

Synthese von 5-Dialkylamino-1,2-oxazolen aus N,N-Dialkyl- β -amino- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Thioamiden¹

H. Auer, R. Weis, K. Schweiger* und M. Schubert-Zsilavec

Institut für Pharmazeutische Chemie, Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz, Österreich

Syntheses of 5-dialkylamino-1,2-oxazoles from N,N-dialkyl- β -amino- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated thioamides

Summary. 3-Amino-2,4-pentadienthioamides, which were obtained from 6-dialkylamino-2*H*-thiopyrane-4(3*H*)iminium halides by alkali hydrolysis, react with hydroxylamine hydrochloride in a [C–C–C] + [N–O]-addition to give selectively 5-amino-3-alkenyl-1,2-oxazoles. These oxazoles have been identified by ¹³C and ¹H NMR spectroscopic analysis. The configuration of these compounds was established on the basis of the coupling constants and 2D-NOESY-experiments. The position of the substituents has been determined by analysis of the fragmentation pattern.

Keywords. [C–C–C] + [N–O]-addition; 1,2-Oxazoles; ¹³C NMR data; fragmentation pattern; MS-data.

Einleitung

In Fortführung der Untersuchungen über die Reaktivität von 2*H*-Thiopyran-2-thionen **1** [1–4] wurde eine einfache Synthese für $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte β -Aminothioamide **4** [5] entwickelt, die aufgrund ihrer elektrophilen und nukleophilen Zentren geeignete Ausgangsverbindungen für die Synthese zahlreicher Heterocyclen wie z. B. Pyridinthione [6], Pyranone [7], Isoxazole **7**, 1,2-Thiazole [8], Thiophene u. a. m. darstellen. Isoxazole selbst werden als Herbizide [9] verwendet, weiters finden sie sich als Bausteine in Sulfonamiden (*Sulfamethoxazol*), zahlreichen halbsynthetischen Penicillinen (*Oxacillin*, *Cloxacillin*, *Dicloxacillin*, *Flucloxacillin*), Cephalosporinen (*Cefoxazol*), im anabolisch wirksamen Steroid *Danazol* [10, 11], im Monoaminoxidase-Hemmer *Isocarboxazid* und im Antiphlogistikum *Isoxicam*.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Synthese von 5-Dialkylamino-1,2-oxazolen **7** berichtet, die über die entsprechenden 3-Amino-2,4-pentadienthioamide **4** aus 2*H*-Thiopyran-2-thionen **1** zugänglich sind. Sie besteht in der Umsetzung von **4** mit Hydroxylaminhydrochlorid. Die Konstitution der hier untersuchten 1,2-Oxazole **7** wurde in erster Linie durch Analyse der Massenfragmentierungsmuster gesichert.

¹ Herrn Prof. Dr. Robert Ott zum 70. Geburtstag gewidmet

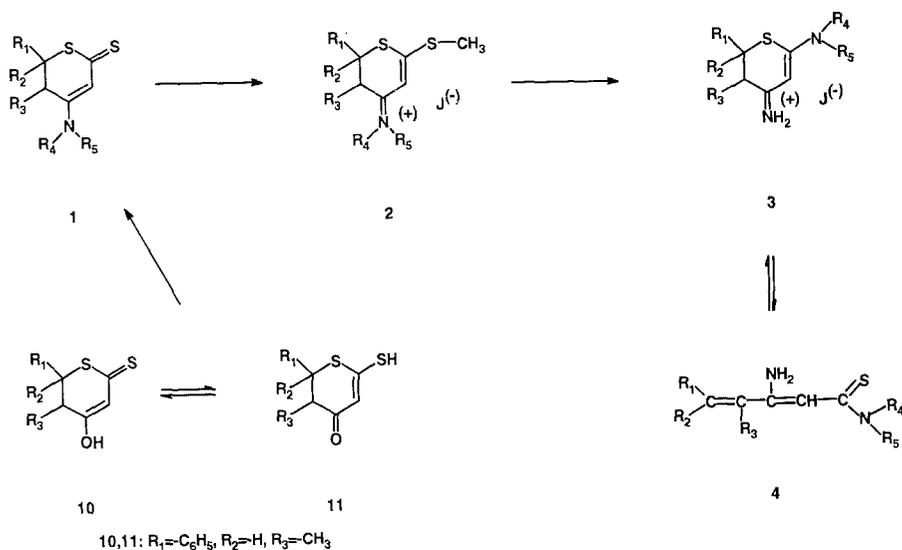
Ergebnisse und Diskussion

Synthesen

Erhitzt man die 5-substituierten N,N-Dialkyl-3-amino-2,4-pentadienthioamide **4a–d** mit Hydroxylaminhydrochlorid in ethanolischer Lösung, so werden als Endprodukte dieser regioselektiv verlaufenden Umsetzung ausschließlich die 5-Dialkylamino-3-alkenyl-1,2-oxazole **7a–d** in Ausbeuten von 36 bis 51% isoliert. Die Bildung der isomeren Produkte, der 3-Dialkylamino-5-alkenyl-1,2-oxazole **9a–d**, konnte nicht beobachtet werden.

Als Ausgangsprodukte der für die Darstellung der Isoxazole **7a–c** benötigten 3-Amino-2,4-pentadienthioamide **4a–c** dienen die entsprechenden 4-Dialkylamino-2*H*-thiopyran-2-thione **1a–c**. Diese werden nach S-Methylierung zu **2a–c** durch Ammoniak in siedender ethanolischer Lösung unter wechselseitiger Aminolyse [8] in die 6-Dialkylamino-2*H*-thiopyran-4(3*H*)iminiumjodide **3a–c** übergeführt. Das 3-Amino-N,N,4-trimethyl-5-phenyl-2,4-pentadienthioamid **4d** wird ausgehend vom 4-Hydroxy-2*H*-thiopyran-2-thion **10** bzw. seinem Tautomeren 6-Mercapto-2*H*-thiopyran-4(3*H*)-on **11** synthetisiert [12]. Das entsprechende Ammoniumsalz von **10** gibt bei der Schmelze das 4-Aminothiopyran-2-thion **1d**, das nach erfolgter S-Methylierung zu **2d** mit Dimethylamin zum 6-Dimethylamino-2*H*-thiopyran-4(3*H*)iminiumjodid **3d** weiterreagiert.

Bei Alkalibehandlung der 6-Dialkylamino-2*H*-thiopyran-4(3*H*)-iminiumjodide **3a–d** werden diese unter Ringöffnung zwischen S-1 und C-6 in die zweifach ungesättigten Thioamide **4a–d** aufgespalten (Schema 1).



Schema 1

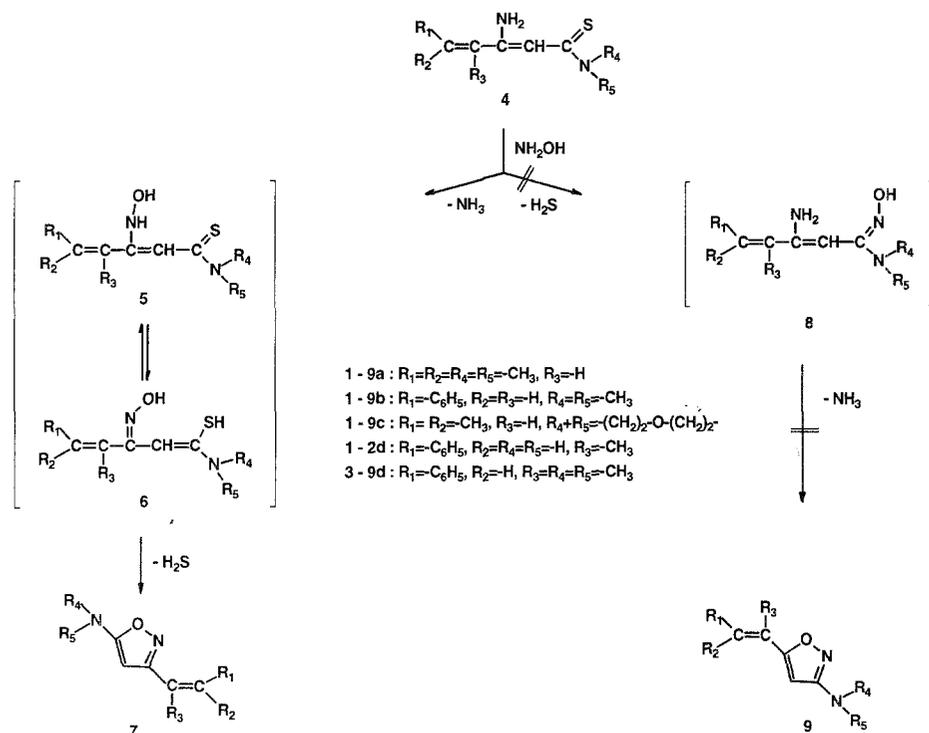
Bei der im Rahmen der vorliegenden Arbeit beschriebenen Darstellungsmöglichkeit für Isoxazole² handelt es sich um eine [C–C–C] + [N–O]-Addition,

² Für eine Syntheseübersicht über 1,2-Oxazole vgl. Ref. [34, 35]

bei der grundsätzlich ein Isomerengemisch zweier Isoxazole zu erwarten ist [13–15]. Lediglich bei ausreichend unterschiedlicher Carbonylaktivität ist eine Regioselektivität dieser Reaktion zu beobachten [14, 16–30].

Als Primärreaktion der Umsetzung von **4a–d** mit Hydroxylamin muß – in Analogie zu ähnlichen Isoxazolringschlüssen [31, 32] – unter NH_3 -Abspaltung die Um-Enaminierung zu den entsprechenden N,N-Dialkyl-3-hydroxylamino-2,4-pentadienthioamiden **5a–d** angesehen werden. Diese cyclisieren in weiterer Folge unter Schwefelwasserstoffeliminierung – wahrscheinlich über die tautomeren Formen **6a–d** – zu den 3-Alkenyl-5-dialkylamino-1,2-oxazolen **7a–d**.

Eine mögliche Reaktion des Hydroxylaminstickstoffatoms mit der Thioamidgruppe unter Bildung der ungesättigten N,N-Dialkyl-N-hydroxyamide **8a–d** – wie sie bei analogen Reaktionen von Thiocarbonyl-*N*-hydroxyamiden beschrieben wird [27, 29, 33, 34] – mit Ringschluß zu den isomeren Isoxazolen **9a–d**, kann aufgrund der vorliegenden spektroskopischen Befunde ausgeschlossen werden (Schema 2).



Schema 2

Konstitutions- und Konfigurationsermittlung

Die ermittelten ^{13}C -NMR- und ^1H -NMR-Daten (vgl. Tab. 1 und Exp. Teil) der 1,2-Oxazole **7a–d** stehen mit einer disubstituierten 1,2-Oxazolstruktur gut in Einklang, erlauben jedoch keinerlei Rückschlüsse auf die Positionen der Amin- und Alkenylsubstituenten. Die *E*-Konfiguration von **7b** ist durch die Kopplungskonstante von 16.5 Hz für die olefinischen Protonen des Alkenylrestes gesichert. Für

Tabelle 1. ^{13}C -NMR-Daten von **7a–d** (50 MHz, CDCl_3 , δ [ppm])

	7a	7b	7c	7d
3	170.57	171.11	170.40	171.05
4	77.24	73.71	79.15	74.13
5	161.96	163.10	161.95	166.44
1'	113.76	117.20	113.46	127.93
2'	142.01	134.78	142.94	130.59
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	38.33	38.61		38.51
OCH_2	–	–	65.93	–
NCH_2			46.76	
1'- CH_3	–	–	–	14.80
2'- CH_3 (<i>Z</i>)	20.26	–	20.44	–
2'- CH_3 (<i>E</i>)	26.87	–	27.03	–
Aryl a	–	136.20	–	136.75
b	–	126.95	–	128.16
c	–	128.73	–	129.19
d	–	128.53	–	127.05

Tabelle 2. 70 eV-El-MS-Daten von **7a–d**; m/e-Werte (relative Intensität)

	7a	7b	7c	7d
M^+	166 (64.5)	214 (96.3)	208 (50.1)	228 (100)
	122 (100)	170 (60.4)	122 (100)	184 (56.5)
	94 (74.1)	142 (27.4)	114 (1.65)	156 (44.7)
	72 (27.7)	115 (42.0)	94 (33.4)	143 (9.3)
	68 (64.2)	103 (100)	68 (28.8)	129 (23.6)
	55 (40.7)	77 (45.0)	55 (24.3)	117 (90.0)
		72 (24.4)		72 (29.4)

7d konnte die *E*-Konfiguration durch Aufnahme eines 2D-NOESY-Spektrums bewiesen werden: *through-space*-Wechselwirkungen werden sowohl zwischen dem Proton H-4 des Isoxazols und dem olefinischen Proton der Alkenylseitenkette als auch zwischen der Methylgruppe am Kohlenstoff C-1' und den *ortho*-Protonen des Phenylrestes beobachtet.

Aus den Schlüsselbruchstücken in den Massenspektren konnte die Konstitution von **7a–d** zweifelsfrei bestimmt werden (vgl. Tabelle 2 und Abb. 1). Neben der Abspaltung des Amin- und des Alkenylrestes beobachtet man bevorzugt die Fragmentierung des Fünfringes unter Bruch der Bindung zwischen dem Sauerstoffatom O-1 und dem Stickstoffatom N-2 einerseits und den Kohlenstoffatomen C-4 und C-5 andererseits.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroheiztisch. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer 225; KBr-Preßlinge, Bandenlage in cm^{-1} . ^1H -NMR-Spektren: Perkin-Elmer 90 MHz Kernresonanz-

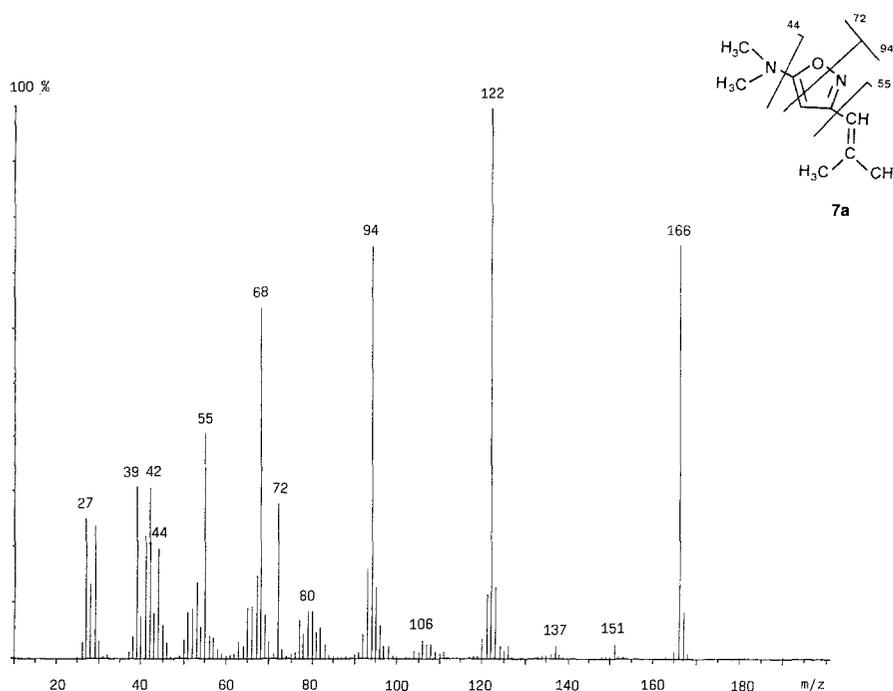


Abb. 1

spektrometer R 32; in CDCl_3 bzw. $\text{DMSO}-d_6$, innerer Standard 3-(Trimethylsilyl)propionsäure- d_4 -Natriumsalz; ^{13}C -NMR-Spektren: die Spektren wurden mit einem Bruker AC 300 Kernresonanzspektrometer (^{13}C : 75.47 MHz) in 5-mm-Meßzellen bei 21 °C Probenkopftemperatur aufgenommen; Lösungsmittel CDCl_3 , innerer Standard *TMS*. Massenspektren (70 eV): Varian-Mat-312-Spektrometer.

Bei den von sämtlichen hier beschriebenen Substanzen angefertigten Analysen stimmten die berechneten mit den experimentell gefundenen Werten gut überein.

4-Amino-5-methyl-6-phenyl-5,6-dihydro-2H-thiopyran-2-thion (**1d**)

16.72 g (70 mmol) 4-Hydroxythiopyranthion **10** bzw. sein Tautomeres **11** werden in 300 ml Toluol gelöst und anschließend so lange bei Raumtemperatur Ammoniak-Gas eingeleitet, bis die Lösung farblos ist. Das hierbei kristallin bzw. amorph anfallende Ammoniumsalz wird abgesaugt und getrocknet. Das Ammoniumsalz wird anschließend 3–4 Minuten lang bei 155 °C im Ölbad geschmolzen. Nach dem Abkühlen wird die Schmelze mit Toluol angerieben, der gelblich-braune Niederschlag abgesaugt, mit 0,2 N NaOH durchgerieben, abfiltriert und getrocknet.

Ausb.: 8.98 g (55%); Schmp. 180 °C (Aceton/Petrolether); $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NS}_2$ (235.37); IR: 3240 (m), 1650 (s), 1600 (s), 1520 (s), 1440 (w); ^1H -NMR: 1.25 (s, 3H, CH_3), 3.10–3.30 (m, 1H, C–H), 4.50 (d, 1H, S–C–H), 6.50 (s, 1H, =C–H), 7.40 (s, 5H, 5Ar-H), 8.00–8.20 (s, b, 2H, NH_2).

3-Methyl-6-methylthio-2-phenyl-2H-thiopyran-4(3H)-iminumjodid (**2d**)

2.50 g (20 mmol) 4-Amino-2H-thiopyran-2-thion **1d** werden in 50 ml Chloroform gelöst, portionsweise mit 24 mmol Methyljodid durch den Rückflußkühler versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Chloroform abdestilliert und der Rückstand mit Essigester angerieben.

Ausb.: 4.00 g (99.8%); Schmp. 153 °C (Chloroform/Ethanol/Essigester); $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{JNS}_2$ (377.31); IR: 3260 (m), 1650 (s), 1600 (s), 1510 (m), 1440 (w); ^1H -NMR: 1.10–1.20 (d, 3H, CH_3), 2.70 (s, 3H, S– CH_3), 3.30–3.50 (m, 1H, CH), 5.40 (d, 1H, S–CH), 6.70 (s, 1H, =C–H), 7.40 (s, 5H, m, 5H, 5Ar-H), 10.50 (s, b, 2H, NH_2).

6-Dimethylamino-3-methyl-2-phenyl-2H-thiopyran-4(3H)-iminiumjodid (3d)

3.77 g (10 mmol) 6-Methylthioverbindung **2d** werden in 50 ml Ethanol gelöst, mit 30 ml 33%iger abs. Dimethylaminlösung in abs. Ethanol versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Essigester durchgerieben, wobei das 6-Dimethylaminoprodukt **3d** kristallin anfällt.

Ausb.: 2.25 g (59.2%); Schmp. 185 °C (Isopropanol); C₁₄H₁₉N₂S (374.29); IR: 3100 (s), 1640 (m), 1550 (s); ¹H-NMR: 1.00–1.15 (d, 3H, CH₃), 3.00–3.20 (m, 1H, CH), 3.40 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4.90–5.00 (d, 1H, S–CH), 6.00 (s, 1H, =C–H), 7.35 (s, 5H, 5Ar-H), 8.50–8.70 (s, b, 2H, NH₂).

Darstellung der α,β,γ,δ-ungesättigten Thioamide³

Das betreffende 6-Dimethylamino-2H-thiopyran-4(3H)iminiumjodid wird in 60 ml 2N NaOH suspendiert und hintereinander 2 mal mit jeweils 200 ml Ether in einem verschlossenen Erlenmeyerkolben 20 min Kräftig gerührt. Die vereinigten Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet, der Ether im Vakuum abgedampft und der Rückstand umkristallisiert.

1. 10.81 g (30 mmol) **3b**; Ausb.: 3.9 g (55.95%) **4b**
2. 11.25 g (30 mmol) **3d**; Ausb.: 6.04 g (81.80%) **4d**

3-Amino-N,N-dimethyl-5-phenyl-2,4-pentadienthioamid (4b)

Schmp.: 160 °C (orange-gelbe Drusen aus Ethanol); C₁₃H₁₆N₂S (232.35); IR: 3380 (m), 1710 (w), 1640 (m), 1600 (s), 1540 (s); ¹H-NMR: 3.40 (s, 6H, N(CH₃)₂), 5.40 (s, 1H, =C–H), 6.60 (s, 1H, =C–H), 6.90 (s, 1H, =C–H), 7.20–7.50 (m, 5H, 5Ar-H), 7.70–8.00 (s, b, 2H, NH₂).

3-Amino-N,N,4-trimethyl-5-phenyl-2,4-pentadienthioamid (4d)

Schmp.: 115 °C (gelbe Nadeln aus Ethanol); C₁₄H₁₈N₂S (246.38); IR: 3450 (s), 3340 (s), 1590 (s), 1480 (m), 1450 (w); ¹H-NMR: 2.10 (s, 3H, CH₃), 3.40 (s, 6H, N(CH₃)₂), 5.40 (s, 1H, =C–H), 6.90 (s, 1H, =C–H), 7.30 (s, 5H, 5Ar-H), 7.90–8.10 (s, b, 2H, NH₂).

Umsetzung der α, β, γ, δ-ungesättigten Thioamide mit Hydroxylamin

Das entsprechende Thioamid **4a–d** wird mit der äquimolaren Menge an Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumcarbonat in 150 ml absolutem Ethanol gelöst bzw. suspendiert und die angegebene Zeit zum Sieden erhitzt. Anschließend filtriert man vom NaCl ab, dampft die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne ein, reibt den ölig-amorphen Rückstand mit Ethanol/Wasser an und kristallisiert um.

1. 2.76 g (15 mmol) **4a**; 30 Stdn.; Ausbeute 0.88 g (35.29%) **7a**
2. 3.48 g (15 mmol) **4b**; 24 Stdn.; Ausbeute 1.60 g (49.78%) **7b**
3. 3.39 g (15 mmol) **4c**; 30 Stdn.; Ausbeute 1.15 g (36.81%) **7c**
4. 3.69 g (15 mmol) **4d**; 48 Stdn.; Ausbeute 1.50 g (43.80%) **7d**

5-Dimethylamino-3-(2-methyl-1-propenyl)-1,2-oxazol (7a)

Schmp.: 54 °C (hellbeige Drusen aus Ethanol/Wasser); C₉H₁₄N₂O (166.23); IR: 3120 (w), 2910 (w), 1610 (s), 1420 (m); ¹H-NMR: 1.85 (d, 6H, (CH₃)₂), 2.90 (s, 6H, N(CH₃)₂), 5.10 (s, 1H, =C–H), 5.91 (s, 1H, =C–H).

5-Dimethylamino-3-(2-phenylethenyl)-1,2-oxazol (7b)

Schmp.: 126 °C (farblose Nadeln aus 70%igem Ethanol); C₁₃H₁₄N₂O (214.27); IR: 1610 (s), 1480 (w), 1460 (m), 1425 (s), 1415 (s); ¹H-NMR: 2.98 (s, 6H, N(CH₃)₂), 5.11 (s, 1H, =C–H), 6.97 (d, 1H, =C–H), 7.03 (d, 1H, =C–H), 7.30–7.50 (m, 5H, 5Ar-H).

³ Synthese von **4a, c** vgl. Ref. [8]

5-Morpholino-3-(2-methyl-1-propenyl)-1,2-oxazol 7c

Schmp.: 45 °C (farblose Stäbchen aus 70%igem Ethanol); C₁₁H₁₆N₂O (208.26); IR: 1550 (s), 1565 (m); ¹H-NMR: 1.90 (d, 6H, (CH₃)₂), 3.22–3.27 (m, 4H, O–(CH₂)₂), 3.72–3.77 (m, 4H, N–(CH₂)₂), 4.97 (s, 1H, =C–H), 5.94 (m, 1H, =C–H).

5-Dimethylamino-3-(1-methyl-2-phenylethenyl)-1,2-oxazol (7d)

Schmp.: 60 °C (hellbeige Nadeln aus 70%igem Ethanol); C₁₄H₁₆N₂O (228.30); IR: 1610 (s), 1540 (w), 1445 (w), 1420 (m); ¹H-NMR: 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.97 (s, 6H, N(CH₃)₂), 5.11 (s, 1H, =C–H), 7.02 (s, 1H, =C–H), 7.20–7.41 (m, 5H, 5Ar-H).

Literatur

- [1] Schweiger K. (1980) *Monatsh. Chem.* **111**: 1175
- [2] Mayer R., Laban G., Wirth M. (1967) *Liebigs Ann Chem.* **703**: 140
- [3] Mayer R., Gewald K. (1967) *Angew. Chem.* **79**: 140
- [4] Sauv  J. P., Loz ch N. (1970) *Bull. Soc. Chim.* 2016
- [5] Schweiger K. (1983) *Monatsh. Chem.* **114**: 317
- [6] Schweiger K. (1983) *Monatsh. Chem.* **114**: 581
- [7] Schweiger K., Schmidt J., Zaoral I. (1986) *Sci. Pharm.* **54**: 271
- [8] Schweiger K., Schubert-Zsilavec M., Weis R., Belaj F. (1992) *Monatsh. Chem.* **123**: 133
- [9] Henbach G., Hoerlein G., Sachse B. (1976) *Ger. offen* 2525023; *Chem. Abstr.* **86**: 106569
- [10] *International Drug Directory 1992/1993*, Edited by Swiss Pharmaceutical Society, Medpharm
- [11] *Stoffliste zur Austria-Codex-Fachinformation 1992/93*,  sterreichischer Apotheker Verlag Wien
- [12] Schweiger K. (1982) *Monatsh. Chem.* **113**: 1283
- [13] Wakefield B. J., Wright D. J. (1979) *Adv. Heterocycl. Chem.* **25**: 147
- [14] Doorenbos N. J., Milewich L. (1966) *J. Org. Chem.* **31**: 2417
- [15] Franke W., Kraft R. (1955) *Angew. Chem.* **67**: 395
- [16] Kochetkov N. K. (1974) *Izv. Akad. Nauk SSSR, Qtd. Khim. Nauk* **47**
- [17] Lin Y.-i., Lang Jr. S. A. (1977) *J. Heterocycl. Chem.* **14**: 345
- [18] Joshi K. C., Pathak V. N., Grover V. (1979) *Pharmazie* **34(2)**: 68
- [19]  hler E., Zbiral E. (1980) *Chem. Ber.* **113**: 2852
- [20] Singh B., Leshner G. Y. (1978) *Synthesis* **829**
- [21] Bregant N., Perina I. (1978) *J. Heterocycl. Chem.* **15**: 1145
- [22] Kaemmerer F. J., Schleyerbach R. (1980) *Ger. Pat.* 2854438 und 2854439
- [23] Paudler W. W., Zeiler A. G. (1969) *J. Org. Chem.* **34**: 999
- [24] Pogorzelskaya N. A., Maretina I. A., Petrov A. A. (1969) *Zh. Org. Khim.* **5**: 1179
- [25] Fujita H., Endo R., Aoyama A., Ichii T. (1972) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **45**: 1846
- [26] Neplyuev V. M., Sinenko T. A., Pel'kis P. S. (1978) *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **969**
- [27] Boberg F., von Gentzkow W. (1973) *Liebigs Ann. Chem.* **256**
- [28] Kloetzer W., Bretschneider H., Fritz E., Reiner R., Bader G. (1970) *Monatsh. Chem.* **101**: 1109
- [29] Ronsisvalle G., Guerrero F., Siracusa M. (1981) *Tetrahedron* **37**: 1415
- [30] Pochat F. (1980) *Tetrahedron Lett.* **21**: 3755
- [31] Makisumi Y., Murabayashi A., Sasatani T. (1978) *Ger. Pat.* 2825194; (1979) *Chem. Abstr.* **90**: 103939
- [32] Krogsgaard-Larsen P., Christensen S. B., Hjedes H. (1973) *Acta Chem. Scand.* **27**: 2802
- [33] Rudolf W. D., Augustin M. (1978) *J. Prakt. Chem.* **320**: 585
- [34] *Compr. Het. Chem.* **6** (1984)
- [35] *Comprehensive Organic Chemistry Vol 4* (1979)