

60. Umsetzung von 3-(Dimethylamino)-2*H*-azirinen mit 1,3-Oxazolidin-2-thion zu 3-(2-Hydroxyethyl)-2-thiohydantoinen

von Simon M. Ametamey¹⁾ und Heinz Heimgartner*

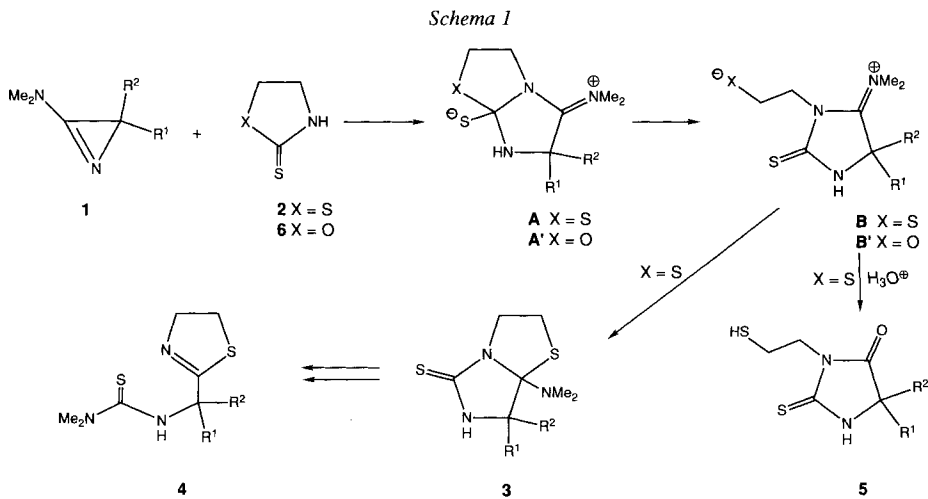
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(8.II.90)

Reaction of 3-(Dimethylamino)-2*H*-azirines with 1,3-Oxazolidine-2-thione to 3-(2-Hydroxyethyl)-2-thiohydantoins

The reaction of 3-(dimethylamino)-2*H*-azirines **1** and 1,3-oxazolidine-2-thione (**6**), in MeCN at room temperature, yields, after hydrolytic workup, 3-(2-hydroxyethyl)-2-thiohydantoins **7** (Scheme 2). In the case of the spirocyclic **1c**, crystallization of the crude reaction mixture leads to spiro[cyclopentane-1,7'(7'*aH*)-imidazo[4,3-*b*]oxazole]-5'-thione **8c**. The mechanism is discussed.

1. Einleitung. – Die im Rahmen unserer Studien zur Reaktivität von 3-Amino-2*H*-azirinen **1** mit NH-aciden Heterocyclen (vgl. [1] und dort zit. Lit.) durchgeführten Umsetzungen mit 1,3-Thiazolidin-2-thion (**2**) lieferten in mässigen Ausbeuten bicyclische Verbindungen vom Typ **3** und Thioharnstoffe vom Typ **4** [2] (Scheme 1).



Als Zwischenprodukte der Reaktion zu **3** wurden das bicyclische Zwitterion **A** und das monocyclische **B** vorgeschlagen. Bei **A** handelt es sich um ein Zwitterion, wie es allen

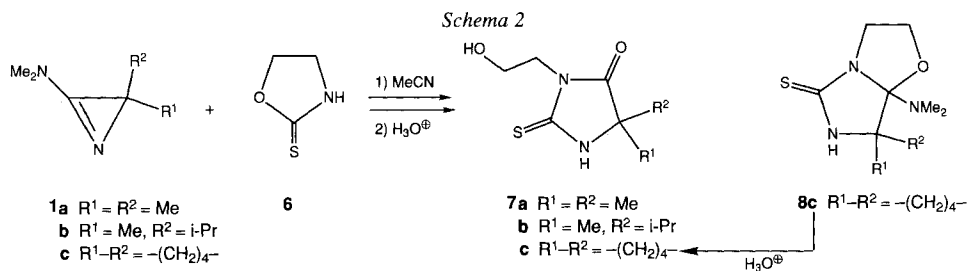
¹⁾ Teil der Dissertation von S.M.A., Universität Zürich, 1989.

bisher untersuchten Reaktionen von **1** mit NH-aciden Heterocyclen gemeinsam ist (vgl. [3]). Für die Ringöffnung vom Typ **A** → **B** sind kürzlich Beispiele beschrieben worden, die zu stabilen dipolaren (1:1)-Addukten führen [1]. Der Ringschluss von **B** zu **3** wurde mit der Nucleophilie des Thiolat-Ions erklärt. Die Reversibilität dieses Schrittes wird durch die saure Hydrolyse von **3**, die zu 2-Thiohydantoinen vom Typ **5** führt, nahegelegt. Der zu **B** → **3** analoge Ringschluss unterbleibt im Falle der dipolaren (1:1)-Addukte vom Typ **B**, in welchen die negative Ladung in einer Trifluoroacetamidat- oder Thioacetamidat-Gruppe stabilisiert und damit die Nucleophilie des anionischen Zentrums gering ist [1].

Wir haben uns in diesem Zusammenhang die Frage gestellt, ob das zu **2** analoge 1,3-Oxazolidin-2-thion (**6**)²⁾ in gleicher Weise wie **2** mit 3-Amino-2*H*-azirinen **1** reagiert. Insbesondere war von Interesse, ob bei der Reaktion ein Zwitterion vom Typ **B** gebildet wird, und ob dieses einen Ringschluss analog **B** → **3** eingeht.

2. Ergebnisse und Diskussion. – Die Umsetzung der 2,2-dialkyl-substituierten 3-Amino-2*H*-azirine **1a** und **1b** ($R^1 = R^2 = \text{Me}$ bzw. $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = i\text{-Pr}$) mit äquimolaren Mengen von 1,3-Oxazolidin-2-thion (**6**) in MeCN bei Raumtemperatur führten jeweils zu einem wenig stabilen Rohprodukt, das nicht in reiner Form erhalten werden konnte. Nach mehrfacher Umkristallisation oder nach Chromatographie an Kieselgel wurde als einziges Produkt das 3-(2-Hydroxyethyl)-2-thiohydantoin **7a** bzw. **7b** in geringer Ausbeute isoliert (Schema 2).

Dieselben Produkte fielen in deutlich höheren Ausbeuten an, wenn das Rohprodukt vor der Aufarbeitung mit MeOH versetzt und mit wässriger 2*N* HCl hydrolysiert wurde. Die Wiederholung der Reaktion mit dem (1-¹⁵N)-markierten 3-Amino-2*H*-azirin **1a*** [9] führte zu **7a***, das die gesamte ¹⁵N-Markierung an N(1) trägt (¹⁵N-NMR-Spektrum: **7a*** zeigt nur ein *d* bei -239,2 ppm (¹*J*(N,H) = 103 Hz, N(1)), **7a** dagegen zusätzlich 1 *s* bei -216,5 ppm (N(3))).



Die Reaktion des spirocyclischen 3-Amino-2*H*-azirins **1c** mit **6** lieferte nach analoger Aufarbeitung die spirocyclische Verbindung **7c**. Wurde dagegen in diesem Falle nach 6 Tagen Reaktionsdauer das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus MeCN umkristallisiert, erhielt man in 22% Ausbeute die Verbindung **8c** (Schema 2), die durch Hydrolyse mit 2*N* HCl bei Raumtemperatur quantitativ in **7c** übergeführt wurde.

²⁾ Das 1,3-Oxazolidin-2-thion (**6**) [4] wird, ähnlich wie 1,3-Thiazolidin-2-thion (**2**), als Ligand in der Komplex-Chemie eingesetzt. Das Vorliegen der tautomeren Form mit exocyclischer Thiocarbonyl-Gruppe ist mittels IR-Spektroskopie [5] [6] nachgewiesen und durch theoretische Berechnungen [7] [8] untermauert worden.

Die Strukturen der Verbindungen **7** und **8c** wurden anhand ihrer spektroskopischen Daten und dem Vergleich mit den analogen Produkten **3** und **5** (*Schema 1*) ermittelt. Für **8c** ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit 2 *m* bei 4,4–4,15 und 3,5–3,1 ppm für die diastereotopen H-Atome der CH_2O -Gruppe und 1 *s* für $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ bei 2,51 ppm, das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum mit nur einem Signal bei tiefem Feld (*s*, 185,9 ppm, C=S), 1 *s* bei 112,7 ppm (C(7'a), 'Orthoamid') und 4 *t* für die CH_2 -Gruppen des Cyclopentan-Ringes sowie das IR-Spektrum, das keine Absorption im Bereich von 1800–1550 cm^{-1} aufweist (vgl. [2]), charakteristisch.

Die Umsetzungen von **1** mit **6** verlaufen offenbar prinzipiell gleich wie diejenigen mit **2** [2]. Als Zwischenstufe dürfte sich das Zwitterion **A'** ($\text{X} = \text{O}$) bilden, welches durch Ringöffnung das Alkoholat vom Typ **B'** ($\text{X} = \text{O}$) ergibt (*Schema 1*). Im Falle der Umsetzung mit **1c** wird aus **B'** durch nucleophilen Angriff des O-Atoms am Amidinium-C-Atom die bicyclische Verbindung **8c** gebildet, während aus den Umsetzungen mit den Azirinen **1a** und **1b** jeweils nur das Hydrolyseprodukt vom Typ **7** isoliert wird. Mit dem Reaktionsverlauf *via A'* ist auch die Umsetzung von **1a*** im Einklang, deren Produkt **7a*** die gesamte ^{15}N -Markierung an N(1) trägt. Somit muss auch diese Reaktion unter Spaltung der ursprünglichen (N(1)–C(3))-Bindung des Azirins verlaufen, wie dies für zahlreiche andere NH-acide Heterocyclus [9], aber auch für Reaktionen mit Carbonsäuren, *etc.* [10], nachgewiesen worden ist. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nehmen wir an, dass der Ringschluss **B'** \rightarrow **8** langsamer verläuft als im entsprechenden Thiolat (**B** \rightarrow **3**; *Schema 1*), was sich mit der geringeren Nucleophilie des Alkoholats befriedigend erklären lässt. Da **B'** offenbar sehr hydrolyseempfindlich ist, wird im Falle der Umsetzungen mit **1a** und **1b** nur das Hydrolyseprodukt **7** isoliert. Allerdings kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass **8a** und **8b** zwar ebenfalls gebildet werden, dass sie aber unter den Aufarbeitungsbedingungen nicht stabil sind und rasch zu **7a** bzw. **7b** hydrolysiert werden.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts für Elementaranalysen und Spektren, dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, der F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, der Prof. Hans-E.-Schmid-Stiftung und dem Anna-Feddersen-Wagner-Fonds für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [1]. Wenn nicht anders vermerkt, IR-Spektren in KBr, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren in CDCl_3 bei 200 bzw. 50,4 MHz und MS bei 70 eV.

1. 3-(2-Hydroxyethyl)-5,5-dimethyl-2-thioxoimidazolidin-4-on (**7a**). Eine Lsg. von 103 mg (1 mmol) 1,3-Oxazolidin-2-thion (**6**) in 3,5 ml MeCN wurde mit 112 mg (1 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1a**) versetzt und 6 d unter N_2 gerührt. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand in 3 ml MeOH und 1,5 ml 2N wässr. HCl gelöst und 23 h bei RT. intensiv gerührt, das Lsgm. abgedampft, der Rückstand mit ges. NaHCO_3 -Lsg. versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Chromatographie (Kieselgel, AcOEt) lieferte 74 mg (39%; 66% bzgl. des umgesetzten **6**) **7a**. Farblose Kristalle. Schmp. 88–90°. IR: 3320*m*, 3130*s*, 3005*m*, 2980*m*, 2930*m*, 2880*w*, 1755*s*, 1705*w*, 1525*s*, 1460*s*, 1430*s*, 1410*s*, 1380*m*, 1370*s*, 1330*s*, 1280*m*, 1242*w*, 1203*s*, 1150*s*, 1092*w*, 1060*m*, 1045*s*, 982*w*, 952*w*, 860*w*, 815*w*, 785*w*, 745*w*, 700*w*. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 7,83 (br. *s*, NH); 4,15–3,75 (*m*, 2 CH_2); 2,23 (br. *s*, OH); 1,48 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 182,3, 178,0 (2 *s*, C=S, C=O); 61,1 (*s*, C(5)); 60,6 (*t*, CH_2O); 43,6 (*t*, CH_2N); 24,2 (*q*, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^{15}\text{N-NMR}$ (CDCl_3 , Cr(acac) $_3$): –216,5 (*s*, N(3)); –234,6 (*d*, N(1)). MS: 188 (3, M^+), 145 (27), 103 (100), 86 (18), 73 (31), 72 (20), 58 (73), 45 (25), 43 (20), 42 (60), 41 (29). Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (188,25): C 44,66, H 6,43, N 14,88, S 17,03; gef.: C 44,81, H 6,33, N 14,68, S 16,88.

Die analoge Umsetzung von **6** mit (1- ^{15}N)-markiertem **1a*** [9] ergab 73 mg (66%) **7a***. $^{15}\text{N-NMR}$: –239,2 (*d*, $^1J(\text{N,H}) = 103$, N(1)).

2. 3-(2-Hydroxyethyl)-5-isopropyl-5-methyl-2-thioxoimidazolidin-4-on (**7b**). Analog zu *Exper. 1* wurde eine Lsg. von 206 mg (2 mmol) **6** in 5 ml MeCN mit 280 mg (2 mmol) 3-(Dimethylamino)-2-isopropyl-2-methyl-2H-azirin (**1b**) versetzt, 6 d unter N₂ gerührt, aufgearbeitet und chromatographiert (Kieselgel, AcOEt/Hexan 1:1): 44 mg (20%) **7b**. Farblose Kristalle. Schmp. 133,5–135,5°. IR: 3330m, 2985m, 2935m, 2880w, 1750s, 1705w, 1515w, 1475s, 1460s, 1425m, 1382m, 1375m, 1358m, 1352m, 1325m, 1270w, 1240m, 1225m, 1150w, 1130m, 1060m, 1030m, 1005m, 940w, 850w, 782w, 745w, 696w. ¹H-NMR: 7,70 (br. s, NH); 4,1–4,0, 3,95–3,85 (2 *t*-artige *m*, 2 CH₂); 2,12 (br. s, OH); 2,08 (*sept.*, *J* = 7, (CH₃)₂CH); 1,45 (s, CH₃–C(5)); 1,02, 0,90 (2 *d*, (CH₃)₂CH). ¹³C-NMR (CD₃OD/CDCl₃): 182,1, 177,9 (2 s, C=S, C=O); 66,5 (s, C(5)); 58,4 (*t*, CH₂O); 42,0 (*t*, CH₂N); 34,4 (*d*, (CH₃)₂CH); 19,8 (*q*, CH₃–C(5)); 15,8, 15,3 (2 *q*, (CH₃)₂CH). MS: 216 (11, M⁺), 177 (15), 176 (28), 175 (56), 174 (100), 173 (74), 133 (13), 132 (31), 131 (33), 130 (15), 128 (19), 115 (17), 114 (16), 107 (16), 104 (11), 87 (25), 86 (26), 72 (11), 71 (18), 70 (31), 69 (25), 55 (25), 45 (13), 44 (11), 43 (52), 42 (61), 41 (44). Anal. ber. für C₉H₁₆N₂O₂S (216,30): C 49,97, H 7,46, N 12,95, S 14,82; gef.: C 49,94, H 7,31, N 12,71, S 14,71.

3. 3-(2-Hydroxyethyl)-2-thio-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-on (**7c**). Analog zu *Exper. 1* wurde eine Lsg. von 103 mg (1 mmol) **6** in 3 ml MeCN mit 138 mg (1 mmol) 2-(Dimethylamino)-1-azaspiro[2.4]hept-1-en (**1c**) versetzt, 3 d unter N₂ gerührt, das Lsgm. abgedampft, der Rückstand in 2 ml MeOH und 1 ml 2N wässr. HCl gelöst und 50 h bei RT. gerührt. Übliche Aufarbeitung und Umkristallisation aus MeCN lieferten 107 mg (50%) **7c**. Farblose Kristalle. Schmp. 159,5–160,5°. IR: 3460s, 3195m, 3010w, 2985m, 2900w, 2870w, 1730s, 1520s, 1490m, 1446m, 1430m, 1425m, 1403m, 1345m, 1280m, 1218s, 1160m, 1140m, 1052m, 1040s, 1032s, 1005m, 945w, 855m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 10,58 (br. s, NH); 4,82 (*t*, *J* = 5,8, OH); 3,75–3,7, 3,6–3,5 (2 *t*-artige *m*, 2 CH₂); 2,05–1,7 (*m*, 4 CH₂). ¹³C-NMR: 180,7, 177,9 (2 s, C=S, C=O); 69,3 (s, C(5)); 57,5 (*t*, CH₂O); 42,5 (*t*, CH₂N); 36,9, 24,8 (2 *t*, 4 CH₂). MS: 214 (9, M⁺), 171 (100), 126 (18), 112 (47), 84 (64), 69 (15), 67 (30), 55 (10), 54 (19), 45 (12), 44 (21), 43 (12), 42 (23). Anal. ber. für C₉H₁₄N₂O₂S (214,28): C 50,44, H 6,59, N 13,08, S 14,96; gef.: C 50,22, H 6,45, N 13,33, S 14,78.

4. Perhydro-7'a-(dimethylamino)spiro[cyclopentan-1,7'(7'aH)-imidazo[4,3-b]oxazol]-5'-thion (**8c**). Eine Lsg. von 103 mg (1 mmol) **6** in 3 ml MeCN wurde mit 138 mg (1 mmol) **1c** versetzt und 6 d unter N₂ gerührt. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand aus MeCN umkristallisiert: 53 mg (22%) **8c**. Farblose Kristalle. Schmp. 163–165,5°. IR: 3430w, 3130s, 2990m, 2980s, 2890m, 2835m, 2795w, 1525s, 1475m, 1457m, 1450m, 1400m, 1332m, 1290s, 1235m, 1220m, 1187s, 1135m, 1088s, 1055w, 1045m, 1022s, 1003m, 980m, 945m, 913w, 860w, 785w, 720w. ¹H-NMR (90 MHz): 8,00 (br. s, NH); 4,4–4,15 (*m*, 1H, CH₂O); 3,9–3,7 (*t*-artiges *m*, CH₂N); 3,5–3,1 (*m*, 1H, CH₂O); 2,51 (s, (CH₃)₂N); 2,1–1,55 (*m*, 4 CH₂). ¹³C-NMR: 185,9 (s, C=S); 112,7 (s, C(7'a)); 75,5 (s, C(7')); 64,2 (*t*, CH₂O); 46,7 (*t*, CH₂N); 37,0 (*q*, (CH₃)₂N); 34,8, 34,6, 23,9, 21,8 (4 *t*, 4 CH₂). MS: 241 (6, M⁺), 198 (10), 197 (82), 196 (10), 139 (22), 138 (100), 137 (10), 126 (10), 115 (20), 111 (11), 95 (15), 94 (10), 86 (11), 84 (80), 82 (13), 72 (93), 68 (13), 67 (93), 66 (14), 65 (21), 60 (12), 58 (18), 56 (14), 55 (16), 54 (27), 53 (14), 45 (14), 44 (76), 43 (14), 42 (69), 41 (66), 40 (17). Anal. ber. für C₁₁H₁₉N₃OS (241,35): C 54,74, H 7,94, N 17,41, S 13,28; gef.: C 54,88, H 7,75, N 17,61, S 13,15.

Aus der Mutterlauge wurden nach Abdampfen des Lsgm. und präp. DC (Kieselgel, AcOEt/Hexan 1:1) 8 mg (4%) **7c** als farblose Kristalle vom Schmp. 159,5–160,5° erhalten.

5. Hydrolyse von **8c** zu **7c**. Eine Lsg. von 10 mg (0,041 mmol) **8c** in 1 ml 2N wässr. HCl und 1 ml MeOH wurde 48 h intensiv bei RT. gerührt. Übliche Aufarbeitung ergab quantitativ **7c**.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. M. Ametamey, B. R. Vincent, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 492.
- [2] S. M. Ametamey, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, J. P. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 2013.
- [3] H. Heimgartner, *Chimia* **1979**, 33, 111; *Isr. J. Chem.* **1981**, 21, 151.
- [4] U. G. Ettliger, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4792.
- [5] F. A. Devillanova, G. Verani, K. R. G. Devi, D. N. Sathyanarayana, *Spectrochim. Acta, Part A* **1980**, 36, 199.
- [6] W. Wold, *Acta Chim. Scand.* **1959**, 13, 1129.
- [7] K. R. G. Devi, D. N. Sathyanarayana, *Phosphorus Sulfur* **1981**, 11, 369; G. Cerioni, F. Cristiani, F. A. Devillanova, A. Diaz, *ibid.* **1982**, 14, 41; P. M. Heinrichs, S. Sheard, J. J. H. Ackermann, G. E. Maciel, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3222; F. Chanon, M. Rajzmann, M. Chanon, J. Metzger, *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 599.
- [8] M. V. Andreocci, D. A. Devillanova, C. Furlani, G. Mattogno, G. Verani, R. Zanoni, *J. Mol. Struct.* **1980**, 69, 151; M. V. Devillanova, M. Bossa, F. A. Devillanova, C. Furlani, G. Mattogno, G. Verani, R. Zanoni, *ibid.* **1981**, 71, 227.
- [9] S. M. Ametamey, R. Hollenstein, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 521.
- [10] H. Heimgartner, *Isr. J. Chem.* **1986**, 27, 3; H. Heimgartner, in 'Synthesis of Biologically Active Natural Products', Vol. 3 of the Proceedings of the Fifth International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products, Ed. R. Vlahov, Varna, 1989, S. 1.