

Beiträge zur Chemie von 1,2,4-Oxadiazolen mit C-5-Heteroatom-Bindung, II<sup>1)</sup>

## Synthese von 5,6-Dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinen durch Ringerweiterung von $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolin-5-onen

Kálmán Takács, Kálmán Harsányi\*, Pál Kolonits\*\* und K. Ilona Ajzert

Forschungslaboratorium der Pharmazeutischen und Chemischen Werke Chinoin,  
H-1325 Budapest-Ujpest 1, Pf: 110, und

Forschungsgruppe der Alkaloidchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften \*\*, Budapest

Eingegangen am 19. November 1974

Die durch Reaktion der  $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolin-5-one **4** mit Epoxiden bzw. Epichlorhydrin hergestellten *N*-(2-Hydroxyalkyl)- bzw. *N*-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-Derivate **6**, **8** werden bei der Synthese von 5,6-Dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinen (**2**) bzw. der *N*-monosubstituierten Amidoxime **7**, **11** als Ausgangsmaterialien eingesetzt. Die Reaktionsfähigkeit von **2** gegenüber Methyljodid und Acylierungsmitteln wird beschrieben.

### 1,2,4-Oxadiazoles Containing a C-5-Heteroatom Bond, II<sup>1)</sup>

#### Synthesis of 5,6-Dihydro-4H-1,2,4-oxadiazines by Ring Extension of $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolin-5-ones

*N*-(2-Hydroxyalkyl)-, and *N*-(3-chloro-2-hydroxypropyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-5-one derivatives (**6**, **8**), prepared by reaction of  $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-5-ones (**4**) with alkylene oxides or epichlorohydrine, respectively, are used as starting materials for the synthesis of 5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazines (**2**) as well as for that of *N*-monosubstituted amidoximes (**7**, **11**). The reactivity of **2** with methyl iodide and acylating agents is reported.

In der vorhergehenden Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir eine neue Synthese *N*-monosubstituierter Amidoxime durch alkalische Ringöffnung der *N*<sup>4</sup>-substituierten  $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolin-5-one beschrieben.

Aus dem Kreise der *N*-monosubstituierten Amidoxime können die *N*-(2-Halogenalkyl)-benzamidoxime (**1**, R = Ar, R' = H, CH<sub>3</sub>, Hal = Cl, Br) nach Rajagopalan und Talaty<sup>2)</sup> bei der Synthese von 5,6-Dihydro-4H-1,2,4-oxadiazinen (**2**) als Ausgangsmaterial benutzt werden. Eine allgemeine Anwendung dieser Synthese ist aber durch die schlechte Zugänglichkeit der Verbindungen **1** gehindert, da die Einführung der *N*-Halogenalkylgruppe spezielle Methoden erfordert, die die Hydroxylgruppe des Amidoxims unverändert lassen. (Durch Reaktion von Nitriloxiden mit 2-Halogenäthylaminen.)

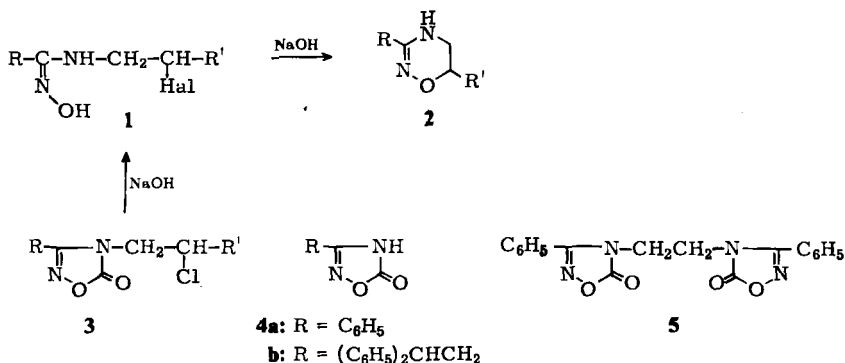
Wir haben uns zum Ziel gesetzt, die Umwandlungen **3** → **1** → **2** in einem Reaktionsschritt durchzuführen, da sowohl die Reaktionen **1** → **2** wie auch **3** → **1** unter Einwirkung von Basen ablaufen. Der Prozeß **3** → **2** stellt eine neue Ringerweiterungsreaktion dar. Eine solche Reaktion wurde vor kurzem bei 5-Chlormethyl-1,2,4-oxadiazolen beschrieben, die in flüssigem Ammoniak zu 5-Imino-1,2,4-oxadiazinen führt<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: K. Takács und K. Harsányi, Chem. Ber. 103, 2330 (1970).

<sup>2)</sup> P. Rajagopalan und C. N. Talaty, J. Amer. Chem. Soc. 88, 5048 (1966).

<sup>3)</sup> A. J. Crovetti, A. M. Von Esch und R. J. Thill, J. Heterocycl. Chem. 9, 435 (1972).

Die Alkylierung der  $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolin-5-one bzw. von deren Alkalisalzen mit 1,2-Dihalogenalkanen war – entsprechend den Erwartungen – für die Synthese von **3** nicht geeignet, da dieser Prozeß ein 2:1-Produkt gab, wie es durch die Reaktion von **4a** mit 1,2-Dibromäthan zu **5** bewiesen wurde.



Statt der direkten Synthese von **3** haben wir die Herstellung der Verbindungen **6** versucht, die in der  $\beta$ -Position der Seitenkette eine Hydroxylgruppe enthalten. Die Amidoximfunktion liegt hier geschützt vor, wodurch eine selektive Umwandlung von OH in Cl innerhalb der  $N^4$ -Alkylgruppe ermöglicht wird (**6**  $\rightarrow$  **3**).

**4** konnte aber mit 2-Halogenäthanol nicht alkyliert werden, obwohl eine ähnliche Alkylierung aus der Patentliteratur bekannt ist<sup>4)</sup> (**6**: R = 5-Nitro-2-furyl-, R' = H). Die Synthese von **6** haben wir dagegen aus **4** mit Äthylenoxid und 1,2-Epoxypropan mit guten Ausbeuten verwirklicht (**6a–d**). Die Reaktion wurde in Dioxan bei 100–120°C in Anwesenheit einer katalytischen Menge Natriumhydroxid in einer Stahlbombe durchgeführt. Die Struktur der Reaktionsprodukte, d. h. die am  $N^4$  erfolgte Substitution, wurde durch die intensive Carbonylabsorption im IR-Spektrum bei 1756–1775  $\text{cm}^{-1}$  bewiesen. Die alkalische Ringöffnung von **6a–d** ergab die entsprechenden  $N$ -(2-Hydroxyalkyl)amidoxime **7a–d**.

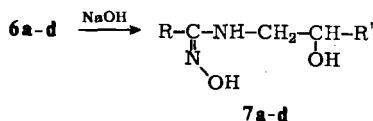
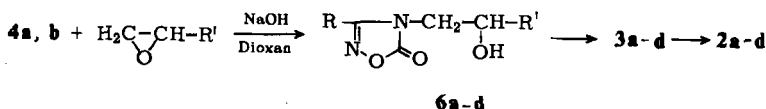
Die Neuartigkeit der mit Epoxiden durchgeführten Synthese von **6a–d** besteht in der früher nicht bekannten Additionsalkylierung von **4**. Die Substitutionsalkylierungen<sup>5)</sup> erfolgen gleichartig ebenfalls an  $N^4$ <sup>6)</sup>.

Der Hydroxyl-Chlor-Austausch wurde bei **6a–d** mit Thionylchlorid durchgeführt (**3a–d**). Der Austausch der sekundären Hydroxylgruppe (**6b, d**) erfolgte nur mit Pyridin-Katalysator. Durch Erwärmen von **3a–d** mit wäßrig-alkoholischen Laugen wurden die entsprechenden 5,6-Dihydro-4H-1,2,4-oxadiazine **2a–d** bekommen.

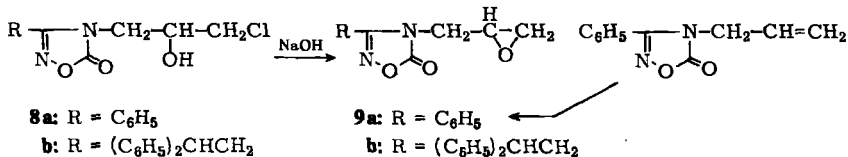
<sup>4)</sup> E. R. Squibb and Sons, Inc., (Erf. H. Breuer) US-Pat. 3474462 (21. Okt. 1969) [C. A. 72 43 691e (1970)].

<sup>5)</sup> R. Gompper, Chem. Ber. 93, 198 (1960).

<sup>6)</sup> Diese Reaktion ist bei anderen Säureamid-NH-Gruppen enthaltenden Heterocyclen bekannt. – <sup>6a)</sup> mit Äthylenoxid: I. S. Matveev und N. N. Politun, Khim. Geterosikl. Soedin. Akad. Nauk Latv. SSR 1965, 465 [C. A. 63, 13234g (1970)]. – <sup>6b)</sup> mit Epichlorhydrin: Ciba Ltd., (Erf. H. Balzer, J. Habermeyer und D. Porret) Ger. Offen. 1954 503 (18. Juni 1970) [C. A. 73, 67 264q (1970)].



	R	R'
<b>2, 3, 6, 7</b>		
<b>a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H
<b>d</b>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>



Wir haben im weiteren die N<sup>4</sup>-substituierten Derivate **8** durch Reaktion von **4** mit Epichlorhydrin dargestellt. Die 4-Position der Seitenkette wird durch die im IR-Spektrum auftretende intensive Carbonylabsorption bei 1760–1785 cm<sup>-1</sup> bewiesen. Die OH-Gruppe gibt im NMR-Spektrum (wasserfreies [D<sub>6</sub>]DMSO) ein Dublett, das auf die Anwesenheit einer sekundären Hydroxylgruppe hindeutet<sup>7)</sup>. Die Verknüpfung muß somit zwischen dem N<sup>4</sup> und dem primären Kohlenstoffatom stattgefunden haben.

In Übereinstimmung mit den spektroskopischen Daten konnte die Struktur der Seitenkette von **8** auch auf chemischem Weg bewiesen werden. Einerseits wurden aus **8** die Epoxide **9a, b** erhalten, andererseits ließ sich **9a** aus 4-Allyl-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on<sup>8)</sup> durch Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure<sup>9)</sup> herstellen.

Die Verbindungen **8** und **9** haben wir mit nucleophilen Reagentien (KCN, Piperidin) umgesetzt und durch alkalische Ringöffnung der Reaktionsprodukte **10** die N-substituierten Amidoxime **11** erhalten. In Einklang mit früheren Beobachtungen über die Ringöffnung unsymmetrischer Epoxide<sup>10)</sup> hat sich die nucleophile Komponente bei der Entstehung von **10** an das primäre Kohlenstoffatom gebunden. Aus **10a, b** wurden durch OH – Cl-Austausch mit Thionylchlorid **12a, b** erhalten, die mit wäßrig-alkoholischen Laugen in die Oxadiazine **2e, f** übergingen.

Zur Entstehung der mit **2e, f** strukturisomeren Oxadiazepine **13a, b** könnte eine aus dem sekundären Halogenid zum primären Halogenid durch eine Onium-Verbindung ablaufende Isomerisierung führen. In diesem Zusammenhang ist nur der entgegengesetzte Prozeß bekannt<sup>11)</sup>.

<sup>7)</sup> O. L. Chapman und R. W. King, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 1256 (1964).

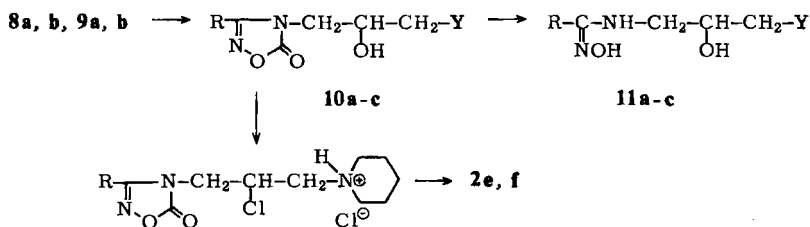
<sup>8)</sup> G. d'Alo und P. Gruenager, Farmaco, Ed. Sci. **21**, 346 (1966).

<sup>9)</sup> Die Epoxydierung der Allylalkohol-Derivate mit *m*-Chlorperbenzoesäure ist aus der Literatur bekannt: Y. Kishi, M. Aratani, H. Tanino, T. Fukuyama, T. Goto, S. Inoue, S. Sugiura und H. Kakoi, J. C. S. Chem. Commun. **1972**, 64.

<sup>10)</sup> S. Winstein und R. B. Henderson in Heterocyclic Compounds, Bd. 1, S. 32., Ed. R. C. Elderfield, J. Wiley, New York, London 1950.



<sup>11)</sup> J. Hine, Reaktivität und Mechanismus in der Organischen Chemie, S. 149, Thieme, Stuttgart 1966.

Da das bei der Synthese von **12** als Zwischenprodukt benutzte **9** in seiner Seitenkette eine Epoxidgruppe enthält, die – wie die Alkylhalogenide – zur Alkylierung der Hydroxylgruppe ebenfalls befähigt ist, haben wir die alkalische Ringöffnung von **9** bzw. **8** untersucht. Es war zu erwarten, daß das bei der alkalischen Behandlung von **8** bzw. **9** entstehende Natriumsalz **14** des *N*-(2,3-Epoxypropyl)amidoxims intramolekular cyclisiert. Diese weitere Reaktion kann – abhängig davon, ob das Amidoximat-Anion das primäre oder sekundäre Kohlenstoffatom angreift – zur Bildung der sechsgliedrigen (**2g, h**) oder siebengliedrigen (**13c, d**) Verbindungen führen.

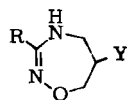


10, 11	Y	R
a	Piperidino	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
b	Piperidino	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>
c	CN	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

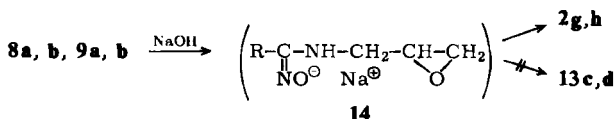
12	R
a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
b	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>

2	R	R'
e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
f	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	
g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OH
h	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH
i	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> Cl
j	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl

13	R	Y
a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Piperidino
b	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Piperidino
c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH
d	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OH



13 a-d



Es ist weiterhin bekannt, daß die Anionen von Hydroxy-Verbindungen mit Epichlorhydrin alkylierbar sind, Phenolate<sup>12)</sup> und Oxim-Salze<sup>13)</sup> auch in wäßrigem Medium.

<sup>12)</sup> V. Petrow und O. Stephenson, J. Pharm. Pharmacol. 5, 359 (1953).

<sup>13)</sup> G. B. Bachman und T. Hokama, J. Amer. Chem. Soc. 81, 4223 (1959).

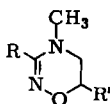
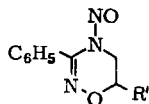
Obwohl der nucleophile Reaktant bei den bimolekularen nucleophilen Ringöffnungen der 1,2-Epoxide an das Kohlenstoffatom der niedrigeren Ordnung geknüpft wird<sup>10)</sup> und auch **9** dementsprechend **10** ergibt, gilt diese Regel bei zu Ringschlüssen führenden intramolekularen nucleophilen Reaktionen nicht mehr. So haben *Traube* und *Lehmann*<sup>14)</sup> in der Reaktion des Malonsäure-diäthylester-natriums mit Epichlorhydrin, weiterhin *Potter* und *Monro*<sup>15)</sup> bei der Umwandlung des 1-(2-Acetamidophenoxy)-2,3-epoxypropan Ringschlüsse durchgeführt, die durch nucleophilen Angriff am sekundären Kohlenstoffatom abgelaufen sind.

Die Struktur **2g, h** der aus **8** bzw. **9** durch alkalische Behandlung entstandenen Produkte wurde <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bewiesen. Das Signal des OH-Protons erschien in Form eines Triplets<sup>7)</sup>, das die Anwesenheit einer primären Hydroxylgruppe beweist. Aus **2g, h** wurden durch OH – Cl-Austausch **2i, j** und durch nachfolgende Reaktion mit Piperidin **2e, f** erhalten, die schon aus **12a, b** hergestellt wurden.

Bei den Umwandlungen von **2** konnten wir vor allem auf die Reaktionsfähigkeit des 4-Stickstoffatoms rechnen. Mit besonderer Aufmerksamkeit untersuchten wir die Derivate mit einer Hydroxylgruppe in der Seitenkette (**2g, h**).

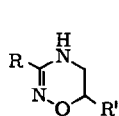
Die *N*<sup>4</sup>-Nitroso-Derivate **15a–d** konnten nur aus den 3-arylsubstituierten Verbindungen (**2a, b, g, i**) hergestellt werden, während **2c, d, h** bei der Nitrosierung unverändert blieben.

Unabhängig vom Charakter des 3-Substituenten, sogar in Anwesenheit einer Hydroxylgruppe, erfolgte mit Methyljodid *N*<sup>4</sup>-Alkylierung (**2g, h** → **16a, b**), die sowohl spektroskopisch wie auch auf synthetischem Weg bewiesen werden konnte. Aus **16a** wurde mit Thionylchlorid das Chlormethyl-Derivat **16c** erhalten, das sich auch aus **2i** mit Methyljodid herstellen ließ.



	R'
<b>15 a</b>	H
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	CH <sub>2</sub> OH
<b>d</b>	CH <sub>2</sub> Cl
<b>e</b>	CH <sub>2</sub> OCCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

	R	R'
<b>16 a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OH
<b>b</b>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH
<b>c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> Cl



	R	R'
<b>2k</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OCCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>l</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -( <i>p</i> )
<b>m</b>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -( <i>p</i> )

<sup>14)</sup> W. Traube und E. Lehmann, Ber. Deut. Chem. Ges. **32**, 720 (1899).

<sup>15)</sup> G. W. H. Potter und A. M. Monro, J. Heterocycl. Chem. **9**, 299 (1972).

Im Gegensatz zu dem oben erwähnten OH – Cl-Austausch (**2g, h** → **2i, j**) konnte die Hydroxylgruppe in **2g, h** mit Carbonylhalogeniden nicht einheitlich acyliert werden. Das *O*-Benzoyl-Derivat **2k** ließ sich durch selektive Hydrolyse des aus **15c** mit Benzoylchlorid erhaltenen **15e** herstellen.

**2g, h** ergaben dagegen mit Tosylchlorid die *O*-Sulfonyl-Derivate **2l, m**. Die *O*-Acylierung wird durch die Umwandlung von **2l, m** in die Piperidinomethyl-Derivate **2e, f** bewiesen.

Für die Mikroanalysen danken wir Herrn *I. Rempert*, für die Spektren den Herren *K. Horváth* und *P. Dvortsák*, für die technische Hilfe Frau *I. Gulyás* und Herrn *Zs. Gáhy*.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. – IR-Spektren: Zeiss UR-20. – NMR-Spektren: Perkin-Elmer R-12 Spektrometer.

*Allgemeine Methode zur Herstellung der N<sup>4</sup>-(2-Hydroxyalkyl)-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-one 6:* 0.1 mol Δ<sup>2</sup>-1,2,4-Oxadiazolin-5-on **4**, 125 ml Dioxan, 0.5 ml 40proz. Natronlauge und 10 ml Epoxid werden in einer Stahlbombe 7 h im Ölbad erwärmt (Badtemp. 120°C). Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, zum Rückstand Wasser gegeben, und das Rohprodukt umkristallisiert.

*4-(2-Hydroxyäthyl)-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (6a):* Aus **4a** mit Äthylenoxid; Schmp. 68–70°C (aus Diisopropyläther), Ausb. 78%. – IR (KBr): 3536 (OH), 1775 cm<sup>-1</sup> (CO). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.4–8.0 (m, 5 Ar–H), 3.85 (s, 2CH<sub>2</sub>), 3.1 ppm (br, OH).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (206.2) Ber. C 58.24 H 4.89 N 13.59 Gef. C 58.22 H 5.15 N 13.72

*4-(2-Hydroxypropyl)-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (6b):* Aus **4a** mit 1,2-Epoxypropan; Schmp. 84–86°C (aus Diisopropyläther), Ausb. 77%. – IR (KBr): 3505 (OH), 1771 cm<sup>-1</sup> (CO). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.4–8.0 (m, 5 Ar–H), 4.15 (m, CH), 3.9 (br, OH), 3.6 (m, CH<sub>2</sub>), 1.14 ppm (d, CH<sub>3</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (220.2) Ber. C 59.99 H 5.49 N 12.72 Gef. C 60.07 H 5.20 N 12.50

*3-(2,2-Diphenyläthyl)-4-(2-hydroxyäthyl)-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (6c):* Aus **4b** mit Äthylenoxid; Schmp. 146–148°C (aus Äthylacetat), Ausb. 89%. – IR (KBr): 3415 (OH), 1756 cm<sup>-1</sup> (CO). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34 (s, 10 Ar–H), 4.63 (t, CH), 4.3 (br, OH), 3.44 (d, 2H, 3α-CH<sub>2</sub>), 3.4 bis 3.9 ppm (m, 2CH<sub>2</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (310.4) Ber. C 69.66 H 5.85 N 9.03 Gef. C 69.42 H 6.08 N 9.00

*3-(2,2-Diphenyläthyl)-4-(2-hydroxypropyl)-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (6d):* Aus **4b** mit 1,2-Epoxypropan; Schmp. 150–152°C (aus Äthylacetat), Ausb. 90%. – IR (KBr): 3490 (OH), 1761 cm<sup>-1</sup> (CO). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.2–7.4 (m, 10 Ar–H), 4.60 (t, 1H, 3β-CH), 4.6 (br, OH), 4.0 (m, CH), 3.1–3.6 (m, 2CH<sub>2</sub>), 1.15 ppm (d, CH<sub>3</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (324.4) Ber. C 70.35 H 6.22 N 8.63 Gef. C 70.36 H 6.15 N 8.40

*1,2-Bis(5-oxo-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-4-yl)äthan (5):* 3.24 g (0.02 mol) **4a** werden zu einer Lösung von 0.8 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser gegeben. Dann wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Um das Wasser völlig zu entfernen, gibt man zum Rückstand absol. Äthanol und destilliert wiederholt ab. Zum Rückstand werden 20 ml Dimethylformamid, 4.0 g 1,2-Dibromäthan und 0.1 g Kaliumjodid gegeben. Nach 6stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad dampft man i. Vak. ein. Aus Äthanol 0.60 g (17%) **5**, Schmp. 205–207°C (aus Aceton). – IR (KBr): 1750 cm<sup>-1</sup> (CO).

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (350.3) Ber. C 61.71 H 4.03 N 16.00 Gef. C 61.61 H 3.95 N 16.18

*N*-(2-Hydroxyalkyl)amidoxime 7: Darstellung aus 6 nach der früher beschriebenen Methode E<sup>11</sup>.

*N*-(2-Hydroxyäthyl)benzamidoxim (7a): Aus 6a, Schmp. 116–118°C (aus Äthylacetat), Ausb. 50%. – IR (KBr): 3500–2700 (OH), 3403 (NH), 1630 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 9.85 (br, NOH), 7.52 (s, 5 Ar–H), 5.85, 4.8 (br, NH, OH), 3.4 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.1 ppm (t, CH<sub>2</sub>).

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (180.2) Ber. C 59.99 H 6.71 N 15.55 Gef. C 60.34 H 6.97 N 15.24

*N*-(2-Hydroxypropyl)benzamidoxim (7b): Aus 6b, Schmp. 105–107°C (aus Benzol/Benzin), Ausb. 75%. – IR (KBr): 3500–2600 (OH), 3379 (NH), 1646 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 7.5 (s, 5 Ar–H), 3.75 (m, CH), 3.3–4.2 (br, 2H, NH, OH), 3.0 (d, CH<sub>2</sub>), 1.05 ppm (d, CH<sub>3</sub>).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (194.2) Ber. C 61.83 H 7.27 N 14.43 Gef. C 61.99 H 7.41 N 14.20

*N*-(2-Hydroxyäthyl)-3,3-diphenylpropionamidoxim (7c): Aus 6c; Schmp. 100–102°C (aus Äthylacetat), Ausb. 73%. – IR (KBr): 3470 (OH), 3600–2700 (OH), 3430 (NH), 1661 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 (s, 10 Ar–H), 5.4 (s, 3H, NH, NOH, OH), 4.38 (t, CH), 3.38 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.10 (t, CH<sub>2</sub>), 2.93 ppm (t, 2H, α-CH<sub>2</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (284.4) Ber. C 71.80 H 7.09 N 9.85 Gef. C 72.20 H 7.21 N 9.97

*N*-(2-Hydroxypropyl)-3,3-diphenylpropionamidoxim (7d): Aus 6d; Schmp. 105–107°C (aus Benzol/Benzin), Ausb. 44%. – IR (KBr): 3505 (OH), 3600–2700 (OH), 3430 (NH), 1660 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24 (s, 10 Ar–H), 3.5–4.8 (br, 5H, 2CH, NH, NOH, OH), 2.8–3.3 (m, 2CH<sub>2</sub>), 1.16 ppm (d, CH<sub>3</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (298.4) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.39 Gef. C 72.01 H 7.20 N 9.46

*N*<sup>4</sup>-(2-Chloralkyl)-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-one 3

4-(2-Chloräthyl)-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (3a): 6.2 g (0.03 mol) 6a werden in 15 ml Thionylchlorid 1 h unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand in 50 ml Chloroform gelöst. Die Chloroform-Lösung schüttelt man mit Natriumcarbonat-Lösung aus, trocknet über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ab und erhält durch Destillation des Rückstandes bei 144°C/4 Torr 3.2 g (48%) vom Schmp. 34–36°C. – IR (CH<sub>3</sub>): 1780 cm<sup>-1</sup> (CO). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70 (s, 5 Ar–H), 3.6–4.2 (m, 2CH<sub>2</sub>).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (224.7) Ber. Cl 15.78 Gef. Cl 15.45

4-(2-Chlorpropyl)-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (3b): 2.20 g (0.01 mol) 6b werden mit 6 ml Thionylchlorid und 0.5 ml Pyridin 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen i. Vak. aus Äthylacetat Ausb. 1.2 g (50%), Schmp. 110–112°C. – IR (KBr): 1772 cm<sup>-1</sup> (CO). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.65 (s, 5 Ar–H), 4.3 (m, CH), 3.85 (m, CH<sub>2</sub>), 1.48 ppm (d, CH<sub>3</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (238.7) Ber. C 55.35 H 4.65 N 11.74 Cl 14.85  
Gef. C 55.15 H 4.59 N 12.00 Cl 14.79

4-(2-Chloräthyl)-3-(2,2-diphenyläthyl)-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (3c): Aus 6c wie bei 3a. Aus Äthylacetat Schmp. 120–122°C, Ausb. 67%. – IR (KBr): 1770 cm<sup>-1</sup> (CO). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (s, 10 Ar–H), 4.6 (t, CH), 3.62 (m, 2CH<sub>2</sub>), 3.39 ppm (d, 2H, 3α-CH<sub>2</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (328.8) Ber. C 65.75 H 5.21 N 8.52 Cl 10.78  
Gef. C 65.80 H 5.50 N 8.63 Cl 10.40

4-(2-Chlorpropyl)-3-(2,2-diphenyläthyl)-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (3d): Aus 6d wie bei 3b. Schmp. 116–118°C (aus Isopropylalkohol), Ausb. 46%. – IR (KBr): 1780 cm<sup>-1</sup> (CO). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (s, 10 Ar–H), 4.61 (t, 1H, 3β-CH), 4.2 (m, CH), 4.2–4.6 (m, 2CH<sub>2</sub>), 1.51 ppm (d, CH<sub>3</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (342.8) Ber. C 66.56 H 5.59 N 8.17 Cl 10.35  
Gef. C 66.73 H 5.89 N 8.26 Cl 10.50

Ringerweiterung der Verbindungen 3. Allgemeine Methode für die Herstellung der 1,2,4-Oxadiazine **2a–d**: 0.01 mol **3** wird in einem Gemisch von 10 ml 10proz. Natronlauge und 10 ml Äthanol 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Äthanolis i. Vak. kristallisiert das Rohprodukt aus.

**3-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2a)**: Schmp. 132–134°C (aus Äthylacetat), Ausb. 69%. – IR (KBr): 3310 (NH), 1609 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.2–7.8 (m, 5Ar–H), 5.8 (br, NH), 3.97 (t, 2H, 6-H), 3.38 ppm (t, 2H, 5-H).

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (162.2) Ber. C 66.65 H 6.22 N 17.27 Gef. C 66.48 H 6.22 N 17.00

**6-Methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2b)**: Schmp. 136°C (aus Äthylacetat), Ausb. 94%. – IR (KBr): 3350 (NH), 1605 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.2–7.8 (m, 5Ar–H), 5.3 (br, NH), 3.7 (m, CH), 3.35 (m, CH<sub>2</sub>), 1.29 ppm (d, CH<sub>3</sub>).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (176.2) Ber. C 68.15 H 6.87 N 15.90 Gef. C 68.34 H 7.00 N 16.03

**3-(2,2-Diphenyläthyl)-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2c)**: Schmp. 124–125°C (aus Äthylacetat), Ausb. 92%. – IR (KBr): 3300 (NH), 1610 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.3 (s, 10Ar–H), 4.34 (t, CH), 4.3 (br, NH), 3.73 (t, 2H, 6-H), 3.21 (t, 2H, 5-H), 2.84 ppm (d, CH<sub>2</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (266.3) Ber. C 76.66 H 6.81 N 10.52 Gef. C 76.51 H 6.46 N 10.21

**3-(2,2-Diphenyläthyl)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2d)**: Schmp. 163–165°C (aus 50proz. Äthanol), Ausb. 82%. – IR (KBr): 3379 (NH), 1621 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31 (s, 10Ar–H), 4.35 (t, CH), 4.25 (br, NH), 3.48 (m, 1H, 6-H), 3.0 (m, 2H, 5-H), 2.86 (d, CH<sub>2</sub>), 1.12 ppm (d, CH<sub>3</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (280.4) Ber. C 77.12 H 7.19 N 9.99 Gef. C 77.45 H 7.43 N 9.89

**4-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (8a)**: Zur Lösung von 48.6 g (0.3 mol) **4a** in 200 ml Dioxan werden 27.7 g (0.3 mol) Epichlorhydrin und 2.0 ml 40proz. Natronlauge gegeben. Nach 7stdg. Erwärmen unter Rückfluß wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert: 47.5 g (62%), Schmp. 106–108°C. – IR (KBr): 3450 (OH), 1785 cm<sup>-1</sup> (CO). – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, wasserfrei): δ = 7.2–7.9 (m, 5Ar–H), 5.75 (d, OH), 3.2–4.1 ppm (m, 2CH<sub>2</sub>, CH).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (254.7) Ber. N 11.00 Cl 13.92 Gef. N 11.03 Cl 13.96

**4-(3-Chlor-2-hydroxypropyl)-3-(2,2-diphenyläthyl)-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (8b)**: Aus **4b** wie bei **8a**, Schmp. 129–130°C (aus Benzol), Ausb. 76%. – IR (KBr): 3415 (OH), 1760 cm<sup>-1</sup> (CO). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34 (s, 10Ar–H), 5.15 (d, OH), 4.65 (t, 1H, 3β-CH), 4.0 (m, CH), 3.35–3.65 (m, 3CH<sub>2</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (358.8) Ber. C 63.60 H 5.34 N 7.81 Cl 9.88

Gef. C 63.82 H 5.34 N 7.76 Cl 9.65

#### 4-(2,3-Epoxypropyl)-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on (9a)

a) Zu einer siedenden Lösung von 12.7 g (0.05 mol) **8a** in 130 ml absol. Äthanol wird während 10 min eine Lösung von 2.0 g Natriumhydroxid in 5 ml Wasser getropft. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus 30 ml absol. Äthanol umkristallisiert. 7.2 g (66%), Schmp. 84–86°C. – IR (KBr): 1778 (CO), 1270 cm<sup>-1</sup> (Epoxid). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70 (s, 5Ar–H), 3.88 (m, 2H, 4α-CH<sub>2</sub>), 2.4–3.3 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH).

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (218.2) Ber. C 60.54 H 4.63 N 12.84 Gef. C 60.33 H 4.82 N 13.04

b) Zur Lösung von 3.0 g (0.015 mol) 4-Allyl-3-phenyl-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-on<sup>8)</sup> in 30 ml absol. Benzol gibt man 3.0 g (0.017 mol) 3-Chlorperbenzoesäure und läßt 24 h bei Raumtemp. im Dunkeln stehen. Die ausgefallene 3-Chlorbenzoesäure wird abgesaugt, die Lösung i. Vak. einge-



dampft, der Rückstand mit 5proz. Natronlauge ausgewaschen, das ölige Produkt 2 mal mit 30 ml Benzol extrahiert, der Extrakt mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Äthanol 1.65 g (50%), identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

*3-(2,2-Diphenyläthyl)-4-(2,3-epoxypropyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-5-on (9b)*: Aus **8b** wie bei **9a** (Methode a). Schmp. 115–117°C (aus Äthylacetat). – IR (KBr): 1778 (CO), 1268  $\text{cm}^{-1}$  (Epoxid). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32$  (s, 10 Ar–H), 4.60 (t, 1H, 3 $\beta$ -CH), 3.38 (d, 2H, 3 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 3.70 (m, 2H, 4 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 3.10 (m, CH), 2.3–2.8 ppm (m, CH<sub>2</sub>).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  (322.4) Ber. C 70.79 H 5.63 N 8.69 Gef. C 70.39 H 5.49 N 8.83

#### Umwandlungen der Seitenkette von **8** bzw. **9**

*4-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)-3-phenyl- $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-5-on (10a)*: 4.4 g (0.02 mol) **9a** werden in 7 ml Piperidin 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Zugabe von 30 ml Wasser wird das ölige Produkt 2 mal mit 20 ml Benzol extrahiert, der Extrakt mit Wasser ausgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand löst man in Äthylacetat und säuert mit äthanolischer Salzsäure an. Es kristallisieren 3.6 g (53%) **10a**-Hydrochlorid aus. Schmp. 194–196°C (aus absol. Äthanol). – IR (KBr): 3292 (OH), 2800–2400 (NH), 1770  $\text{cm}^{-1}$  (CO). – NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 10.3$  (br, NH), 7.75 (m, 5 Ar–H), 6.3 (br, OH), 4.4 (m, CH), 2.7–3.9 (m, 4 CH<sub>2</sub>), 1.3–2.0 ppm (m, 3 CH<sub>2</sub>).

$[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3]\text{Cl}$  (339.8) Ber. N 12.37 Cl 10.43 Gef. N 12.46 Cl 10.31

*3-(2,2-Diphenyläthyl)-4-(2-hydroxy-3-piperidinopropyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-5-on (10b)* wurde als Hydrochlorid aus **9b** mit Piperidin wie vorstehend hergestellt. Schmp. 176°C (aus absol. Äthanol), Ausb. 55%. – IR (KBr): 3190 (OH), 2800–2300 (NH), 1778, 1760  $\text{cm}^{-1}$  (CO). – NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 7.2$ –7.7 (m, 10 Ar–H), 6.4 (br, HN<sup>⊕</sup> oder OH), 4.68 (t, 1H, 3 $\beta$ -CH), 4.4 (m, CH) 3.0–3.9 (m, 5 CH<sub>2</sub>), 1.8 ppm (m, 3 CH<sub>2</sub>).

$[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3]\text{Cl}$  (443.9) Ber. C 64.92 H 6.81 N 9.47 Cl 7.98  
Gef. C 64.87 H 6.60 N 9.15 Cl 8.23

*3-Hydroxy-4-(5-oxo-3-phenyl- $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-4-yl)butyronitril (10c)*: Zu 20.4 g (0.08 mol) **8a** in 100 ml absol. Äthanol wird die Lösung von 5.6 g (0.085 mol) Kaliumcyanid in 30 ml Wasser gegeben. Man kocht 30 min unter Rückfluß, gibt nach Abkühlen 200 ml Wasser hinzu und saugt ab: 13.3 g (68%) **10c**, Schmp. 112–114°C (aus Äthanol). – IR (KBr): 3505 (OH), 2266 (CN), 1780  $\text{cm}^{-1}$  (CO). – NMR ( $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 7.6$ –8.1 (m, 5 Ar–H), 5.38 (d, OH), 4.4 (m, CH), 3.88 (m, 2H, 4 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2.78 ppm (m, CH<sub>2</sub>).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$  (245.2) Ber. C 58.77 H 4.52 N 17.13 Gef. C 59.05 H 4.76 N 16.91

*4-(2-Chlor-3-piperidinopropyl)-3-phenyl- $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid (12a)*: 5.1 g (0.015 mol) **10a** werden in 15 ml Thionylchlorid 1 h unter Rückfluß gekocht, dann wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Nach Zugabe von Aceton kristallisiert der Rückstand. Ausb. 2.15 g (41%), Schmp. 200–202°C (aus Äthanol). – IR (KBr): 2900–2000 (NH), 1758  $\text{cm}^{-1}$  (CO). – NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 11.2$  (br, NH), 7.8 (s, 5 Ar–H), 4.8 (m, CH), 3.9–4.5 (m, 2H, 4 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2.7–3.8 (m, 3 CH<sub>2</sub>), 1.4–2.1 ppm (m, 3 CH<sub>2</sub>).

$[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2]\text{Cl}$  (358.3) Ber. C 53.64 H 5.91 N 11.73 Cl 19.79  
Gef. C 53.76 H 5.99 N 12.05 Cl 20.05

4-(2-Chlor-3-piperidinopropyl)-3-(2,2-diphenyläthyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-5-on-hydrochlorid (12b): Aus 10b wie bei 12a; Ausb. 50%, Schmp. 218–220°C (aus Äthanol). – IR (KBr): 3100 bis 2200 (NH), 1762 cm<sup>-1</sup> (CO).

[C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]Cl (462.4) Ber. C 62.34 H 6.32 N 9.09 Cl 15.33  
Gef. C 62.15 H 6.15 N 9.25 Cl 15.52

*N*-Substituierte Amidoxime 11: Darstellung nach unserem früher beschriebenen Verfahren<sup>1)</sup> (Methode C). Bei 11c wurde das Reaktionsgemisch nur 5 min gekocht.

*N*-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)benzamidoxim (11a): Aus 10a; Schmp. 131–133°C (aus absol. Äthanol), Ausb. 77%. – IR (KBr): 3400–2400 (OH), 3401 (NH), 1654 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton):  $\delta$  = 7.5 (m, 5 Ar–H), 6.0 (br, NH oder OH), 3.8 (m, CH), 3.1 (m, 2 H, N- $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2.3 (m, 3 CH<sub>2</sub>), 1.45 ppm (m, 3 CH<sub>2</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (277.4) Ber. C 64.95 H 8.35 N 15.15 Gef. C 65.04 H 8.28 N 15.32

*N*-(2-Hydroxy-3-piperidinopropyl)-3,3-diphenylpropionamidoxim (11b): Aus 10b; Schmp. 130 bis 132°C (aus Äthylacetat), Ausb. 92%. – IR (KBr): 3500–2400 (OH), 3423 (NH), 1665 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.29 (s, 10 Ar–H), 5.2–6.2 (br, 3 H, NH, OH, NOH), 4.42 (t, 1 H,  $\beta$ -CH), 3.7 (m, CH), 3.0 (m, 4 H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>, N- $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2.3 (m, 3 CH<sub>2</sub>), 1.5 ppm (m, 3 CH<sub>2</sub>).

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (381.5) Ber. C 72.41 H 8.19 N 11.01 Gef. C 72.52 H 8.32 N 10.84

*N*-(3-Cyan-2-hydroxypropyl)benzamidoxim (11c): Aus 10c; Schmp. 118–120°C (aus Benzol/Benzin), Ausb. 50%. – IR (KBr): 3500–2600 (OH), 3371 (NH), 2260 (C $\equiv$ N), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton):  $\delta$  = 7.5 (s, 5 Ar–H), 4.02 (m, CH), 4.0 (br, NH oder OH), 3.2 (br, NH oder OH), 3.18 (d, 2 H, N- $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2.6 ppm (d, CH<sub>2</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (219.2) Ber. C 60.26 H 5.98 N 19.17 Gef. C 60.60 H 5.98 N 19.40

#### Ringerweiterung der Verbindungen 8 bzw. 9

##### 3-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-6-methanol (2g)

a) 20.0 g (0.078 mol) 8a werden zu 140 ml siedender 10proz. Natronlauge gegeben. Dann wird bis zur klaren Lösung weiter gekocht (etwa 5 min). Nach Abkühlen scheiden sich 13.3 g (88%) 2g aus, Schmp. 153–155°C (aus Wasser). – IR (KBr): 3500–3300 (NH, OH), 1609 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, wasserfrei):  $\delta$  = 7.1–7.7 (m, 5 Ar–H), 6.9 (br, NH), 4.75 (t, OH,  $J$  = 5 Hz), 3.0–3.6 (m, 5 H, 2 CH<sub>2</sub>, CH).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (192.2) Ber. C 62.47 H 6.24 N 14.57 Gef. C 62.44 H 6.40 N 14.67

b) 3.3 g (0.0151 mol) 9a werden wie vorstehend behandelt (nur 30 ml Natronlauge). Ausb. 2.0 g (70%), identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

##### 3-(2,2-Diphenyläthyl)-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-6-methanol (2h)

a) 8.3 g (0.023 mol) 8b werden mit 35 ml 10proz. Natronlauge und 35 ml Methanol 20 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen gibt man 30 ml Wasser hinzu und erhält 6.2 g (90%) 2h. Schmp. 140–142°C (aus Äthylacetat). – IR (KBr): 3355 (NH, OH), 1629 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, wasserfrei):  $\delta$  = 7.1–7.7 (m, 10 Ar–H), 6.7 (br, NH), 4.64 (t, OH,  $J$  = 6 Hz), 4.45 (t, 1 H,  $\beta$ -CH), 2.8–3.6 ppm (m, 7 H, 3 CH<sub>2</sub>, CH).

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (296.4) Ber. C 72.95 H 6.80 N 9.45 Gef. C 73.20 H 7.03 N 9.71

b) 0.30 g (9.3 mmol) 9b werden mit 4 ml 5proz. Natronlauge und 3 ml Äthanol 30 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen und Zugabe von 5 ml Wasser kristallisieren 0.20 g (73%) 2h aus, das mit dem unter a) beschriebenen Produkt identisch ist.

*Oxadiazin-Derivate 2e, f, i, j**3-Phenyl-6-piperidinomethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2e)*

a) 2.0 g (5.6 mmol) **12a** werden im Gemisch von 15 ml 10proz. Natronlauge und 15 ml Äthanol 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Äthanols kristallisieren 1.0 g (69%) **2e**. Schmp. 154–156°C (aus Aceton). – IR (KBr): 3345 (NH), 1608  $\text{cm}^{-1}$  (C=N). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.2\text{--}7.8$  (m, 5Ar–H), 5.3 (br, NH), 3.8 (m, CH), 3.4 (m, 2H, 5-H), 2.5 (m, 3CH<sub>2</sub>), 1.5 ppm (m, 3CH<sub>2</sub>).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  (259.4) Ber. C 69.47 H 8.16 N 16.20 Gef. C 69.28 H 8.08 N 16.51

b) 5.0 g (0.024 mol) **2i** werden in 50 ml Piperidin 9 h unter Rückfluß gekocht. Man dampft i. Vak. zur Trockene, löst den Rückstand in 50 ml heißem Äthylacetat und filtriert die heiße Lösung. Nach Abkühlen scheiden sich 4.5 g (72%) **2e** aus, die mit dem unter a) beschriebenen Produkt identisch sind.

c) 0.50 g (1.4 mmol) **2l** werden mit 10 ml Piperidin und 0.1 g Kaliumcarbonat 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. gibt man zum Rückstand wäbr. Äthanol zu. 0.20 g (55%) **2e**, identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

*3-(2,2-Diphenyläthyl)-6-piperidinomethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2f)*

a) Aus **12b** wie **2e** aus **12a**; Ausb. 95%, Schmp. 138–140°C (aus Äthylacetat). – IR (KBr): 3380–3360 (NH), 1620  $\text{cm}^{-1}$  (C=N). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.35$  (s, 10Ar–H), 4.36 (t, 1H,  $\beta$ -CH), 4.2 (br, NH), 3.6 (m, CH), 2.7–3.2 (m, 4H, 5-H, 3 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2.4 (m, 3CH<sub>2</sub>), 1.5 ppm (m, 3CH<sub>2</sub>).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$  (363.5) Ber. C 76.00 H 8.04 N 11.56 Gef. C 75.77 H 8.12 N 11.70

b) Aus **2j** wie **2e** aus **2i**; Ausb. 60%, identisch mit dem unter a) beschriebenen **2f**.

c) Aus **2m** wie **2e** aus **2l**; Ausb. 60%, identisch mit dem unter a) beschriebenen **2f**.

*6-Chlormethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2i)*: 7.6 g (0.04 mol) **2g** werden in 25 ml Thionylchlorid 2 h unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 40 ml heißem Wasser gelöst, die Lösung filtriert und mit Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Ausb. 7.2 g (85%), Schmp. 134–137°C (aus Äthylacetat). – IR (KBr): 3305 (NH), 1609 (C=N). – NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta = 7.4\text{--}7.9$  (m, 5Ar–H), 7.3 (br, NH), 3.3–4.0 ppm (m, 5H, CH, 2CH<sub>2</sub>).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$  (210.7) Ber. C 57.02 H 5.26 N 13.30 Cl 16.83

Gef. C 57.02 H 5.25 N 13.21 Cl 17.00

*6-Chlormethyl-3-(2,2-diphenyläthyl)-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2j)*: 9.0 g (0.03 mol) **2h** werden in 20 ml Thionylchlorid 30 min unter Rückfluß gekocht. Dann wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 30 ml heißem 50proz. Äthanol gelöst, und die Lösung mit Aktivkohle entfärbt. Um eine klare Lösung zu bekommen, gibt man dem Filtrat etwas Äthanol zu und neutralisiert mit Natriumcarbonat-Lösung. Nach Abkühlen erhält man 6.8 g (72%) **2j**, Schmp. 154–156°C (aus Äthylacetat). – IR (KBr): 3225 (NH), 1628  $\text{cm}^{-1}$  (C=N). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.31$  (s, 10Ar–H), 4.5 (br, NH), 4.37 (t, 1H,  $\beta$ -CH), 3.1–4.0 (m, 5H, CH, 2CH<sub>2</sub>), 2.88 ppm (d, 2H, 3 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$  (314.8) Ber. C 68.68 H 6.08 N 8.90 Cl 11.26

Gef. C 69.03 H 6.14 N 8.98 Cl 11.28

*Allgemeine Methode für die Darstellung der N<sup>4</sup>-Nitroso-5,6-dihydro-4H-oxadiazine 15a–d*: In ein gerührtes Gemisch von 0.02 mol **2a, b, g, i** in 14 ml Wasser und 4.0 ml konz. Salzsäure werden bei +5°C während 10 min 1.4 g (0.02 mol) Natriumnitrit in 14 ml Wasser eingetropft. Nach weiterem 10 min Rühren wird das Rohprodukt abgesaugt und umkristallisiert.

**4-Nitroso-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (15a):** Aus **2a**; Schmp. 59–61°C (aus Diisopropyläther), Ausb. 66%. – IR (KBr): 1590 (C=N), 1490 cm<sup>-1</sup> (N=O). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.4–7.9 (m, 5 Ar–H), 3.8–4.4 ppm (m, 2CH<sub>2</sub>).

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (191.2) Ber. C 56.54 H 4.74 N 21.98 Gef. C 56.90 H 4.61 N 21.90

**6-Methyl-4-nitroso-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (15b):** Aus **2b**; Schmp. 123–125°C (aus Isopropylalkohol), Ausb. 35%. – IR (KBr): 1596 (C=N), 1480 cm<sup>-1</sup> (N=O). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.4–7.8 (m, 5 Ar–H), 3.17–4.45 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>, CH), 1.44 ppm (d, CH<sub>3</sub>).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (205.2) Ber. C 58.52 H 5.40 N 20.48 Gef. C 58.30 H 5.29 N 20.40

**4-Nitroso-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin-6-methanol (15c):** Aus **2g**; Schmp. 156 bis 158°C (aus Aceton), Ausb. 80%. – IR (KBr): 3360 (OH), 1596 (C=N), 1481 cm<sup>-1</sup> (N=O). – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, wasserfrei): δ = 7.3–7.7 (m, 5 Ar–H), 5.05 (t, OH, J = 6 Hz), 3.1–4.5 ppm (m, 5 H, 2CH<sub>2</sub>, CH).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (221.2) Ber. C 54.29 H 5.01 N 18.99 Gef. C 54.31 H 5.16 N 19.37

**6-Chlormethyl-4-nitroso-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (15d):** Aus **2i**; Schmp. 118 bis 120°C (aus Benzol), Ausb. 63%. – IR (KBr): 1599 (C=N), 1495 cm<sup>-1</sup> (N=O). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.4–7.9 (m, 5 Ar–H), 3.52–4.55 (m, 5 H, 2CH<sub>2</sub>, CH).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (239.7) Ber. C 50.12 H 4.21 N 17.53 Cl 14.79  
Gef. C 50.13 H 4.55 N 17.25 Cl 14.76

**6-Acyloxymethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazine 15e, 2k–m**

**6-Benzoyloxymethyl-4-nitroso-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (15e):** Zur Suspension von 1.4 g (6.3 mmol) **15c** in 5 ml Benzoylchlorid werden 15 ml Wasser gegeben, dann unter Rühren bei +10°C 35 ml 40proz. Natronlauge hinzugegeben. Nach einstündigem Rühren wird das ölige Produkt abgetrennt und zu einem Gemisch von 5 ml Aceton und 5 ml Wasser gegeben. Es scheiden sich 1.2 g (60%) **15e** aus, Schmp. 129–131°C (aus absol. Äthanol). – IR (KBr): 1728 (CO), 1608 (C=N), 1490 cm<sup>-1</sup> (N=O). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.3–8.2 (m, 10 Ar–H), 4.2–4.8 (m, 2CH<sub>2</sub>), 3.6 ppm (m, CH).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (325.3) Ber. C 62.76 H 4.65 N 12.92 Gef. C 63.05 H 4.63 N 12.79

**6-Benzoyloxymethyl-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2k):** 0.50 g (1.5 mmol) **15e** werden in 10 ml 2 N HCl 7 min unter Rückfluß gekocht. Dann wird abgekühlt und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Ausb. 0.30 g (67%), Schmp. 160–162°C (aus Benzol). – IR (KBr): 3350 (NH), 1728 (CO), 1608 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.2–8.2 (m, 10 Ar–H), 4.4 (d, 2H, 6α-CH<sub>2</sub>), 3.3–4.3 ppm (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH).

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (296.3) Ber. C 68.90 H 5.43 N 9.45 Gef. C 68.65 H 5.23 N 9.72

**3-Phenyl-6-tosyloxymethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2l):** Zu einer gerührten Lösung von 4.7 g (0.024 mol) **2g** in 20 ml Pyridin werden 4.7 g (0.024 mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 15 ml Pyridin getropft. Nach halbstündigem Rühren wird mit Wasser verdünnt. Ausb. 6.6 g (79%), Schmp. 185–187°C (aus Äthanol). – IR (KBr): 3365 (NH), 1605 (C=N), 1365, 1179 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (346.4) Ber. C 58.94 H 5.24 N 8.09 S 9.26  
Gef. C 59.20 H 5.17 N 8.13 S 9.11

**3-(2,2-Diphenyläthyl)-6-tosyloxymethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4-oxadiazin (2m)** wurde aus **2h** wie **2l** hergestellt. Schmp. 180–182°C (aus Aceton), Ausb. 62%. – IR (KBr): 3260 (NH), 1620 (C=N), 1372, 1182 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (450.6) Ber. C 66.65 H 5.82 N 6.22 S 7.12  
Gef. C 66.29 H 5.76 N 6.16 S 7.06

*N*<sup>4</sup>-Methyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2,4-oxadiazine **16**

4-Methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2,4-oxadiazin-6-methanol (**16a**): 1.0 g (5 mmol) **2g** werden mit 50 ml absol. Aceton und 3 ml Methyljodid 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. und Umkristallisieren aus 4 ml Butanol erhält man 0.90 g (54%) **16a**-Hydrojodid. Schmp. 155–157°C (aus Butanol). **16a**-Base kann aus der wäbr. Lösung des Hydrojodids mit Natronlauge freigesetzt werden. Schmp. 148–150°C (aus Äthanol). – IR (KBr): 3100–3300 (OH), 1615 (C=N). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.3–7.9 (m, 5 Ar–H), 3.3–4.0 (m, 2CH<sub>2</sub>, CH), 3.5 (br, OH), 3.02 ppm (s, CH<sub>3</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (206.2) Ber. C 64.06 H 6.84 N 13.58 Gef. C 63.79 H 7.09 N 13.68

3-(2,2-Diphenyläthyl)-4-methyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2,4-oxadiazin-6-methanol-hydrojodid (**16b**-Hydrojodid): 2.0 g (6.8 mmol) **2h** werden mit 80 ml absol. Aceton und 8 ml Methyljodid 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. und Umkristallisieren aus 20 ml heißem Wasser erhält man 2.0 g (67%) **16b**-Hydrojodid. Schmp. 208–210°C (aus Wasser). – IR (KBr): 3420 (OH), 3230 (NH), 1670 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 10.05 (br, NH), 7.2–7.6 (m, 10 Ar–H), 4.45 (t, 1 H, 3β-CH), 3.2–4.1 (m, 8 H, 3CH<sub>2</sub>, CH, OH), 2.85 ppm (s, CH<sub>3</sub>).

[C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]J (438.3) Ber. C 52.06 H 5.29 N 6.39 J 28.95  
Gef. C 51.78 H 5.22 N 6.56 J 28.56

6-Chlormethyl-4-methyl-3-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2,4-oxadiazin (**16c**)

a) 1.5 g (7.0 mmol) **2i** werden mit 40 ml absol. Aceton und 4.0 ml Methyljodid 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. erhält man aus Aceton 1.1 g (45%) **16c**-Hydrojodid, Schmp. 154–156°C.

[C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O]J (352.6) Ber. C 37.47 H 4.00 N 7.95 Cl 10.05 J 36.00  
Gef. C 37.62 H 3.75 N 7.73 Cl 10.31 J 36.17

Aus der wäbr. Lösung des Hydrojodids kann die **16c**-Base mit Natronlauge freigesetzt werden. Schmp. 94–96°C (aus Petroläther). – IR (KBr): 1640 cm<sup>-1</sup> (C=N). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.3–7.7 (m, 5 Ar–H), 3.3–4.1 (m, 5H, 2CH<sub>2</sub>, CH), 2.88 (s, CH<sub>3</sub>).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O (224.7) Ber. C 58.80 H 5.83 N 12.47 Cl 15.78  
Gef. C 58.40 H 5.80 N 12.24 Cl 16.01

b) 0.25 g (1.2 mmol) **16a**-Base werden in 3.0 ml Thionylchlorid 1 h unter Rückfluß gekocht. Es wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 5 ml Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht. Man erhält 0.10 g (37%) **16c**, identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

[472/74]