), C(12) und C(3), C(4), C(9), C(10), N(11) sind um 43.7° gegeneinander geneigt. Die planare Dimethylamino-Gruppe (Winkelsumme 360.0°) ist fast coplanar mit der C(1),N(2)-Doppelbindung (Torsionswinkel N(2)–C(1)–N(13)–C(14)

0.0°; C(12)–C(1)–N(13)–C(15) –3.4°). Die ausgeprägte Konjugation zwischen N(13) und C(1)=N(2) ist auch aus den Bindungslängen ersichtlich: Die C(1),N(13)-Einfachbindung ist kurz (1.344 Å), die C(1),N(2)-Doppelbindung relativ lang (1.295 Å). Die C(3),N(11)-Bindung (1.487 Å) ist geringfügig länger als gewöhnliche Kohlenstoff-Stickstoff-Einfachbindungen, während die C(3),O(16)-Bindung der Hydroxygruppe mit 1.404 Å etwas verkürzt ist. Dieser letztere Befund kann damit erklärt werden, dass es sich bei **10** im Sinne von Bürgi et al.^[15] um eine frühe Stufe auf dem Wege zu **9** handelt. Der Torsionswinkel N(11)–C(3)–O(16)–H(16) von 83° erlaubt auch, die Änderung der Bindungslängen mit dem anomeren Effekt zu erklären.

Die ersten isolierten Cyclole, d. h. bicyclische Verbindungen mit einer OH-Gruppe an dem beiden Ringen gemeinsamen, mit zwei weiteren Heteroatomen substituierten, tetraedrischen C-Atom, waren Naturstoffe. Die bekanntesten Beispiele sind wohl in der Reihe der Mutterkornalkaloide zu finden (siehe z. B.^[16]). Von den relativ wenigen übrigen Beispielen sei Rhetsinin^[17] erwähnt, das eine Azacyclopent-Struktur besitzt.

In neuerer Zeit sind einige stabile Cyclole synthetisiert und ihre Strukturen z. T. mittels Röntgen-Kristallstrukturanalyse bestimmt worden (siehe z. B.^[8, 18–21]). Spezielles Interesse kommt peptidischen Azacyclopentolen zu, da sie als Zwischenprodukte bei Cyclisierungen von Peptiden auftreten^[9, 19, 21].

Eingegangen am 12. November 1987 [FC 123]

- [1] H. Heimgartner, *Isr. J. Chem.* 21 (1981) 151.
- [2] R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Chimia* 39 (1985) 354.
- [3] S. M. Ametamey, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, J. P. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 2013.
- [4] B. Hostettler, J. P. Obrecht, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 298.
- [5] B. Scholl, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 3050.
- [6] S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2476.
- [7] M. Schläpfer-Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Heterocycles* 22 (1984) 1667.
- [8] M. Dähler, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 1456.
- [9] G. Lucente, F. Pinnen, G. Zanotti, S. Cerrini, W. Fedeli, E. Gavuzzo, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3671.
- [10] Zur Bestimmung der Gitterparameter wurden 63 automatisch zentrierte Reflexe mit $36^\circ < |\theta| < 40^\circ$ verwendet.
- [11] P. Main, S. J. Fiske, S. E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J.-P. Declercq, M. M. Woolfson: MULTAN 80, Universitäten York, England, und Louvain-la-Neuve, Belgien.
- [12] G. M. Sheldrick: SHELX 76, University of Cambridge, England.
- [13] Die kristallographischen Daten wurden dem Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW, England, eingereicht.
- [14] W. D. S. Motherwell, W. Clegg: PLUTO 78, University of Cambridge, England.
- [15] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *Acta Crystallogr. B* 30 (1974) 1517.
- [16] H. G. Floss, *Tetrahedron* 32 (1976) 837; J. Rutschmann, P. A. Stadler, in B. Berde, H. O. Schild (Ed.): *Ergot Alkaloids and Related Compounds*, Springer, Berlin (1978), p. 29.
- [17] A. Chatterjee, S. Bose, C. Gosh, *Tetrahedron* 7 (1959) 257; siehe auch M. M. Shemyakin, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, V. I. Shchelokov, Z. E. Agadzhanian, *Tetrahedron* 21 (1963) 3537.
- [18] A. B. Tomchin, *J. Org. Chem. USSR* 17 (1980) 504.
- [19] F. Pinnen, G. Zanotti, G. Lucente, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5201; G. Zanotti, F. Pinnen, G. Lucente, *ibid.* 26 (1985) 5481; G. Lucente, F. Pinnen, A. Romeo, G. Zanotti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1983) 1127.
- [20] G. Zanotti, F. Pinnen, G. Lucente, S. Cerrini, W. Fedeli, F. Mazza, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1984) 1153.
- [21] M. Rothe, M. Föhnle, 7th American Peptide Symposium, University of Wisconsin, Madison (1981); 29th IUPAC Congress, Köln (1983); M. Rothe, M. Föhnle, S. Wermuth, *Proc. 18th Eur. Peptide Symp.* (1984) 573; K.-L. Roser, M. Rothe, 11th Int. Congress on Heterocyclic Chemistry, Heidelberg (1987).