

Einführung von Aminogruppen in Nachbarstellung zu Trifluormethylgruppen in Heterocyclen; Synthese von 5-Amino-4-trifluormethylthiazolen

Klaus Burger,* Eva Höß, Klaus Geith

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching bei München, Federal Republic of Germany

Introduction of Amino Groups Adjacent to Trifluoromethyl Groups in Heterocyclic Compounds; Synthesis of 5-Amino-4-trifluoromethylthiazoles

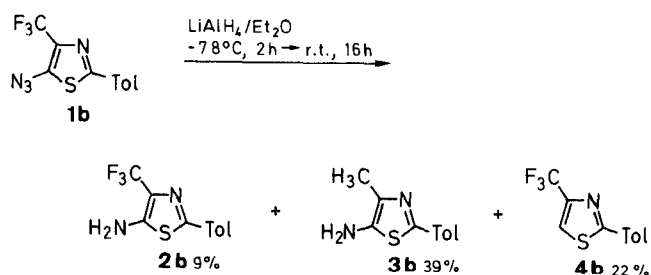
On reaction of 5-fluoro-4-trifluoromethylthiazoles **5** with primary aromatic and heteroaromatic amines, in the presence of 4-dimethylaminopyridine, a transamination process occurs to yield 5-amino-4-trifluoromethylthiazoles **2**. Likewise, compounds **2** are formed in excellent yields on reaction of 5-azido-4-trifluoromethylthiazoles **1** with certain enamines.

Die Entwicklung neuer Synthesen für trifluormethylsubstituierte Heterocyclen ist, wegen der zum Teil überraschenden biologischen Aktivität¹⁻³, ein aktuelles Ziel präparativer organischer Fluorchemie⁴. Zur Erzielung eines optimalen Wirkungsspektrums spielt die zusätzliche leichte Funktionalisierbarkeit der trifluormethylsubstituierten Heterocyclen eine entscheidende Rolle. Die von uns beschriebenen 5-Fluor-4-trifluormethyl-1,3-azole⁵ stellen, aufgrund der nucleophilen Substituierbarkeit des an C-5 gebundenen Fluoratoms⁶, vielseitig einsetzbare Ausgangssubstanzen für Wirkstoffsynthesen dar⁷⁻¹⁰.



Wir beschreiben nun Synthesemöglichkeiten für 5-Amino-4-trifluormethylthiazole, bei denen die Einführung von wirkstoffunterstützenden Funktionen in die Ringposition 5 nun mit Hilfe von elektrophilen Reagenzien bewerkstelligt werden kann.

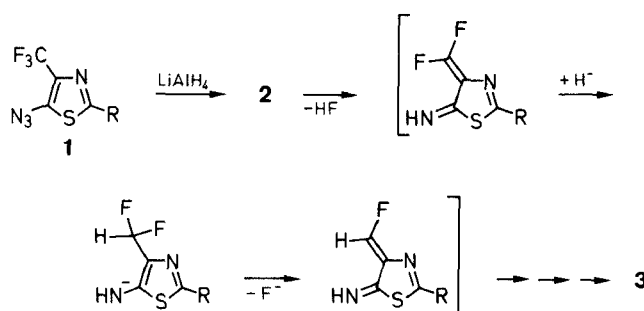
Obwohl das an C-5 gebundene Fluoratom in 5-Fluor-4-trifluormethyl-1,3-azolen sehr leicht gegen Nucleophile ausgetauscht werden kann, gelang bislang weder die direkte alkalische noch die saure Hydrolyse von 5-Fluor-4-trifluormethyloxazolen zu 3,3,3-Trifluoralanin mit guten Ausbeuten^{11,12}. Ebenso waren Versuche zur direkten Einführung einer Aminofunktion durch Umsetzung der 5-Fluor-4-trifluormethyl-1,3-azole mit Ammoniak oder Natriumamid erfolglos^{11,13}. Die Ursache hierfür dürfte in der stark ausgeprägten Tendenz von Partialstrukturen des Typs $CF_3-C(R^1)=N-NH(R^2)$ ¹⁴ und $CF_3-C(R^1)=C(R^2)-NH(R^3)$ ^{11,13,15,16} zu 1,4 HF-Eliminierungen liegen. Deshalb war es nicht überraschend, daß die



Tol = C₆H₄CH₃-4

Reduktion der Azide **1b**¹⁷ mit Lithiumaluminiumhydrid nicht das 5-Amino-4-trifluormethylthiazol **2b** sondern das 5-Amino-4-methylthiazol **3b** als Hauptprodukt liefert.

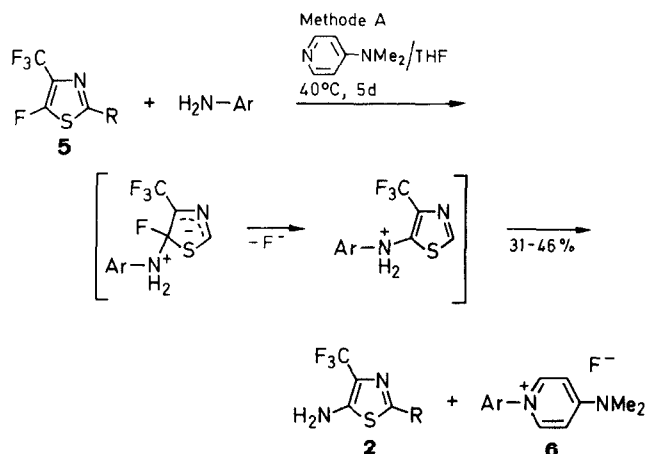
Wir erklären den leicht verlaufenden kompletten Fluor/Wasserstoff-Austausch mit Sequenzen von 1,4 HF-Eliminierungen und Hydridadditionen an die intermediär gebildeten hochreaktiven Michael-Systeme (Schema A).



Schema A

Im Einklang mit dem vorgeschlagenen Mechanismus steht der nahezu quantitativ verlaufende Fluor/Wasserstoff-Austausch bei der Behandlung von **2b** mit Lithiumaluminiumhydrid. Deshalb suchten wir nach Alternativen für die Aminierung von 4-trifluormethyl-substituierten 1,3-Azolen.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von 5-Fluor-4-trifluormethyl-1,3-azolen gegenüber primären Aminen fanden wir nun, daß bei der Umsetzung von **5** mit primären aromatischen und heteroaromatischen Aminen¹⁸, in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, überraschenderweise eine Übertragung von einer Amino-Gruppe stattfindet¹³. Beim gegenwärtigen Stand der Untersuchungen sehen wir eine mechanistische Analogie zwischen dem Aminaustausch bei Mannich-Basen^{19,20} und der von uns gefundenen Übertragung (Schema B).



Schema B

Tabelle. 5-Amino-4-trifluormethylthiazole 2

Pro- dukt	R	Ausbeute A ^a	Ausbeute (%) B ^b	mp (°C)	Summenformel (Mol.-Masse) ^c	IR ^d ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR ^e δ, J (Hz)	¹⁹ F-NMR ^f δ	¹³ C-NMR ^g δ, J (Hz)	MS ⁱ m/z
2a	Ph	31	–	115	C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ S (244.2)	1411, 1540, 1623, 3165, 3290, 3465	4.51 (s, br, NH ₂), 7.35– 7.42 (m, 3H _{arom}), 7.71– 7.78 (m, 2H _{arom})	18.5 (s)	122.1 (q, J = 35, C-4), 122.6 (q, J = 269, CF ₃), 125.8, 128.8, 129.7, 132.9 (C _{arom}), 149.2 (q, J = 5, C-5), 153.1 (C-2)	244 (M ⁺), 224 (M – HF), 191 (M – HS), 141 (M – C ₇ H ₅ N), 121 (C ₇ H ₅ S)
2b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	46	94	135 (Zers.)	C ₁₁ H ₉ F ₃ N ₂ S (258.3)	1411, 1488, 1551, 1630, 3230, 3350, 3490	2.39 (s, CH ₃), 4.48 (br s, NH ₂), 7.22 (m, 2H _{arom}), 7.68 (m, 2H _{arom})	18.4 (s)	21.3 (CH ₃), 121.9 (q, J = 36, C-4), 122.6 (q, J = 269, CF ₃), 125.7, 129.5, 130.2, 140.0 (C _{arom}), 148.6 (q, J = 2, C-5), 153.5 (C-2)	238 (M – HF), 141 (C ₃ H ₂ F ₃ NS), 118 (C ₈ H ₈ N), 91 (C ₇ H ₇)
2c	4-ClC ₆ H ₄	–	92	112	C ₁₀ H ₆ ClF ₃ N ₂ S (278.7)	1420, 1485, 1555, 1625, 3350, 3500	4.50 (br s, NH ₂), 7.30 (m, 2H _{arom}), 7.63 (m, 2H _{arom})	18.3 (s)	122.1 (q, J = 36, C-4), 122.5 (q, J = 269, CF ₃), 127.0, 129.1, 131.4, 135.6 (C _{arom}), 149.4 ^h (C-5), 151.6 (C-2)	280/278 (M ⁺), 260/258 (M – HF), 157/155 (C ₇ H ₄ ClS), 141 (M – C ₇ H ₄ CIN), 140/138 (C ₇ H ₄ CIN), 113/111 (C ₆ H ₄ Cl)
2d	2-Furyl	–	89	133	C ₈ H ₅ F ₃ N ₂ OS (234.2)	1425, 1520, 1550, 1630, 3210, 3310, 3480	4.55 (br s, NH ₂), 6.50 (dd, J = 1.7, J = 3.4, 1H), 6.90 (d, J = 3.4, 1H), 7.45 (dd, J = 0.8, J = 1.7, 1H)	18.0 (s)	108.4, 112.2 (C _{Furyl}), 122.0 (q, J = 36, C-4), 122.5 (q, J = 270, CF ₃), 143.3 (C _{Furyl}), 143.7 (C-2), 147.9 (C _{Furyl}), 148.7 (q, J = 1, C-5)	234 (M ⁺), 214 (M – HF), 141 (M – C ₅ H ₃ NO), 121 (214-C ₅ H ₃ NO), 111 (C ₅ H ₃ OS), 94 (C ₅ H ₄ NO)
2e	2-Thienyl	–	90	128	C ₈ H ₄ F ₃ N ₂ S ₂ (250.2)	1440, 1490, 1550, 1630, 3220, 3340, 3500	4.53 (br s, NH ₂), 7.01 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 1H)	17.6 (s)	121.4 (q, J = 36, C-4), 122.4 (q, J = 270, CF ₃), 125.9, 127.3, 127.6, 136.4 (C _{Thienyl}), 147.2 (C-2), 148.6 (q, J = 2, C-5)	250 (M ⁺), 230 (M – HF), 141 (C ₅ H ₃ NS ₂), 110 (C ₅ H ₄ NS)

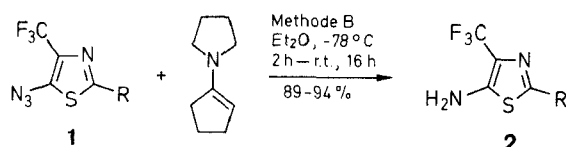
^a Darstellung via Transaminierung.^b Darstellung via [3 + 2]-Cycloaddition.^c Zufriedenstellende Microanalysen erhalten: C ± 0.40, H ± 0.30, N ± 0.35.^d In KBr mit einem Perkin-Elmer-Gerät 157G bzw. 257 aufgenommen.^e In CDCl₃, TMS als interner Standard, mit einem Bruker-Gerät AM 360 (360 MHz)

aufgenommen.

^f In CDCl₃, Trifluoressigsäure als externer Standard, mit einem Jeol-Gerät FX 90 (84.3 MHz) aufgenommen.^g In CDCl₃, TMS als interner Standard, mit einem Bruker-Gerät AM 360 (90 MHz) aufgenommen.^h Kopplungskonstante kleiner als die Auflösung des Geräts.ⁱ Aufgenommen mit einem Varian MAT CH 5-Spektrometer, Ionisationsenergie 70 eV.

Das quartärnierte 4-Dimethylaminopyridin **6** wurde im Falle von R = OMe isoliert und zweifelsfrei charakterisiert¹³. Unabhängig vom eingesetzten primären aromatischen oder heteroaromatischen Amin entsteht jeweils das 5-Dimethylamino-4-trifluormethylthiazol als Nebenprodukt. Die besten Ausbeuten wurden bisher beim Einsatz von 2-Aminopyridin erhalten. Bei größeren Ansätzen erweist sich jedoch bei diesem Verfahren zuweilen die Reinigung der 5-Amino-4-trifluormethylthiazole als problematisch. Deshalb suchten wir nach einer Synthesemöglichkeit, die diese Trennprobleme nicht aufweist.

Enamine sind gegenüber Aziden, speziell wenn diese Akzeptorsubstituenten tragen, hochreaktive 1,3-dipolophile Reaktionspartner²¹. [3 + 2]-Cycloadditionen dieses Typs sind eingehend untersucht²². Erfüllt das Enamin gewisse strukturelle Voraussetzungen, so gelingt – über die Stufe des [3 + 2]-Cycloaddukts – eine Reduktion des eingesetzten Azids zum Amin²³. Die Reaktion konnte mit sehr gutem Erfolg auf die 5-Azido-4-trifluormethylthiazole **1**¹⁷ übertragen werden. Die besten Ausbeuten wurden bisher beim Einsatz von 1-Pyrrolidinocyclopent-1-en erzielt.



Wir sehen für die überraschend leicht verlaufende Reaktion mechanistische Alternativen, die gegenwärtig geprüft werden¹⁶.

Wegen mangelnder Stabilität konnte das Verfahren bisher nicht auf 5-Azido-4-trifluormethyloxazole übertragen werden.

Über einige präparative Aspekte der nun gut zugänglichen 5-Amino-4-trifluormethylthiazole **2** berichten wir nachstehend.

Mps: Schmelzpunktapparatur nach Tottoli (Fa. Büchi) uncorr. – Säulenchromatographie an Kieselgel (Fa. Merck: Korngröße 0.063–0.2 mm).

Reduktion von 5-Azido-2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol (**1b**) mit LiAlH₄:

Das Azid **1b**¹⁷ (2.84 g, 10 mmol) wird in wasserfreiem Ether (25 mL) gelöst und bei –50°C unter Rühren zu einer Suspension von LiAlH₄ (0.74 g, 20 mmol) in abs. Ether (25 mL) getropft. Anschließend erwärmt man das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur und läßt noch weitere 16 h rühren. Nicht umgesetztes LiAlH₄ hydrolysiert man vorsichtig durch Zusatz von Einwasser (20 mL), filtriert das ausgefallene Aluminiumhydroxid ab und extrahiert die organische Phase zweimal mit Wasser. Nach dem Trocknen der Etherphase (MgSO₄) destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und trennt das anfallende Produktgemisch säulenchromatographisch (Eluent: CHCl₃). **3b** Ausbeute: 0.40 g (39%); mp: 113°C (Daten siehe unten).

Als Nebenprodukte werden **2b** (Ausbeute: 0.23 g (9%); Daten siehe Tabelle) und **4b** (Ausbeute: 0.54 g (22%); Daten siehe Lit.⁸) isoliert.

5-Amino-4-methyl-2-(4-methylphenyl)-thiazol (**3b**):

Zu einer Suspension von LiAlH₄ (0.37 g, 10 mmol) in Ether (10 mL) tropft man unter Rühren bei –50°C eine Lösung von 5-Amino-2-(4-methylphenyl)-4-trifluor-methylthiazol (**2b**; 1.29 g, 5 mmol) in Ether (10 mL). Das Reaktionsgemisch wird noch 2 h bei

–50°C gehalten, anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 h gerührt. Nicht umgesetztes LiAlH₄ hydrolysiert man vorsichtig durch Zusatz von Eiswasser (20 mL), filtriert von ausgefallenem Aluminiumhydroxid ab und extrahiert die organische Phase zweimal mit Wasser. Nach dem Trocknen der Etherphase (MgSO₄) destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt den verbleibenden Rückstand säulenchromatographisch (Eluent: CHCl₃). Ausbeute: 0.95 g (93%); mp: 113°C.

C₁₁H₁₂N₂S ber. C 64.68 H 5.92 N 13.71
(204.3) gef. 64.47 5.40 13.80

IR (KBr): ν = 3440, 3260, 3170, 2940, 1620, 1565, 1535, 1465 cm⁻¹.

¹H-NMR (Aceton-d₆): δ = 2.32 (s, CH₃), 2.38 (s, CH₃), 7.25 (m, 2 H_{arom}), 7.82 (m, 2 H_{arom}); NH tauscht unter den Aufnahmebedingungen aus.

¹³C-NMR (Aceton-d₆): δ = 14.9 (CH₃), 21.3 (CH₃), 126.4, 130.4, 132.4, 140.5 (C_{arom}), 140.3, 144.7 (C-4 und C-5 Thiazol), 161.5 (C-2 Thiazol).

5-Amino-4-trifluormethylthiazole **2** via Transaminierung (Methode A); allgemeine Arbeitsvorschrift mit 4-Methoxyanilin:

Eine Lösung von 5-Fluorthiazol **5**⁵ (10 mmol) in wasserfreiem THF (25 mL) wird mit 4-Methoxyanilin¹⁸ (2.46 g, 20 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (1.22 g, 10 mmol) versetzt und mehrere Tage bei 40°C gerührt. Optimale Ausbeuten an **2** werden nur durch eine regelmäßige ¹⁹F-NMR-Kontrolle erzielt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand solange mit CHCl₃ gewaschen, bis **6** als farbloser Feststoff zurückbleibt, der aus Aceton umkristallisiert wird. Die CHCl₃-Extrakte werden mit Wasser (3 ×) gewaschen, getrocknet (NaSO₄) und eingengt. Die Reinigung des dunkel-rotbraunen Rohprodukts **2** erfolgt durch Säulenchromatographie (Eluent: CHCl₃/Hexan 3:2). Daten der Verbindungen **2** siehe Tabelle.

N-(4-Methoxyphenyl)-4-dimethylaminopyridiniumfluorid (**6**); mp 110°C.

IR (KBr): ν = 3660–3140, 1652, 1576, 1520 cm⁻¹.

¹H-NMR (D₂O/DSS): δ = 3.16 (s, 6 H, NCH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 6.85 (m, 2 H_{hetarom}), 6.97 (m, 2 H_{arom}), 7.30 (m, 2 H_{arom}), 8.00 (m, 2 H_{hetarom}).

5-Amino-4-trifluormethylthiazole **2** via [3 + 2]-Cycloaddition (Methode B); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von Azid **1** (10 mmol) in wasserfreiem Ether (25 mL) tropft man bei –78°C 1-Pyrrolidinocyclopent-1-en (1.37 g, 10 mmol) in Ether (25 mL). Nach zweistündigem Rühren bei –78°C bringt man den Reaktionsansatz auf Raumtemperatur und läßt noch weitere 6 h rühren. Nach beendeter Reaktion, (¹⁹F-NMR-Analyse) entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Eluent: CHCl₃). Daten der Verbindungen **2** siehe Tabelle.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen. Der Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main, sind wir für Chemikalien-Spenden zu Dank verpflichtet.

Received: 26 May 1989; revised: 7 August 1989

- (1) Filler, R., in: *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed.); Ellis Horwood LTD., Chichester, 1979, S. 123 ff. und dort zitierte Lit.
- (2) Filler, R.; Naqvi, S.M.; in: *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Filler, R., Kobayashi, Y. (eds.), Kodanska, Tokyo Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1982, S. 1 ff. und dort zitierte Lit.
- (3) Filler, R.; in: *Fluorine, The First Hundred Years (1886–1986)*, Banks, R.E., Sharp, D.W.A., Tatlow, J.C. (eds.), Elsevier Sequoia, Lausanne, 1986, S. 361 ff. und dort zitierte Lit.

- (4) Rhône Poulenc Conference: *Synthesis of Aromatic and Heterocyclic Compounds Substituted by a Limited Number of Fluorine Atoms or Short-Chain Fluorinated Groups*, Lyon, September 1986; Abstracts siehe: *L'actualité chimique*. Mai 1987.
- (5) Burger, K.; Geith, K.; Hübl, D. *Synthesis* **1988**, 189.
- (6) Burger, K.; Hübl, D.; Geith, K. *Synthesis* **1988**, 194.
- (7) Burger, K.; Geith, K.; Gaa, K. *Angew. Chem.* **1988**, 100, 860; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 848.
- (8) Burger, K.; Gaa, K.; Geith, K. *J. Fluorine Chem.* **1988**, 41, 429.
- (9) Burger, K.; Gaa, K.; Geith, K.; Schierlinger, C. *Synthesis*, **1989**, 850.
- (10) Hübl, D.; Ganzer, M.; Arndt, F.; Rees, R. *Ger. Offen.* 3 641 229 (1988); *C. A.* **1988**, 109, 124145.
- (11) Hübl, D. *Dissertation* Technische Universität, München 1985.
- (12) Burger, K.; Hübl, D.; Gertitschke, P. *J. Fluorine Chem.* **1985**, 27, 327.
- (13) Geith, K. *Dissertation* Technische Universität, München, **1988**.
- (14) Knunyants, I. L.; Bargamova, M. D. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1977**, 1912; *C. A.* **1977**, 87, 167938.
- (15) Huber, E. *Dissertation* Technische Universität, München, 1986.
- (16) Höß, E., *Dissertation* in Vorbereitung.
- (17) Burger, K.; Geith, K.; Höß, E. *Synthesis* **1990**, 352, voranste-hend.
- (18) z. B. Anilin, substituierte Aniline, 2-Aminopyridin, 3-Amino-1,2,4-triazin, 3-Amino-5-methylisoxazol, 2-Amino-5-chlor-benzoxazol und 2-Aminothiazol.
- (19) Craig, J. C.; Moyle, M.; Johnson, L. F. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 410.
- (20) Brewster, J. H.; Eliel, E. L. *Org. Reactions* **1953**, 7, 99.
- (21) Fusco, R.; Bianchetti, G.; Pocar, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**, 40, 849 und 933 sowie spätere Arbeiten dieser Reihe; Lit.-Zusammenfassung in Lit.²².
- (22) Lwowski, W., in: *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1, Padwa, A. (ed.), Wiley & Sons, New York 1984, S. 559 ff. und dort zitierte Lit.
- (23) Bianchetti, G.; Pocar, D.; Dalla Croce, P.; Stradi, R. *Gazz. Chim. Ital.* **1967**, 97, 304.