

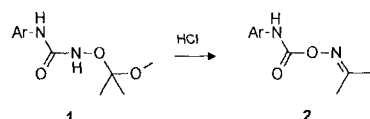
Cyclisierung von N-(1-Methoxy-1-methylethoxy)carboxamiden zu 5,5-Dimethyl-1,4,2-dioxazolen¹⁾**Detlef Geffken und Jörg Froböse**

Hamburg, Institut für Pharmazie, Abtlg. für Pharmazeutische Chemie der Universität

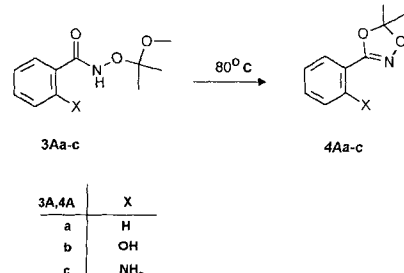
Eingegangen am 28. Februar 1994

Cyclisation of N-(1-Methoxy-1-methylethoxy)carboxamides to 5,5-Dimethyl-1,4,2-dioxazoles

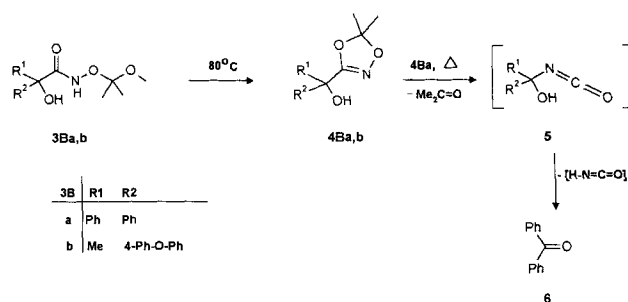
Aufgrund ihrer ausgeprägten Hydrolyseempfindlichkeit eignet sich die (1-Methoxy-1-methyl-ethoxy)-Gruppe vorzüglich zum temporären Verschluss der N-Hydroxyamidfunktion [1]. Sie bietet darüber hinaus ein Acetonäquivalent für intramolekulare Reaktionen, wie die protonenkatalysierte Umlagerung der Harnstoffe **1** in die O-carbamoylierten Acetonoxime **2** gezeigt hat [2] und die Ergebnisse der vorliegenden Mitteilung über die thermisch induzierte Cyclokondensation von **3A/3B** zu 1,4,2-Dioxazol-Abkömmlingen (**4**) erneut belegen.



Angeregt von der Beobachtung, daß bei der Umkristallisation von N-(1-Methoxy-1-methyl-ethoxy)-benzamid (**3Aa**) aus Cyclohexan das Ausgangsmaterial nur vollständig zurückgewonnen werden konnte, untersuchten wir die Mutterlauge und fanden darin zu unserer Überraschung das 1,4,2-Dioxazol-Derivat **4Aa**. Die Wiederholung des Versuches lehrte, daß **3Aa** in siedendem Cyclohexan binnen 45 min zu 78 % in **4Aa** übergegangen war und anschließend vorgenommene Untersuchungen mit den Hydroxamsäuren **3Ab,c/3Ba,b** lieferten entsprechende Ergebnisse: die Cyclokondensation vollzog sich glatt innerhalb von 60–90 min und ergab die Heterocyklen **4Ab,c/4Ba,b** in 85–92 % Ausbeute.



Längere Reaktionszeiten oder die Verwendung eines höher-siedenden Lösemittels (z.B. Toluol) minderten infolge der literaturbekannten [3] Neigung des Dioxazolkörpers zur thermischen Fragmentierung die Ausbeute an **4**. So resultierte beispielsweise aus **3Ba** nach 4-stdg. Erhitzen in Cyclohexan neben **4Ba** auch Benzophenon (**6**), dessen Entstehung – analog zum Lossen-Abbau der Benzilhydroxamsäure [4] – aus dem intermediären α-Hydroxy-diphenylmethyl-isocyanat (**5**) verständlich wird.



Im Hinblick auf die (schwache) Acidität der Alkoxyamidgruppe [5, 6] kann die Heterocyclisierung von **3A/3B** zwanglos als eine interne Umacetalisierung gedeutet werden. Damit unterscheiden sich die Hydroxamsäuren **3** in ihrer Reaktivität deutlich von den Harnstoffen **1**, die *thermostabil* sind und die o.g. Reaktionsbedingungen unversehrt überstehen. Eine Parallelität zwischen **1** und **3** besteht allerdings insoweit, als daß die (1-Methoxy-1-methylethoxy)-Gruppe beider Verbindungstypen ein Acetonäquivalent für die Umwandlung in **2** bzw. **4** zur Verfügung stellt. Wie die untersuchten Beispiele **3Ab,c** und **3Ba,b** verdeutlichen, vollzieht sich die Cyclokondensation zu **4** unabhängig von der zur Alkoxyamidgruppe benachbarten Hydroxyl- bzw. Aminogruppe und eröffnet damit einen einfachen Zugang zu 1,4,2-Dioxazolabkömmlingen mit funktionalisiertem Rest in Ringposition 3, deren direkter Aufbau nach den bekannten [3, 7] Herstellungsverfahren für das heterocyclische System **4** nicht möglich ist.

1) Herrn Prof. Dr. Gerwalt Zinner mit besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

Beschreibung der Versuche

IR: Philips Pye-Unicam SP3-300. – $^1\text{H-NMR}$: Bruker AC 250 P, TMS als inn. Standard. – Schmelzpunkte: Mettler FP 62. – Chromatographie: ICN Silica 100–200, aktiv, 10 cm x 2 cm $\varnothing$.

***N*-(1-Methoxy-1-methylethoxy)benzamid (3Aa)**

In eine Lösung von 10 mmol O-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin [1] und 10 mmol Triethylamin in 20 ml absol. Tetrahydrofuran wird bei -10°C eine Lösung von 10 mmol Benzoylchlorid in 10 ml absol. Ether getropft. Anschließend wird 2 h bei Raumtemp. gerührt, filtriert und i.Vak. bei 25°C eingedampft. Den öligen Rückstand kristallisiert man aus Ether/Petrolether (1:1).

Ausb.: 64 %. – Fp. 91°C . – IR (KBr): 3160 (NH), 1670, 1650 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,38 (s, 6H, CH_3), 3,29 (s, OCH_3), 7,37–7,83 (m, 5 arom. H), 10,93 (s, NH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	Ber.:	C 63,14	H 7,23	N 6,69
(209,3)	Gef.:	C 63,04	H 7,23	N 6,84

***2*-Hydroxy-*N*-(1-methoxy-1-methylethoxy)benzamid (3Ab)**

10 mmol 2-Acetoxybenzoesäure werden in 20 ml absol. Tetrahydrofuran mit 11 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt und 1 h bei 40°C gerührt. Anschließend fügt man 20 mmol O-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin hinzu, rührt bei Raumtemp. weitere 20 h, versetzt mit 100 ml Ether und extrahiert 2× mit je 5 ml eisgekühlter 1 N-HCl und anschließend mit 5 ml ges. NaHCO_3 -Lösung. Die organische Phase wird bei 25°C i.Vak. eingedampft und das verbleibende Öl aus Ether/Petrolether (1:1) im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht.

Ausb.: 48 %. – Fp. 96°C . – IR (KBr): 3290 (NH), 3200–2280 (breit, $\text{OH}_{\text{ass.}}$), 1625 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,35 (s, 6H, CH_3), 3,28 (s, OCH_3), 6,70–7,80 (m, 4 arom. H), 11,00 (s, NH), 11,68 (s, OH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$	Ber.:	C 58,66	H 6,71	N 6,21
(225,2)	Gef.:	C 58,37	H 6,46	N 6,03

***2*-Amino-*N*-(1-methoxy-1-methylethoxy)benzamid (3Ac)**

5 mmol Isatosäureanhydrid und 5,5 mmol O-(1-Methoxy-1-methylethoxy)hydroxylamin werden in Anlehnung an [8] 24 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird i.Vak. bei 25°C eingedampft, der Rückstand in 50 ml Ether aufgenommen, mit Aktivkohle entfärbt und filtriert. Das Filtrat wird eingengt, mit Petrolether versetzt und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt.

Ausb.: 78 %. – Fp. 75°C . – IR (KBr): 3450, 3330, 3210 (NH), 1635 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,40 (s, 6H, CH_3), 3,30 (s, OCH_3), 6,17 (2H, NH_2), 6,32–7,50 (m, 5 arom. H), 10,78 (1H, NH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber.:	C 58,91	H 7,19	N 12,49
(224,3)	Gef.:	C 58,71	H 6,87	N 12,62

***2*-Hydroxy-*N*-(1-methoxy-1-methylethoxy)-2,2-diphenylacetamid (3Ba)**

10 mmol Benzilsäure werden in 30 ml absol. Dichlormethan mit 11 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Man fügt 10 mmol O-(1-Methoxy-1-methylethoxy)hydroxylamin hinzu und rührt weitere 36 h. Anschließend wird analog **3Ab** aufgearbeitet.

Ausb.: 53 %. – Fp. 118°C . – IR (KBr): 3420 (OH), 3270 (NH), 1675 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,30 (s, 6H, CH_3), 3,25 (s, OCH_3), 6,58 (s, OH), 7,23–7,43 (m, 10 arom. H), 10,30 (s, NH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	Ber.:	C 68,55	H 6,71	N 4,44
(315,4)	Gef.:	C 68,66	H 6,71	N 4,60

***2*-Hydroxy-*N*-(1-methoxy-1-methylethoxy)-2-(4-phenoxyphenyl)propanamid (3Bb)**

Aus 2-Hydroxy-2-(4-phenoxyphenyl)propansäure und O-(1-Methoxy-1-methylethoxy)hydroxylamin analog **3Ba**.

Ausb.: 46 %. – Fp. 97°C . – IR (KBr): 3430 (OH), 3250 (NH), 1670 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,23 (s, CH_3), 1,28 (s, CH_3), 1,63 (s, CH_3), 3,22 (s, OCH_3), 6,05 (s, OH), 6,89–7,60 (m, 9 arom. H), 10,10 (s, NH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$	Ber.:	C 66,07	H 6,71	N 4,06
(345,4)	Gef.:	C 66,08	H 6,77	N 4,18

Allgemeine Vorschrift zur Umwandlung von 3A/B in die 1,4,2-Dioxazolderivate 4A/B

5 mmol des betreffenden **3A/B** werden 45–90 min in absol. Cyclohexan rückfließend erwärmt. Anschließend wird i.Vak. eingedampft und der Rückstand chromatographiert. Elution mit Dichlormethan liefert **4Aa-c** und **4Ba,b**.

***5,5*-Dimethyl-3-phenyl-1,4,2-dioxazol (4Aa)**

Aus **3Aa** nach 45 min Ausb.: 78 %. Farbloses Öl. B.p. 92 – $93^\circ\text{C}/5$ Torr (Lit. B.p. [3] 86 – $88^\circ\text{C}/4$ Torr) – IR (Film): 1625 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,68 (s, 6H, CH_3), 7,32–7,84 (m, 5 arom. H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$	Ber.:	C 67,78	H 6,26	N 7,90
(177,2)	Gef.:	C 67,53	H 6,26	N 7,58

***3*-(2-Hydroxyphenyl)-5,5'-dimethyl-1,4,2-dioxazol (4Ab)**

Aus **3Ab** nach 45 min Ausb.: 83 %. Farbloses Öl. – IR (Film): 3250 (OH), 1605 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,71 (s, 6H, CH_3), 6,80–7,67 (m, 4 arom. H), 8,80 (s, OH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$	Ber.:	C 62,17	H 5,74	N 7,25
(193,2)	Gef.:	C 61,89	H 5,80	N 7,25

***3*-(2-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-1,4,2-dioxazol (4Ac)**

Aus **3Ac** nach 90 min Ausb.: 85 %. – Fp. 99°C (Ether/Petrolether). – IR (KBr): 3430, 3320 (NH), 1610 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,70 (s, 6H, CH_3), 4,50 (s, NH_2), 6,56–7,67 (m, 4 arom. H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber.:	C 62,49	H 6,29	N 14,57
(192,2)	Gef.:	C 62,51	H 6,30	N 14,28

***3*-(1-Hydroxy-1,1-diphenylmethyl)-5,5-dimethyl-1,4,2-dioxazol (4Ba)**

Aus **3Ba** nach 90 min Ausb.: 87 %. – Fp. 78°C (Petrolether). – IR (KBr): 3530 (OH), 1630 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,57 (s, CH_3), 2,18 (s, OH), 7,28 (m, 10 arom. H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	Ber.:	C 72,07	H 6,05	N 4,94
(283,3)	Gef.:	C 72,03	H 6,12	N 5,05

Wird **3Ba** 4 h in Cyclohexan erhitzt, so resultiert in 15 % Ausb. Benzophenon (**6**), welches bei der Chromatographie des Reaktionsrückstandes zunächst mit Toluol eluiert wird.

3[1-Hydroxy-1-(4-phenoxyphenyl)ethyl]-5,5-dimethyl-1,4,2-dioxazol (4Bb)

Aus **3Bb** nach 90 min Ausb. 79 %. – Fp. 97°C (Petrolether). – IR (KBr): 3370 (OH), 1630 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm): 1,41 (s, CH₃), 1,50 (s, CH₃), 1,65 (s, CH₃), 6,25 (s, OH), 6,90–7,52 (m, 9 arom. H).

C₁₈H₁₉NO₄ Ber.: C 68,99 H 6,11 N 4,47
(313,4) Gef.: C 69,06 H 6,13 N 4,46

Literatur

- [1] E. R. Squibb & Sons, Inc. (Erf. R. H. Mueller, J.-M. Drosard und P. H. Ermann) EP 0 170 280 (1. August 1985); Chem. Abstr. **105** (1986) P 78811w; K. Mori, K. Koseki, Tetrahedron **44** (1988) 6013; J. Froböse, Dissertation Universität Hamburg, 1992
- [2] D. Geffken, J. Froböse, J. Prakt. Chem. **335** (1993) 555
- [3] H. Nohira, K. Inoue, H. Hattori, T. Okawa, T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. **40** (1967) 664
- [4] D. Geffken, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 211
- [5] O. Exner, W. Simon, Collect. Czech. Chem. Commun. **30** (1965) 4078
- [6] C. P. Brink, A. L. Crumbliss, J. Org. Chem. **47** (1982) 1171
- [7] E. Schmitz, R. Ohme, S. Schramm, Tetrahedron Lett. **1965**, 1857; S. Morocchi, A. Ricca, L. Velo, ibid. **1967**, 331; R. Huisgen, W. Mack, Chem. Ber. **105** (1972) 2805; N. D. Heindel, W. P. Fives, R. A. Carrano, J. Pharm. Sci. **66** (1977) 773; W. Schroth, O. Peters, Z. Chem. **18** (1978) 57
- [8] H. Kohl, E. Wolf, Liebigs Ann. Chem. **1972**, 106

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. Detlef Geffken
Institut für Pharmazie der Universität Hamburg
Bundesstr. 45
D-20146 Hamburg, Germany