

## 61. Reaktionen von 3-(Dimethylamino)-2H-azirinen mit 1,3-Benzoxazol-2(3H)-thion

von Simon M. Ametamey<sup>1)</sup> und Heinz Heimgartner\*

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

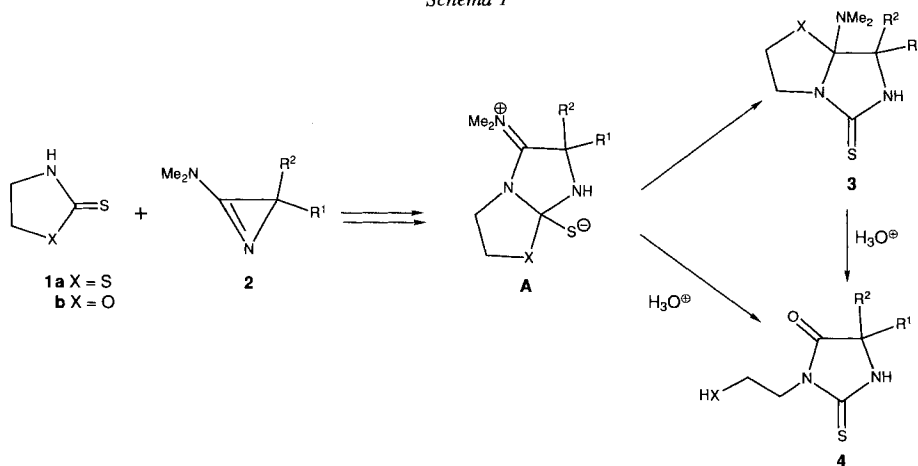
(14.III.90)

### Reaction of 3-(Dimethylamino)-2H-azirines with 1,3-Benzoxazole-2(3H)-thione

The reaction of 3-(dimethylamino)-2H-azirines **2** with 1,3-benzoxazole-2(3H)-thione (**5**), which can be considered as NH-acidic heterocycle ( $pK_a$  ca. 7.3), in MeCN at room temperature, leads to 3-(2-hydroxyphenyl)-2-thiohydantoin **6** and thiourea derivatives of type **7** (Scheme 2). A reaction mechanism for the formation of the products *via* the crucial zwitterionic intermediate **A'** is suggested. This intermediate was trapped by methylation with MeI and hydrolysis to give **9** (Scheme 4). Under normal reaction conditions, **A'** undergoes a ring opening to **B** which is hydrolyzed during workup to yield **6** or rearranges to give the thiourea **7**. A reasonable intermediate of the latter transformation is the isothiocyanate **E** (Scheme 3) which also could be trapped by morpholine. In *i*-PrOH at 55–65°, **2a** and **5** react to yield a mixture of **6a**, 2-(isopropylthio)-1,3-benzoxazole (**12**), and the thioamide **13** (Scheme 5). A mechanism for the surprising alkylation of **5** *via* the intermediate 2-amino-2-alkoxyaziridine **F** is proposed. Again *via* an aziridine, *e.g.* **H** (Scheme 6), the formation of **13** can be explained.

**1. Einleitung.** – Vor kurzem haben wir berichtet, dass 1,3-Thiazolidin-2-thion (**1a**) und 1,3-Oxazolidin-2-thion (**1b**) als NH-acide Heterocyclen schon bei Raumtemperatur mit 3-(Dimethylamino)-2H-azirinen **2** reagieren [1][2] (Scheme 1). Dabei werden unter anderem bicyclische Verbindungen vom Typ **3** oder Hydrolyseprodukte vom Typ **4** gebildet, deren Entstehung *via* ein Zwitterion **A** formuliert wird.

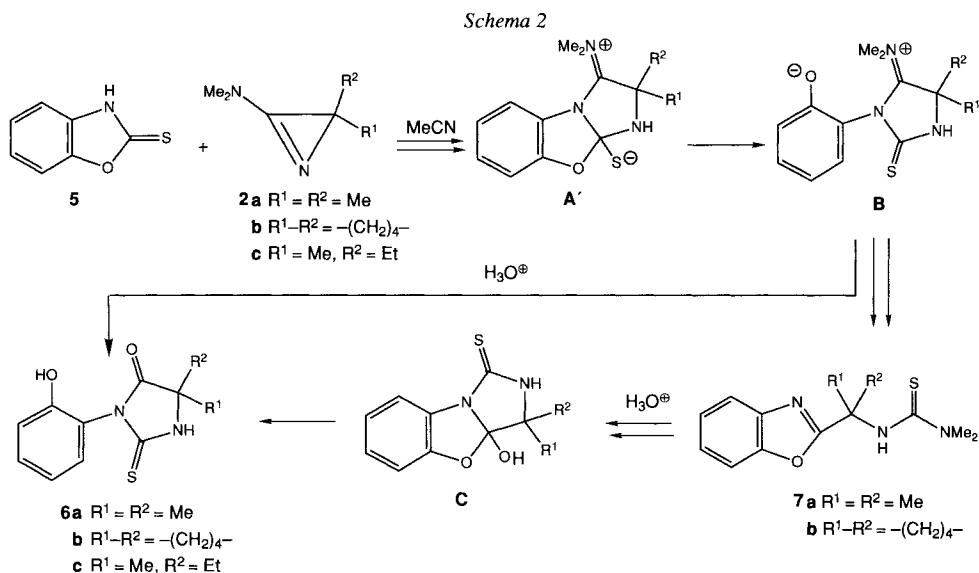
Scheme 1



<sup>1)</sup> Teil der Dissertation von S.M.A., Universität Zürich, 1989.

Als weiteres Substrat, das die Struktureinheit  $-X-(C=Y)-NH-$  ( $X = O$  oder  $S$  und  $Y = S$ ) enthält, die auch den Verbindungen **1a** und **1b** gemeinsam ist, wurde 1,3-Benzoxazol-2(3*H*)-thion (= 2-Mercaptobenzoxazol; **5**;  $pK_a$  ca. 7,3<sup>2)</sup>) mit **2** umgesetzt. Dabei interessierte uns vor allem der Einfluss des Substrates auf die Art der Folgereaktion des als Zwischenprodukt erwarteten Zwitterions vom Typ **A** (Schema 1), das in allen bisher untersuchten Reaktionen von **2** mit NH-aciden Heterocyclen als gemeinsame Zwischenstufe wahrscheinlich ist.

**2. Umsetzung von 1,3-Benzoxazol-2(3*H*)-thion (**5**) mit 3-Amino-2*H*-azirinen **2** in MeCN.** – Bei der Umsetzung von **5** mit den 3-(Dimethylamino)-2*H*-azirinen **2a** ( $R^1 = R^2 = Me$ ) und **2b** ( $R^1-R^2 = -(CH_2)_4-$ ) in MeCN wurden nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemperatur und chromatographischer Aufarbeitung Thiohydantoine vom Typ **6** und Thioharnstoff-Derivate vom Typ **7** im Verhältnis von ca. 1:1 isoliert<sup>3)</sup> (Schema 2). Die analoge Umsetzung von **5** mit **2c** ( $R^1 = Me, R^2 = Et$ ) ergab nur das Thiohydantoin **6c** in 52% Ausbeute; das Thioharnstoff-Derivat **7c** wurde in diesem Falle nicht aufgefunden.



Die Aufarbeitung des rohen Reaktionsgemisches der Umsetzung von **5** und **2b** nach Hydrolyse mit wässriger 2*N* HCl ergab als einziges Produkt **6b** in 78% Ausbeute. Dieses Ergebnis legt nahe, dass das ohne gezielte Hydrolyse in 30-40% Ausbeute erhaltene

<sup>2)</sup> Durch potentiometrische pH-Titration bestimmt.

<sup>3)</sup> Bei der Umsetzung von **2a** wurden Spuren einer dritten Verbindung nachgewiesen, bei der es sich um **13** (s. Schema 6) handelt.

Thioharnstoff-Derivat **7b** ebenfalls zum Thiohydantoin **6b** hydrolysiert worden war. Diese Vermutung wurde durch ein entsprechendes Kontroll-Experiment bestätigt: Behandlung von **7b** in MeOH mit wässriger 2N HCl lieferte nach 48 h bei Raumtemperatur in hoher Ausbeute **6b**.

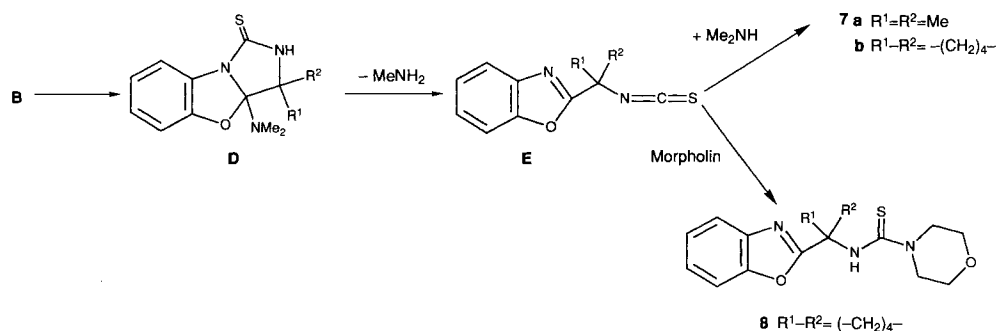
Die Struktur der Thiohydantoino **6** folgt aus ihren spektralen Daten. So tritt im IR-Spektrum (KBr) eine für Thiohydantoino charakteristische Bande bei  $1740\text{ cm}^{-1}$  auf (vgl. [2]). Eine weitere intensive Bande bei ca.  $1200\text{ cm}^{-1}$  kann der OH-Gruppe zugeschrieben werden (vgl. [2]). Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **6a** zeigt für die OH- und NH-Gruppe breite Signale bei 10,52 bzw. 9,82 ppm und für die  $(\text{Me})_2\text{C}$ -Gruppe ein  $s$  bei 1,41 ppm. Speziell erwähnt werden muss die Verbindung **6c**, bei der es sich laut  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum um ein (1:1)-Isomerenmischung handelt. Die Signale der Atome C(2), C(4) und C(5) des heterocyclischen Ringes, sowie der Substituenten an C(5) und der meisten aromatischen C-Atome erscheinen verdoppelt, wobei die Differenz zwischen den chemischen Verschiebungen meist kleiner als 0,1 ppm ist. Betrachtungen an *Dreiding*-Modellen lassen es als wahrscheinlich erscheinen, dass es sich bei den Isomeren um atropisomere Verbindungen handelt<sup>4)</sup>.

Die Struktur der Thioharnstoffe **7** wurde ebenfalls anhand ihrer spektralen Daten sowie durch Vergleich mit einer bekannten Struktur (s. [1]) bestimmt. Im MS von **7a** tritt als Basispik  $m/z$  160 ( $[M - \text{NHCSN}(\text{Me})_2]^+$ ) auf, eine Fragmentierung, die auch bei **7b** beobachtet wird.

Der Mechanismus der Bildung der Thiohydantoino **6** entspricht demjenigen der Umsetzung von **2** mit 1,3-Oxazolidin-2-thion (*Schema 1*). Dabei wird entweder das primär gebildete bicyclische Zwitterion **A'** (*Schema 2*), oder wahrscheinlicher das aus **A'** durch Spaltung der (C–O)-Bindung entstandene, den stabilen dipolaren Addukten aus der Umsetzung mit 5-(Trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-onen entsprechende Zwitterion **B** (vgl. [3]) unter den Aufarbeitungsbedingungen hydrolysiert. Ein wahrscheinliches Zwischenprodukt der unter Umlagerung verlaufenden Hydrolyse von **7** zu **6** ist das tricyclische Azacyclol **C** (*Schema 2*).

Für die Bildung der Thioharnstoff-Derivate **7** ist ein möglicher Reaktionsmechanismus in *Schema 3* skizziert. Danach geht das Zwitterion **B** (vgl. *Schema 2*) einen Ringschluss zu **D** ein, analog zur früher beschriebenen Bildung von **3** ( $X = \text{S}$ ) bei der Umsetzung von

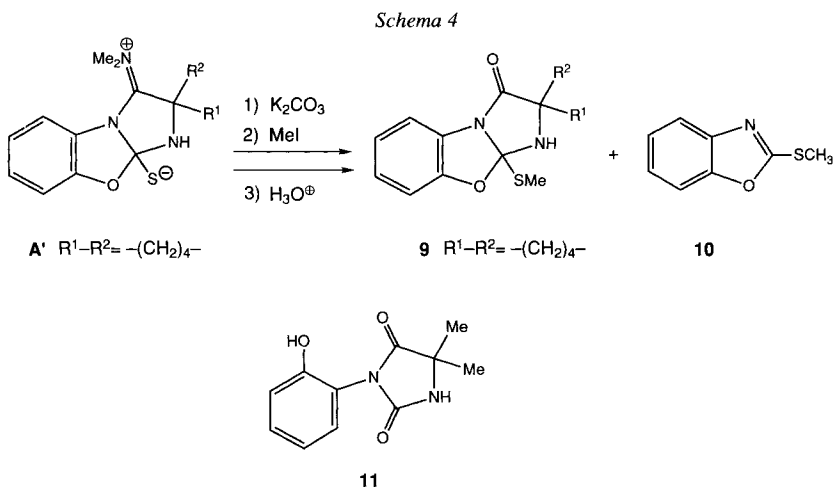
Schema 3



<sup>4)</sup> Die gehinderte Rotation um die  $\text{N}(3)-\text{C}(1')$ -Bindung der Verbindungen vom Typ **6** wird auch in den  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrern von **6a** und **6b** beobachtet, wo die beiden  $\text{CH}_3$ -Gruppen an C(5) in **6a** als 2  $q$  bei 24,0 und 23,7 ppm sowie die  $\text{CH}_2$ -Gruppen in **6b** als 3  $t$  bei 37,3, 37,1 und 24,9 ppm absorbieren.

1,3-Thiazolidin-2-thion (**1a**) mit **2** [1] (Schema 1). Unter Abspaltung von  $\text{Me}_2\text{NH}$  wird dann das Isothiocyanat **E** gebildet, welches nun mit  $\text{Me}_2\text{NH}$  zum Thioharnstoff-Derivat **7** reagiert. Eine Bestätigung dieses Reaktionsverlaufs wurde dadurch erhalten, dass **E** durch Morpholin, das man dem Reaktionsansatz von **2b** und **5** zugegeben hatte, unter Bildung von **8** abgefangen wurde.

Einen direkten Hinweis für das Auftreten des Zwitterions **A'** als Zwischenprodukt der Reaktion von **2b** und **5** lieferte die Behandlung des Reaktionsgemisches mit  $\text{MeI}$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Nach 27 h Rühren bei Raumtemperatur und anschliessender Hydrolyse mit  $2N$   $\text{HCl}$  wurde in 38% Ausbeute die tetracyclische Verbindung **9** neben ca. 30% 2-(Methylthio)-1,3-benzoxazol (**10**) erhalten (Schema 4). Bei **9** handelt es sich offensichtlich um ein hydrolysiertes Abfangprodukt von **A'**<sup>5)</sup>. Die analoge Methylierung und Hydrolyse des Rohproduktes der Umsetzung von **5** mit **2a** ergab neben **10** (34%) das Hydantoin **11** in einer Ausbeute von 46% (Schema 4). Das erwartete Abfangprodukt vom Typ **9** konnte in diesem Falle nicht nachgewiesen werden; eine weitergehende Hydrolyse führte offenbar zu **11**.

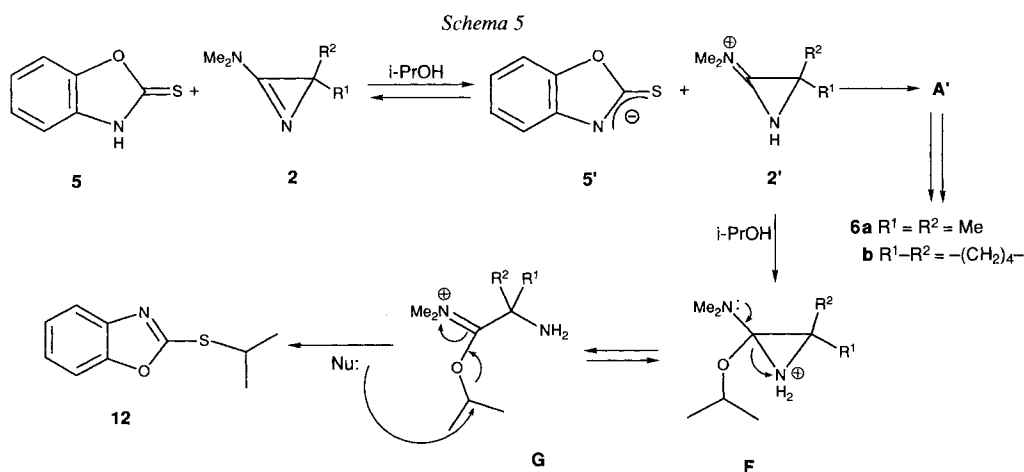


**3. Umsetzung von 1,3-Benzoxazol-2(3H)-thion (5) mit 3-Amino-2H-azirinen 2 in i-PrOH.** – Bei der Umsetzung von **5** mit dem Aminoazirin **2b** in *i*-PrOH bei 55–60° wurde ebenfalls das Thiohydantoin **6b** (Schema 2) gebildet, während der Thioharnstoff **7b** nicht nachgewiesen werden konnte. Als zweites Produkt wurde in mässigen Ausbeuten das 2-(Isopropylthio)-1,3-benzoxazol (**12**)<sup>6)</sup> erhalten. Ein möglicher Bildungsweg für diese

<sup>5)</sup> Die Verbindung **9** zeichnet sich im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum durch ein *s* bei 119,7 ppm für das quartäre C(9'a) und ein *q* bei 12,3 ppm für die MeS-Gruppe aus.

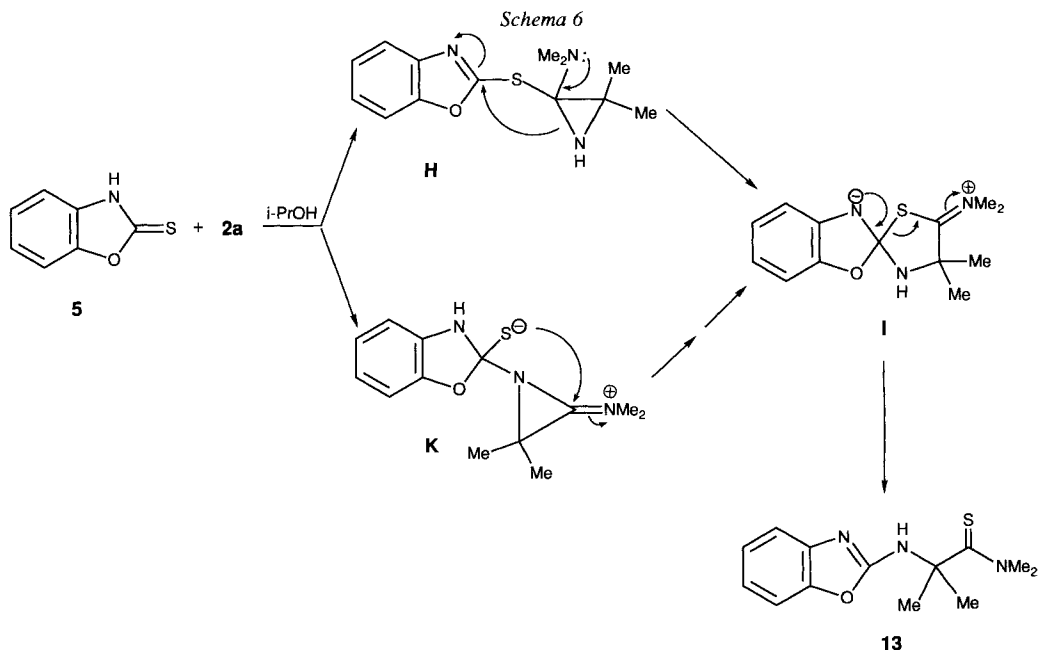
<sup>6)</sup> Zum Strukturbeweis von **12** wurde **5** mit *i*-PrBr in Gegenwart von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  alkyliert. Die Spektren des erhaltenen Produktes erwiesen sich als identisch mit denjenigen von **12**. Dass die Alkylierung am S- und nicht am N-Atom erfolgt ist, ergibt sich aus der chemischen Verschiebung von 38,3 ppm für  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum.

überraschende *S*-Alkylierung ist im *Schema 5* dargestellt: Das protonierte Aminoazirin **2'** reagiert entweder mit dem Thioamidat **5'** *via* **A'** zu **6** oder mit dem nucleophilen Lösungsmittel (*i*-PrOH) zum Aziridin-Derivat **F** (Orthoamid), das sich zum offenkettigen *O*-alkylierten Amid **G** umlagert. Das Thioamidat **5'** greift nun als Nucleophil in einer  $S_N2$ -Reaktion die (*i*-Pr)-Gruppe von **G** an, wobei **12** und *N,N*-Dimethyl-2-aminoisobutyramid gebildet wird. Analoge Alkylierungen wurden auch bei der Reaktion von **2a** mit 1-Methyl-5,5-diethylbarbitursäure, 1,5,5-Trimethylhydantoin und 1-Isopropyl-7-methylchinazolin-2,4-dion in protischen polaren Lösungsmitteln wie *i*-PrOH, PhCH<sub>2</sub>OH oder Butan-2-ol beobachtet [4]. Im letzten Fall wurde gezeigt, dass die Gesamtreaktion unter Inversion der Konfiguration der (1-Methylpropyl)-Gruppe verläuft. Die treibende Kraft für diese Reaktion scheint neben dem Abbau der Ringspannung die Ausbildung einer energetisch günstigen Amid-Gruppierung zu sein. Die hier beobachtete Alkylierung ist vergleichbar mit der in [5] bzw. [6] beschriebenen Reaktion (vgl. dazu auch [7]).



Aus der Umsetzung von **5** mit **2a** in *i*-PrOH wurde neben **6a**, **12** und Spuren von **7a** ein weiteres (1:1)-Addukt vom Typ **13** isoliert, einer zum Thioharnstoff **7a** isomeren Verbindung. In *Schema 6* ist ein Vorschlag für die Bildung von **13** formuliert. Danach konkurriert der nucleophile Angriff des S-Atoms von **5'** am Amidinium-C-Atom des protonierten Azirins **2'** unter Bildung des Aziridins **H** mit demjenigen des N-Atoms, der zur Ausbildung des Zwitterions **A'** (*Schema 2*) führt (Thiolate sind bessere Nucleophile als die entsprechenden N-Anionen). Umlagerung des Aziridins **H** *via* das spirocyclische Zwitterion **I** würde die Bildung von **13** erklären. Allerdings ist eine Reaktion, bei der **2** als Nucleophil mit **5** reagiert, nicht auszuschliessen. Das dabei als Zwischenprodukt auftretende Aziridin **K** (*Schema 6*) könnte sich ebenfalls zu **I** umlagern.

**4. Zusammenfassung.** – Die voranstehend beschriebenen Umsetzungen von 3-(Dimethylamino)-2*H*-azirinen **2** mit 1,3-Benzoxazol-2(3*H*)-thion (**5**) bestätigen den in anderen Arbeiten (s. [3][8] und dort zit. Lit.) postulierten Verlauf von Reaktionen mit NH-aciden Heterocyclen.



Das Auftreten eines bicyclischen Zwitterions vom Typ A (*Schema 1*) konnte im Falle von A' (*Schema 2* und *4*) erstmals durch eine Abfangreaktion (Methylierung und Hydrolyse) nachgewiesen werden, nachdem schon früher bei der Umsetzung von **2a** mit 2,3,4,6-Tetrahydro-4-methyl[1,2,4]triazino[3,4-*a*]isoindol-3,6-dion ein Hydrolyseprodukt mit dem intakten Ringsystem des entsprechenden Zwitterions erhalten worden war [9].

Für die Bildung der Produkte **6** und **7** sind in *Schema 2* und *3* Reaktionswege vorgeschlagen, die *via* die Zwitterionen A' und B verlaufen. Das Phenolat B wird dann teilweise zu **6** hydrolysiert oder cyclisiert sich – in Analogie zu den in [1][2] beschriebenen Reaktionen – unter nucleophiler Addition an die Iminium-Gruppe zu D, welches über das Isothiocyanat E zum Thioharnstoff-Derivat **7** (oder **8**) führt. Dass A' keine Ring-erweiterung (unter Spaltung der zentralen (C–N)-Bindung) zum 8gliedrigen Ring eingeht, ist darauf zurückzuführen, dass es sich beim Phenolat ebenfalls um eine gute Abgangsgruppe handelt. Damit fügen sich diese Umsetzungen in MeCN gut in das Bild der früher beschriebenen Reaktionen mit NH-aciden Heterocyclen ein (s. [1–3]).

Neu aber ist die Bildung des Thioamids **13** bei der Umsetzung in *i*-PrOH (*Schema 6*). Speziell erwähnt werden muss auch die 'Isopropylierung' von **5**. Für den in *Schema 5* formulierten Mechanismus spricht die Tatsache, dass **5** weder in reinem *i*-PrOH noch bei Zusatz von Amidin-Basen (z.B. DBU) **12** liefert. In [4] wurde zudem gezeigt, dass analoge Reaktionen nur dann auftreten, wenn ein acider Heterocyclen eingesetzt wird, d.h. wenn **2** protoniert wird.

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. [10][11]. Wenn nicht anders vermerkt, IR-Spektren in KBr, NMR-Spektren in  $\text{CDCl}_3$  bei 200 ( $^1\text{H}$ ) oder 50,4 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) und MS bei 70 eV (Angabe der Pike in  $m/z$  ( $>10\%$ ) ab  $m/z$  40).

1. Umsetzung von 1,3-Benzoxazol-2(3H)-thion (**5**) mit 3-(Dimethylamino)-2H-azirinen **2** in MeCN. 1.1. 3-(2-Hydroxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-thioxoimidazolidin-4-on (**6a**) und N-[1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-1-methylethyl]-N',N'-dimethylharnstoff (**7a**). Eine Lsg. von 302 mg (2 mmol) **5** und 224 mg (2 mmol) 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (**2a**) in 5 ml MeCN wurde 3 d unter  $\text{N}_2$  bei RT. gerührt. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und mittels präp. DC (Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  1:1) gereinigt: 125 mg (32%) **6a** und 104 mg (27%) **7a** neben Spuren von **13** (s. *Exper. 3.1*).

Daten von **6a**: Farblose Kristalle. Schmp. 232,5–234°. IR: 3625w, 3415s, 3155s, 3000m, 1750s, 1740s, 1600m, 1530s, 1510s, 1463s, 1413s, 1380m, 1285s, 1195s, 1160m, 1140m, 1096m, 972w, 930w, 860w, 842m, 817m, 760s, 692m.  $^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{D}_6)$ DMSO): 10,52 (br. s, OH); 9,82 (s, NH); 7,3–7,2, 7,1–7,0, 6,95–6,8 (3 m, Intensitätsverhältnis 1:1:2, 4 arom. H); 1,41 (s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $(\text{D}_6)$ DMSO): 181,2, 177,0 (2 s, C=S, C=O); 153,8 (s, arom. C); 130,8, 130,0 (2 d, 2 arom. C); 120,7 (s, arom. C); 118,8, 116,0 (2 d, 2 arom. C); 60,7 (s, C(5)); 24,0, 23,7 (2 q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ). MS: 236 (100,  $M^+$ ), 219 (33), 203 (10), 191 (29), 175 (38), 152(13), 151 (46), 136 (29), 134 (19), 133 (14), 120 (12), 109 (11), 101 (18), 100 (42), 91 (17), 65 (10), 64 (15), 58 (63), 52 (13), 42 (28), 41 (35). Anal. ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (236,29): C 55,91, H 5,12, N 11,86, S 13,57; gef.: C 54,80, H 4,91, N 11,76, S 13,53.

Daten von **7a**: Farblose Kristalle. Schmp. 176–179°. IR: 3400m, 3060w, 2985w, 2930w, 1645w, 1615m, 1570m, 1455m, 1390m, 1365m, 1340s, 1294m, 1245s, 1170m, 1130s, 1100m, 1057w, 1018w, 935w, 890w, 870w, 805m, 762m, 754s, 710m.  $^1\text{H-NMR}$  (90MHz): 7,85–7,25 (m, 4 arom. H); 6,22 (br. s, NH); 3,27 (s,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ); 2,00 (s,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 180,7, 170,1 (2 s, C=S, C=N); 150,3, 140,6 (2 s, 2 arom. C); 124,4, 124,1, 119,5, 110,7 (4 d, 4 arom. C); 55,7 (s, C(1)); 40,4 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ); 27,2 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ). MS: 263 (19,  $M^+$ ), 175 (15), 161 (20), 160 (100), 159 (14), 133 (10), 112 (30), 103 (16), 100 (14), 97 (26), 91 (15), 88 (30), 84 (10), 75 (11), 72 (29), 71 (30), 65 (23), 64 (20), 63 (26), 51 (12), 47 (20), 45 (22), 44 (57), 43 (28), 42 (39), 41 (62). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$  (263,36): C 59,28, H 6,51, N 15,96, S 12,17; gef.: C 59,20, H 6,79, N 16,18, S 12,12.

1.2. 3-(2-Hydroxyphenyl)-2-thioxo-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-on (**6b**) und N-[1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-cyclopentyl]-N',N'-dimethylthioharnstoff (**7b**). Eine Lsg. von 302 mg (2 mmol) **5** in 5 ml MeCN wurde mit 276 mg (2 mmol) N,N-Dimethyl-1-azaspiro[2.4]hept-1-en-2-ylamin (**2b**) versetzt und 3 d unter  $\text{N}_2$  gerührt. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand aus MeCN umkristallisiert und i.HV. getrocknet: 71 mg (37%) **6b**. Aus der Mutterlauge wurden nach Chromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{Hexan}$  1:1:1) 92 mg (43%) **7b** erhalten.

In einem zweiten Experiment wurde eine Lsg. von 151 mg (1 mmol) **5** in 4 ml MeCN mit 138 mg (1 mmol) **2b** versetzt und 3 d unter  $\text{N}_2$  gerührt. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand in 6 ml MeOH und 1,5 ml 2N wässr. HCl gelöst, 48 h bei RT. gerührt und danach eingedampft. Der Rückstand wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$  versetzt, 3  $\times$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die org. Phase eingedampft und der Rückstand aus MeCN umkristallisiert: 105 mg (78% bzgl. umgesetztes **5**) **6b**.

Daten von **6b**: Farblose Kristalle. Schmp. 281–283°. IR: 3410s, 3245m, 3000w, 2980w, 2950w, 2920w, 2880w, 1740s, 1600m, 1535s, 1510m, 1465m, 1455m, 1440m, 1415s, 1345m, 1328m, 1290m, 1276w, 1252s, 1200s, 1158m, 1105m, 1088w, 1032w, 1020w, 980w, 867m, 846w, 825w, 715m.  $^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{D}_6)$ DMSO): 10,70 (br. s, OH); 9,82 (br. s, NH); 7,3–7,2, 7,1–7,0, 6,95–6,8 (3 m, Intensitätsverhältnis 1:1:2, 4 arom. H); 2,1–1,7 (m, 4  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $(\text{D}_6)$ DMSO): 181,2, 177,5 (2 s, C=S, C=O); 153,9 (s, arom. C); 130,9, 130,3 (2 d, 2 arom. C); 120,6 (s, arom. C); 118,9, 116,4 (2 d, 2 arom. C); 70,0 (s, C(5)); 37,3, 37,1, 24,9 (3 t, 4  $\text{CH}_2$ ). MS: 263 (17,  $M^+$ ), 262 (100), 245 (27), 217 (48), 202 (10), 201 (65), 152 (15), 151 (51), 136 (23), 135 (11), 126 (20), 122 (10), 120 (12), 109 (23), 91 (23), 84 (67), 82 (12), 80 (11), 79 (14), 78 (10), 67 (56), 65 (26), 64 (22), 63 (16), 55 (13), 54 (29), 53 (11), 52 (21), 51 (17), 41 (49), 40 (12). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (262,32): C 59,52, H 5,38, N 10,68, S 12,22; gef.: C 59,45, H 5,64, N 10,94, S 12,14.

Daten von **7b**: Farblose Kristalle. Schmp. 151–152,5°. IR: 3400w, 3240m, 2960m, 2925m, 2875m, 1610w, 1555s, 1545s, 1490w, 1405s, 1375s, 1343s, 1315s, 1260m, 1245s, 1163m, 1100m, 1045m, 1005m, 945w, 925w, 900w, 885w, 800m, 762s, 752m, 745s.  $^1\text{H-NMR}$  (90MHz): 7,7–7,15 (m, 4 arom. H); 6,24 (br. s, NH); 3,24 (s,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ); 2,65–2,35 (m, 2  $\text{CH}_2$ ); 2,0–1,7 (m, 2  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 181,6 (s, C=S); 170,0 (s, C=N); 150,3, 141,0 (2 s, 2 arom. C); 124,2, 124,0, 119,4, 110,7 (4 d, 4 arom. C); 66,0 (s, C(1)); 40,6 (q,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ); 39,2, 24,0 (2 t, 4  $\text{CH}_2$ ). MS: 289 (11,  $M^+$ ), 201 (17), 187 (17), 186 (100), 185 (32), 184 (20), 158 (10), 151 (12), 144 (13), 138 (12), 120 (29), 91 (21), 88 (34), 78 (12), 77 (14), 71 (13), 67 (45), 65 (35), 64 (35), 63 (45), 62 (11), 52 (18), 51 (25), 50 (11), 45 (10), 44 (36), 42 (22), 40 (42). Anal. ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$  (289,40): C 62,25, H 6,62, N 14,52, S 11,08; gef.: C 61,77, H 6,67, N 14,20, S 10,80.

1.3. *3-(2-Hydroxyphenyl)-5-ethyl-5-methyl-2-thioxoimidazolidin-4-on (6c)*. Eine Lsg. von 151 mg (1 mmol) **5** in 4 ml MeCN wurde mit 126 mg (1 mmol) 3-(Dimethylamino)-2-ethyl-2-methyl-2H-azirin (**2c**) versetzt und 3 d unter N<sub>2</sub> gerührt. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan 2:2:1) gereinigt: 82 mg (52% bzgl. umgesetztes **5**) eines ca. (1:1)-Isomerengemisches **6c**. Farblose Kristalle. Schmp. 192,5–194,5°. IR: 3380s, 3280w, 2985w, 2935w, 1740s, 1640w, 1605w, 1583w, 1525s, 1455s, 1412s, 1390w, 1372w, 1355w, 1320m, 1300m, 1243m, 1187m, 1178m, 1130m, 1104w, 1040w, 1005w, 990w, 972w, 926w, 856w, 832w, 815w, 796w 750m. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO): 10,47 (*d*, *J* = 7, OH); 9,83 (*d*, *J* = 6,7, NH); 7,25–6,85 (*m*, 4 arom. H); 1,8–1,7 (*m*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,38 (*s*, CH<sub>3</sub>-C(5)); 0,95–0,8 (*m*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO): 181,34, 181,28, 176,01, 176,0 (4 *s*, C=S, C=O); 153,3 (*s*, arom. C); 130,4, 130,1, 129,7, 129,6 (4 *d*, 2 arom. C); 120,3, 120,2 (2 *s*, arom. C); 118,3, 118,2, 115,9, 115,6 (4 *d*, 2 arom. C); 64,04, 64,00 (2 *s*, C(5)); 29,92, 29,87 (2 *t*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 22,0, 21,9 (2 *q*, CH<sub>3</sub>-C(5)); 7,2 (*q*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). MS: 250 (15, M<sup>+</sup>), 190 (15), 189 (100), 188 (14), 174 (11), 152 (12), 151 (63), 147 (10), 135 (22), 134 (15), 120 (10), 91 (31), 88 (11), 72 (14), 65 (12), 64 (23), 63 (15), 55 (21), 52 (10), 51 (10), 44 (18), 42 (25), 41 (12). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (250,31): C 57,58, H 5,64, N 11,19, S 12,81; gef.: C 57,65, H 5,92, N 11,41, S 12,54.

1.4. *1',2',3',9'a-Tetrahydro-9'a-(methylthio)spiro[cyclopentan-1,2'-imidazo[2,1-b][1,3]benzoxazol]-3'-on (9)*. Eine Lsg. von 302 mg (2 mmol) **5** in 5 ml MeCN wurde mit 276 mg (2 mmol) **2b** unter Feuchtigkeitsausschluss 1 d gerührt. Dann wurden 286 mg (2 mmol) getrocknetes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugegeben und innerhalb von 10 min 0,5 ml (8 mmol) CH<sub>3</sub>I zugetropft. Nach 27 h Rühren bei RT. wurde mit 4 ml MeOH und 2 ml 2N wässr. HCl versetzt und 45 h bei RT. gerührt. Dann wurde filtriert, die Mutterlauge eingeengt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt und die org. Phase 3 × mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Abdampfen des CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Chromatographie (Kieselgel, AcOEt/Hexan 2:1) und Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O ergaben 103 mg (38%) **9** neben 66 mg (30%) 2-(Methylthio)-1,3-benzoxazol (**10**).

*Daten von 9*: Farblose Kristalle. Schmp. 163,5–166°. IR: 3490m, 2950w, 2920w, 1723s, 1600w, 1574s, 1510w, 1462w, 1454w, 1380w, 1360w, 1293w, 1248m, 1160w, 1115w, 1010w, 975w, 968w, 862w, 863w, 835w, 770w. <sup>1</sup>H-NMR: 7,3–7,15 (*m*, 2 arom. H, NH); 7,0–6,9 (*m*, 2 arom. H); 2,50 (*s*, CH<sub>3</sub>S); 2,2–1,85 (*m*, 4 CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 185,2 (*s*, C=O); 161,6, 153,2 (2 *s*, 2 arom. C); 130,9, 129,3, 120,1, 117,4 (4 *d*, 4 arom. C); 119,7 (*s*, C(9'a)); 37,7, 26,0 (2 *t*, 4 CH<sub>2</sub>); 12,3 (*q*, CH<sub>3</sub>S). MS: 276 (26, M<sup>+</sup>), 229 (31), 202 (16), 201 (100), 166 (19), 165 (27), 151 (14), 146 (10), 135 (32), 132 (10), 109 (16), 95 (32), 91 (10), 67 (34), 65 (11), 61 (43), 44 (21), 43 (36), 41 (22).

*Daten von 10*: Blassgelbes Öl. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3080w, 3050w, 2995m, 2940w, 1772w, 1600w, 1500s, 1470w, 1455s, 1435w, 1420w, 1340w, 1320w, 1285w, 1240s, 1180w, 1138s, 1100m, 1003w, 980w, 928w, 910w, 885w, 805m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,65–7,05 (*m*, 4 arom. H); 2,72 (*s*, CH<sub>3</sub>S). <sup>13</sup>C-NMR: 165,7 (*s*, C=N); 152,0, 142,0 (2 *s*, 2 arom. C); 124,2, 123,8, 118,3, 109,8 (4 *d*, 4 arom. C); 14,5 (*q*, CH<sub>3</sub>S). MS: 165 (30, M<sup>+</sup>), 150 (12), 132 (26), 122 (100), 106 (12), 96 (10), 95 (10), 78 (28), 70 (13), 64 (29), 63 (54), 62 (24), 61 (15), 58 (12), 52 (13), 51 (28), 50 (22), 46 (13), 45 (40), 44 (14). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NOS (165,61): C 58,26, H 4,26, N 8,46, S 19,36; gef.: C 58,39, H 4,50, N 8,72, S 19,51.

1.5. *3-(2-Hydroxyphenyl)-5,5-dimethylimidazolidin-2,4-dion (= 5,5-Dimethyl-3-(2-hydroxyphenyl)-hydantoin; 11)*. Eine Lsg. von 302 mg (2 mmol) **5** in 10 ml MeCN wurde mit 280 mg (2,5 mmol) **2a** versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 48 h bei RT. gerührt. Danach wurde innerhalb von 10 min tropfenweise mit 0,5 ml (8 mmol) MeI versetzt, 3 d bei RT. gerührt, das Lsgm. abgedampft, der Rückstand in 6 ml MeOH und 2 ml 2N wässr. HCl gelöst, 12 d bei RT. stehengelassen und nach üblicher Aufarbeitung chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 1:1): 117 mg (46% bzgl. umgesetztes **5**) **11** neben 64 mg (34%) **10**.

*Daten von 11*: Farblose Kristalle. Schmp. 108,5–112°. IR: 3620w, 3460m, 3210m, 3100w, 2960w, 2920w, 1715m, 1710s, 1705s, 1600m, 1510m, 1460m, 1425s, 1375m, 1363m, 1300w, 1280m, 1245m, 1205w, 1190w, 1155m, 1110w, 1068m, 1030w, 970w, 945w, 868w, 826w, 770m, 755m, 690m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,35–7,25 (*m*, 2 arom. H); 7,1–7,0 (*m*, 2 arom. H); 6,73, 5,90 (2 *br. s*, OH, NH); 1,60 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO): 176,9, 154,8 (2 *s*, 2 C=O); 153,9 (*s*, arom. C); 130,3, 130,1, 119,0, 116,4 (4 *d*, 4 arom. C); 119,6 (*s*, arom. C); 58,1 (*s*, C(5)); 24,9 (*q*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 220 (56, M<sup>+</sup>), 136 (20), 135 (31), 134 (12), 84 (10), 79 (12), 58 (100), 52 (12), 42 (24), 41 (15).

2. *Umsetzung von 5 mit 2b in Gegenwart von Morpholin*. Eine Lsg. von 151 mg (1 mmol) **5** in 5 ml MeCN wurde mit 138 mg (1 mmol) **2b** versetzt und bei RT. gerührt. Nach 24 h wurden 2 ml Morpholin zugegeben und weitere 3 d intensiv gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und der Rückstand wurde mittels präp. DC (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 1:1) gereinigt. Die Produkte wurden i.HV. getrocknet: ca. 40% **5**, 18% **6b**, 22% **7b** und 27 mg (8%) N-[1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)cyclopentyl]morpholin-4-carbothioamid (**8**). Farblose Kristalle. Schmp. 161,5–164°. IR: 3430w, 3310w, 3230m, 3040w, 2870m, 1605w, 1555s, 1540s, 1455s, 1400m, 1375m,



1350s, 1320s, 1270m, 1233s, 1198s, 1165w, 1148w, 1125s, 1110s, 1070w, 1050m, 1023m, 1010w, 948w, 930w, 885m, 850w, 798w. <sup>1</sup>H-NMR: 7,7–7,25 (m, 4 arom. H); 6,23 (br. s, NH); 3,85–3,7 (m, 4 CH<sub>2</sub>); 2,65–2,45 (m, 2 CH<sub>2</sub>); 2,0–1,9 (m, 2 CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 182,4 (s, C=S); 169,6 (s, C=N); 150,3, 141,2 (2 s, 2 arom. C); 124,3, 124,1, 119,5, 110,7 (4 d, 4 arom. C); 66,12 (s, C(1)); 66,06 (t, 2 CH<sub>2</sub>O); 47,6 (t, 2 CH<sub>2</sub>N); 39,1, 24,1 (2 t, 4 CH<sub>2</sub>). MS: 331 (12, M<sup>+</sup>), 187 (21), 186 (100), 185 (33), 184 (15), 180 (16), 120 (19), 87 (10), 86 (15), 84 (12), 67 (23), 57 (15), 41 (14). Anal. ber. für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (331,44): C 61,61, H 6,39, N 12,68, S 9,67; gef.: C 61,18, H 6,36, N 12,92, S 9,51.

3. Umsetzung von **5** mit **2** in *i*-PrOH. 3.1. Umsetzung von **5** mit **2a**. In Analogie zu *Exper. 1.1* wurde **5** mit **2a** in *i*-PrOH 24 h auf 55–65° erhitzt: 38% **6a**, 24% 2-(Isopropylthio)-1,3-benzoxazol (**12**; s. *Exper. 4*) und 25% 2-[(1,3-Benzoxazol-2-yl)amino]-2,N,N-trimethylpropanthioamid (**13**) neben Spuren von **7a**.

*Daten von 13*: Farblose Kristalle. Schmp. 145–146,5°. IR: 3430w, 3130w, 2930m, 1660s, 1587s, 1510m, 1457s, 1387m, 1362m, 1352m, 1340m, 1282m, 1270w, 1242s, 1193m, 1155m, 1140m, 1100m, 1055m, 1035m, 1010m, 950w, 924w, 890w, 865w, 848w, 757m, 745m. <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz): 8,26 (br. s, NH); 7,4–6,95 (m, 4 arom. H); 3,48 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,89 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). <sup>13</sup>C-NMR: 205,4 (s, C=S); 160,1 (s, C=N); 148,1, 141,3 (2 s, 2 arom. C); 124,1, 121,0, 115,7, 109,2 (4 d, 4 arom. C); 62,1 (s, C(2)); 38,3 (br. q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 28,8 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 263 (3, M<sup>+</sup>), 176 (15), 175 (100), 135 (24), 134 (23), 133 (19), 105 (12), 88 (16), 86 (19), 85 (16), 78 (14), 71 (11), 63 (10), 52 (15), 51 (21), 47 (13), 45 (17), 44 (32), 43 (28), 42 (53), 41 (53).

3.2. Umsetzung von **5** mit **2b**. In Analogie zu *Exper. 1.3* wurde **5** mit **2b** in *i*-PrOH 1 d auf 55–60° erwärmt. Übliche Aufarbeitung lieferte in 47% Ausbeute **6b** und 40% **12** (s. *Exper. 4*).

4. Umsetzung von **5** mit *i*-PrBr zu 2-(Isopropylthio)-1,3-benzoxazol (**12**). Zu einer Lsg. von 151 mg (1 mmol) **5** in 4,5 ml Aceton wurden bei RT. 138 mg (1 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gegeben und innerhalb von 5 min 0,2 ml (ca. 2 mmol) *i*-PrBr zugepft. Nach 24 h Rühren wurde das Lsgm. abgedampft, der Rückstand mit H<sub>2</sub>O versetzt, 3 × mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die org. Phase eingedampft. Säulenchromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ergab 95 mg (49%) **12** als blassgelbes Öl. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3080w, 3050w, 2980m, 2925w, 2870w, 1773w, 1605w, 1498s, 1470m, 1453s, 1402m, 1375m, 1338w, 1312m, 1285m, 1236s, 1130s, 1096s, 1058m, 1040w, 1002w, 925w, 908w, 882w, 855w. <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz): 7,7–7,2 (m, 4 arom. H); 4,01 (sept., J = 7, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1,50 (d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH). <sup>13</sup>C-NMR: 164,7 (s, C=N); 151,5, 142,0 (2 s, 2 arom. C); 124,2, 123,8, 118,4, 109,8 (4 d, 4 arom. C); 38,3 (d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 23,3 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). MS: 193 (16, M<sup>+</sup>), 151 (100), 122 (12), 91 (18), 63 (11), 44 (19), 42 (16). Anal. ber. für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NOS (193,26): C 62,14, H 5,74, N 7,25, S 16,59; gef.: C 62,02, H 5,71, N 7,02, S 16,20.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. M. Ametamey, R. Prewo, J. H. Bieri, H. Heimgartner, J.P. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2013.
- [2] S. M. Ametamey, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 594.
- [3] S. M. Ametamey, B. R. Vincent, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 492.
- [4] M. Schläpfer-Dähler, Dissertation, Universität Zürich, 1989.
- [5] H. Bredereck, F. Effenberger, G. Simchen, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1350; W. Kantlehner, B. Funke, *ibid.* **1971**, *104*, 3711; R. Richter, B. Tucker, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2625.
- [6] H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 296; H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1746.
- [7] H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1653; F. Cramer, M. Winter, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 989; Y. Egawa, M. Suzuki, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 589; V. A. Pattison, J. G. Colson, R. L. K. Carr, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1084.
- [8] H. Heimgartner, *Isr. J. Chem.* **1981**, *21*, 151.
- [9] S. Chaloupka, J. H. Bieri, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1797; F. Stierli, H. Heimgartner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [10] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262.
- [11] P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1153.