

Chemie der Amino-oxime, X<sup>1)</sup>

## Die Umsetzung von *syn*- $\omega$ -Aminopropiophenon-oximen mit Phosgen und 1,1'-Carbonyldiimidazol

Horst Gnichtel\* und Klaus Hirte

Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin,  
D-1000 Berlin 33, Thielallee 63/67

Eingegangen am 25. März 1975

Aus *syn*- $\omega$ -(Benzylamino)propiophenon-oximen werden mit Phosgen neben 3-(Benzylamino)propionaniliden (3) und 1,7-Dioxoperhydrodipyrimido[3,4-*b*:3',4'-*e*][1,4,2,5]dioxadiazinen (5) als Hauptprodukt 7-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,6-oxadiazepine (4) erhalten. Die Reaktion führt mit 1,1'-Carbonyldiimidazol überwiegend zu 5. Die Strukturen wurden auf spektroskopischen und chemischen Wegen bestimmt.

The Chemistry of Amino Oximes, X<sup>1)</sup>

The Reactions of *syn*- $\omega$ -Aminopropiophenone Oximes with Phosgene and 1,1'-Carbonyldiimidazole

*syn*- $\omega$ -(Benzylamino)propiophenone oximes react with phosgene to give 3-(benzylamino)propionanilides (3), 1,7-dioxoperhydrodipyrimido[3,4-*b*:3',4'-*e*][1,4,2,5]dioxadiazines (5), and 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,6-oxadiazepines (4) as main products. The reaction with 1,1'-carbonyldiimidazole leads preferably to 5. The structures were proved by spectroscopic and chemical methods.

In der vorangegangenen Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir über die Reaktion von *syn*- $\omega$ -Aminopropiophenon-oximen mit Phosgen berichtet, die nicht, wie erhofft, zur Cyclisierung, sondern zu offenkettigen Harnstoffen führte. Um einen Ringschluß herbeizuführen und die Bildung der unerwünschten Bisamide zu vermindern, wurden  $\beta$ -Aminoketoxime mit sekundärer Aminogruppe und statt Phosgen 1,1'-Carbonyldiimidazol eingesetzt.

Die verwendeten  $\omega$ -(Benzylamino)propiophenon-oxime (1) sind aus den entsprechenden Mannich-Basen leicht zugänglich<sup>2)</sup>. Sie sind einheitlich *syn*-konfiguriert, wie sich aus der Bildung von 3-(Benzylamino)propionaniliden (3) bei der Beckmann-Umlagerung und aus ihren UV-Absorptionen<sup>1,3)</sup> ergibt (Tab. 1).

Die Umsetzung der *syn*-Aminooxime 1 mit Phosgen erfolgt bei  $-10$  bis  $-15^{\circ}\text{C}$  in Tetrahydrofuran mit Triäthylamin als Säurefänger. Das Reaktionsprodukt besteht aus drei Komponenten, die durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden können. Das Anilid 3 fällt als Hydrochlorid an und ist leicht aus dem Rohkristallisat abtrennbar. Die Struktur wurde durch Vergleich mit authentischem Material gesichert.

<sup>1)</sup> IX. Mitteil.: H. Gnichtel und K. Hirte, Chem. Ber. 108, 3380 (1975), vorstehend.

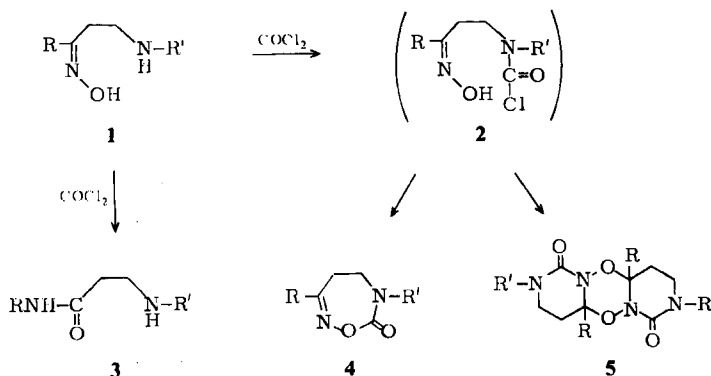
<sup>2)</sup> C. Mannich und O. Hieronimus, Ber. Deut. Chem. Ges. 75, 49 (1942).

<sup>3)</sup> H. P. Fischer und C. A. Grob, Helv. Chim. Acta 45, 2530 (1962).

Tab. 1. UV-Absorptionen der Oxime **1a–e** und der Oxadiazepinone **4a–e** in Äthanol

	$\lambda_{\max}$ (nm)	lg $\epsilon$		$\lambda_{\max}$ (nm)	lg $\epsilon$
<b>1a</b>	246	4.03	<b>4a</b>	245	4.09
<b>b</b>	252	4.35	<b>b</b>	253	4.18
<b>c</b>	260	4.55	<b>c</b>	272	4.17
<b>d</b>	295	3.96	<b>d</b>	272/365	4.13/3.39
<b>e</b>	247	4.20	<b>e</b>	231	4.30

Über die Zwischenstufe des Carbamidsäurechlorids **2** entsteht als Hauptprodukt 6-Benzyl-7-oxo-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,6-oxadiazepin (**4a**). Die Struktur dieser Verbindung läßt sich aus spektroskopischen Daten ableiten. Charakteristisch ist im Massenspektrum der Molekülpeak (1–2%) und ein ausgeprägtes Signal für  $(M - 44)^+$ , des um  $\text{CO}_2$  verminderten Molekül-Ions, wie es auch bei den entsprechenden Sechsringen, den 6-Oxo-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazinen gefunden wurde<sup>5)</sup>. Aus dem Vergleich der UV-Absorptionen der Ausgangs oxime **1** und der Cyclisierungsprodukte **4** geht hervor, daß die *anti*-Phenyl-Konfiguration erhalten geblieben ist (Tab. 1). Der Oxim-Sauerstoff muß also im gebildeten Ring enthalten sein und somit ein Oxadiazepin-Derivat vorliegen.



	R	R'
<b>a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
<b>b</b>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -( <i>p</i> )	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
<b>c</b>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ -( <i>p</i> )	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
<b>d</b>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -( <i>p</i> )	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
<b>e</b>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -( <i>m</i> )	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Das Oxadiazepinon **4** zeigt im IR-Spektrum (Tab. 2) gute Übereinstimmung mit den strukturverwandten 1,2,5-Oxadiazinonen. Deutliche Unterscheidungen zwischen beiden Ringgrößen treten bei der Carbonylabsorption auf. Während die Carbonylgruppe in den Siebenringen (**4**) am unteren Ende des für Urethane typischen Bereichs ( $1740 - 1690 \text{ cm}^{-1}$ )<sup>4)</sup> absorbiert, liegt die entsprechende Absorption der Sechsringe am oberen Ende ( $1740$  bis  $1750 \text{ cm}^{-1}$ )<sup>5)</sup>.

<sup>4)</sup> L. J. Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Steinkopff, Darmstadt 1966.

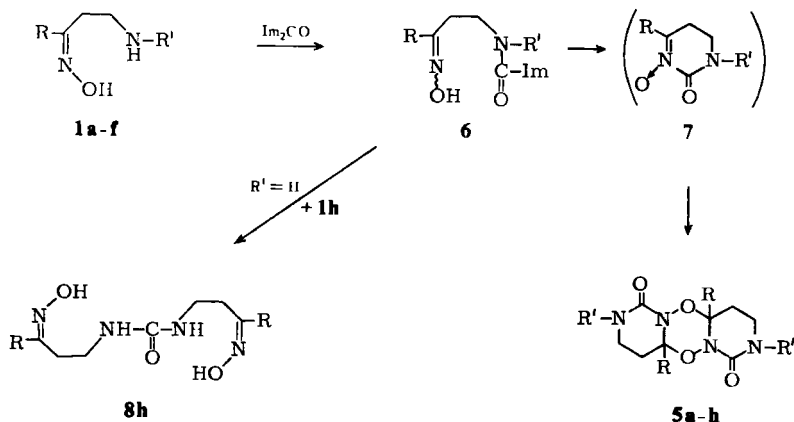
<sup>5)</sup> H. Gnichtel und S. Thiele, Chem. Ber. **104**, 1507 (1971).

Tab. 2. IR-Absorptionen der Oxadiazepinone **4a–e** in KBr ( $\text{cm}^{-1}$ )

	C=O	C=N	C–O	N–O
<b>4a</b>	1690	1610	1234	921
<b>b</b>	1694	1621	1238	924
<b>c</b>	1681	1606	1226	918
<b>d</b>	1694	1603	1233	915
<b>e</b>	1695	1618	1236	915

Im NMR-Spektrum sind sowohl die Signale der Benzylprotonen wie auch die der Äthylbrücke, verglichen mit denen von **1**, nach tieferem Feld verschoben, wobei zusätzlich die Protonen der im Ring stehenden Äthylengruppe die typische feine Aufspaltung für ein  $A_2B_2$ -System zeigen.

Als weiteres Nebenprodukt der Phosgen-Umsetzung wurde eine dritte Verbindung **5** isoliert, die bei Verwendung von 1,1'-Carbonyldiimidazol anstelle von Phosgen dagegen als Hauptprodukt entsteht. Als Zwischenstufe dieser Reaktion wird nach *Staab* und *Benz*<sup>6)</sup> das 1-Imidazolcarboxamid durchlaufen. Für die Verbindungen **1f–h**, die eine primäre Aminogruppe enthalten, konnte neben dem Harnstoff **8** diese Stufe isoliert werden.



	R	R'
<b>f</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	H
<b>g</b>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ - ( <i>p</i> )	H
<b>h</b>	$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ - ( <i>p</i> )	H

$$\text{Im} = \text{Imidazol}$$

Die als Hauptprodukt anfallende Verbindung **5** unterscheidet sich in ihren spektroskopischen Eigenschaften von den Oxadiazepinonen (**4**) sowohl im UV- als auch im IR-Spektrum. Die hierzu isomeren Pyrimidin-*N*-oxide **7** liegen ebenfalls nicht vor. Die für entsprechende cyclische Nitrone zu erwartenden starken Absorptionen der Carbonylgruppe bei  $1800$ <sup>7)</sup> und der Nitrogruppe bei  $1250$  $\text{cm}^{-1}$ <sup>8)</sup> werden nicht beobachtet. Ebenso-

<sup>6)</sup> H. A. *Staab* und W. *Benz*, *Liebigs Ann. Chem.* **648**, 72 (1961).

<sup>7)</sup> H. *Gnichel*, R. *Walentowski* und K.-E. *Schuster*, *Chem. Ber.* **105**, 1701 (1972).

<sup>8)</sup> J. *Thesing* und W. *Sirrenberg*, *Chem. Ber.* **92**, 1748 (1959).

wenig treten die für phenylkonjugierte Nitronen typischen UV-Absorptionsmaxima bei 300 nm<sup>9, 10)</sup> auf. Auch der Nachweis oxidierender Eigenschaften der *N*-Oxide nach *Coats* und *Katritzky*<sup>11)</sup> verlief negativ. Im Massenspektrum tritt bei niedriger Temperatur und Zersetzungsspannung ein Molekülpeak auf, der dem Doppelten des Oxadiazepins entspricht. Da von diesem ein Dimeres nicht denkbar ist, muß ein Dimeres des Oxids **7** diskutiert werden, das durchaus im Laufe der Reaktion entstehen könnte. Di- und sogar Trimere sind bei ungesättigten nichtaromatischen heterocyclischen *N*-Oxiden mehrfach beschrieben<sup>12, 13)</sup>. Betrachtet man Nitronen als 1,3-Dipole<sup>14, 15)</sup>, so läßt sich die Dimerisierung als 1,3-dipolare Cycloaddition zweier *N*-Oxide verstehen.

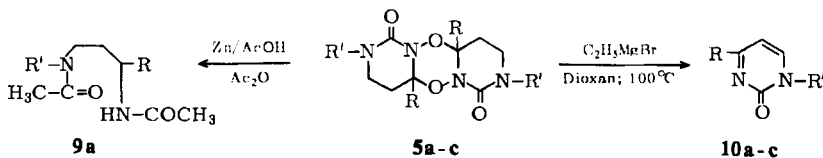
Die Struktur der Dimeren **5** wird zunächst durch die IR-Spektren gestützt. Es tritt weder eine OH-, NH- (für **5a–e**) oder C=N-Absorption auf. Statt dessen erscheinen die für die O–C–N-Gruppierung charakteristischen Banden, die *Bergmann*<sup>16)</sup> bei Oxazolidinen feststellte (Tab. 3).

Tab. 3. IR-Absorptionen der Dioxadiazine **5a–e**

	C=O	O–C–N		
<b>5a</b>	1734	1101	1118 <sup>a)</sup>	1168
<b>b</b>	1733	1099	1130	1172
<b>c</b>	1730	1101	1132	1172
<b>d</b>	1743	1099	1119	1173
<b>e</b>	1732	1098	1114	1168

<sup>a)</sup> Schulter.

Das Dimere **5** wie auch das Oxadiazepin **4a** werden mit Zn/Eisessig zum 1,3-Bis(acetylamino)propan-Derivat **9** reduktiv gespalten. Die Kohlenstoffkette ist also in beiden erhalten geblieben.



Dimere Nitronen reagieren zum Unterschied von den *N*-Oxiden nicht mit Desoxygenierungsmitteln, wie z. B. Phosphortrichlorid. Beide werden dagegen mit Grignard-Reagenz in  $\alpha$ -Alkylhydroxylamine übergeführt<sup>12)</sup>. Aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit wurden die Verbindungen **5a–c** in siedendem Dioxan mit Äthylmagnesiumbromid zur Reaktion gebracht. Unter diesen Bedingungen wurden sie in die Pyrimidinone **10a–c** gespalten, deren Struktur aus Analyse und spektroskopischen Daten, im Vergleich analoger

<sup>9)</sup> H. Gnichtel, Chem. Ber. **103**, 2411 (1970).

<sup>10)</sup> M. J. Kamlet und L. K. Kaplan, J. Org. Chem. **22**, 576 (1957).

<sup>11)</sup> N. A. Coats und A. R. Katritzky, J. Org. Chem. **29**, 1836 (1959).

<sup>12)</sup> J. Thesing und H. Mayer, Chem. Ber. **89**, 2159 (1956); Liebigs Ann. Chem. **609**, 46 (1957).

<sup>13)</sup> H. Gnichtel, W. Griebenow und W. Löwe, Chem. Ber. **105**, 1865 (1972).

<sup>14)</sup> R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Wälz und E. Mergenthaler, Liebigs Ann. Chem. **586**, 8 (1954).

<sup>15)</sup> R. Huisgen und H. Seidl, Tetrahedron Lett. **1963**, 97.

<sup>16)</sup> E. D. Bergmann, Chem. Rev. **53**, 326 (1953).

Verbindungen<sup>17, 18)</sup>, gesichert ist. Der Pyrimidinring muß also Bestandteil der Verbindung 5 sein, wie die angenommene Struktur es erfordert. Während mit den *syn-α*-Aminooximen mit Phosgen ausschließlich die der Konfiguration entsprechenden Heterocyclen, Oxa-diazine entstehen, hängt der Reaktionsverlauf bei den *syn-β*-Aminooximen vom Reagenz, Phosgen oder 1,1'-Carbonyldimidazol, und von der Substitution der Aminogruppe ab.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung durch Sachmittel.

## Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Schmelzpunktmikroskop. — NMR-Spektren: NMR-Spektrometer Varian XL 100 mit TMS als innerem Standard. — Massenspektren: Massenspektrometer Varian-MAT CH 5.

*syn-ω*-(Benzylamino)propioiphenon-oxime (1): Die Oxime werden aus den Aminoketonen sowohl durch 2stdg. Kochen mit Hydroxylammoniumchlorid in Pyridin/Äthanol, als auch durch 5stdg. Rühren bei Raumtemp. in sodaalkalischer wäßriger Lösung erhalten. Im Falle der Nitroverbindungen führt das zweite Verfahren zu höheren Ausbeuten.

*syn-ω*-(Benzylamino)propioiphenon-oxim (1a): Aus *ω*-(Benzylamino)propioiphenon-hydrochlorid<sup>2)</sup> in 69proz. Ausb., Schmp. 119–120°C (Äthanol).

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  = 246 nm (lg  $\epsilon$  = 4.03).

$C_{16}H_{18}N_2O$  (254.3) Ber. C 75.56 H 7.13 N 11.0 Gef. C 75.30 H 7.19 N 11.15

Hydrochlorid: Schmp. 175–177°C.

*syn-ω*-(Benzylamino)-4-methylpropioiphenon-oxim (1b): Aus *ω*-Benzylamino-4-methylpropioiphenon-hydrochlorid<sup>2)</sup> in 54proz. Ausb., Schmp. 129–130°C (Äthanol).

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  = 252 nm (lg  $\epsilon$  = 4.35).

$C_{17}H_{20}N_2O$  (268.3) Ber. C 76.09 H 7.51 N 10.43 Gef. C 75.94 H 7.61 N 10.27

Hydrochlorid: Schmp. 188–190°C.

*syn-ω*-Benzylamino-4-methoxypropioiphenon-oxim (1c): Aus *ω*-Benzylamino-4-methoxypropioiphenon-hydrochlorid<sup>19)</sup> in 43proz. Ausb., Schmp. 114–116°C (Äthanol).

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  = 260 nm (lg  $\epsilon$  = 4.55).

$C_{17}H_{20}N_2O_2$  (284.3) Ber. C 71.81 H 7.09 N 9.84 Gef. C 71.81 H 7.15 N 10.08

Hydrochlorid: Schmp. 198–200°C.

*syn-ω*-(Benzylamino)-4-nitropropioiphenon-oxim (1d): Aus *ω*-Benzylamino-4-nitropropioiphenon-hydrochlorid<sup>20)</sup> in 38proz. Ausb., Schmp. 176–178°C (THF).

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  = 295 nm (lg  $\epsilon$  = 3.96).

$C_{16}H_{17}N_3O_3$  (299.3) Ber. C 64.20 H 5.72 N 14.03 Gef. C 64.45 H 5.56 N 14.14

Hydrochlorid: Schmp. 200°C (Zers.).

*syn-ω*-Benzylamino-3-nitropropioiphenon-oxim (1e): Aus *ω*-Benzylamino-3-nitropropioiphenon<sup>20)</sup> in 43proz. Ausb., Schmp. 120–121°C (THF).

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  = 247 nm (lg  $\epsilon$  = 4.20).

$C_{16}H_{17}N_3O_3$  (299.3) Ber. C 64.20 H 5.72 N 14.03 Gef. C 63.99 H 6.00 N 14.20

Hydrochlorid: Schmp. 183–184°C.

<sup>17)</sup> L. N. Short und H. W. Thompson, J. Chem. Soc. 1952, 168.

<sup>18)</sup> S. F. Mason, J. Chem. Soc. 1959, 1253.

<sup>19)</sup> L. W. Nobles und J. H. Burckhalter, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 47, 77 (1958).

<sup>20)</sup> W. B. Wheatley, W. E. Fitzgibbon und L. C. Cheney, J. Amer. Chem. Soc. 76, 4490 (1954).

**Reaktion von 1a mit Phosgen:** Bei  $-15^{\circ}\text{C}$  werden unter Rühren in eine Lösung von 5.08 g (20 mmol) **1a**, in 100 ml absol. THF, gleichzeitig die Lösungen von 4.8 ml (40 mmol) Triäthylamin und 20 mmol Phosgen, in je 50 ml absol. THF, getropft. Zu Beginn der Reaktion soll sich ein Überschub von ca. 0.1 ml Triäthylamin im Reaktionskolben befinden. Durch Regeln der Tropfgeschwindigkeit wird die Temp. unter  $-10^{\circ}\text{C}$  gehalten. Nach beendeter Reagenzzugabe wird noch 30 min unter Kühlung, dann bis zum Erreichen der Innentemperatur von  $+5^{\circ}\text{C}$  gerührt. Bei  $-15^{\circ}\text{C}$  wird vom Triäthylammoniumchlorid abgesaugt. Das beim Einengen entstehende Rohkristalliat wird mit Essigester extrahiert. Der Extrakt enthält 2.3 g (41 %) *6-Benzyl-7-oxo-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,6-oxadiazepin (4a)* vom Schmp.  $137-138^{\circ}\text{C}$  (Äthanol).

IR (KBr): 1690 (ss); 1610 (w); 1500 (m); 1449 (s); 1365, 1260 (m); 1234 (s); 921 (m); 705, 693  $\text{cm}^{-1}$  (s). — UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 245 \text{ nm}$  ( $\lg \epsilon = 4.09$ ). — NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = 2.06-2.75$  (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 6.50–6.82 (m, 4H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (280.3) Ber. C 72.83 H 5.75 N 9.99

Gef. C 73.19 H 5.96 N 10.10 Mol.-Masse 280 (MS)

Als Rückstand der Extraktion verbleiben 1.6 g (28 %) *3-(Benzylamino)propionanilid-hydrochlorid (3a-HCl)* vom Schmp.  $254-255^{\circ}\text{C}$  (Propanol).

IR (KBr): 3290, 2940, 2795 (s); 1670 (ss); 1608 (m); 1552 (s); 1445 (m); 754, 696  $\text{cm}^{-1}$  (s). — NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = -0.44$  (s, 1H), 0.38 (s, 2H), 2.24–3.07 (m, 10H), 5.81 (s, 2H), 6.67–7.18 (m, 4H).

$[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}] \text{Cl}$  (290.8) Ber. C 66.08 H 6.58 N 9.63

Gef. C 65.93 H 6.46 N 9.76 Mol.-Masse 254 (MS)

Das nach Abtrennen von **4a** erhaltene Filtrat wird eingedampft und das zurückbleibende Öl durch Zugabe von Methanol kristallisiert. Nach Umkristallisation aus DMF werden 0.50 g (4.5 %) **5a** erhalten.

Bei Verwendung der 1.5fachen Menge Phosgen entsteht bei gleicher Durchführung als einziges Produkt 3.4 g (48 %) **4a-HCl** vom Schmp.  $114^{\circ}\text{C}$  (Zers.), aus Methanol.

IR (KBr): 1728 (ss); 1457, 1406 (s); 1190 (ss); 1156, 1080 (s); 940 (ss); 758, 700  $\text{cm}^{-1}$  (s).

$[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2] \text{Cl}$  (316.8) Ber. C 64.45 H 5.41 N 8.84 Gef. C 64.35 H 5.34 N 8.65

Aus einer methanol. Lösung von **4a-HCl** wird mit wäbrigem Ammoniak **4a** erhalten.

**Umsetzung von 1b mit Phosgen:** Aus 5.32 g (20 mmol) **1b** werden wie bei **4a** durch Extraktion mit Essigester 2.6 g (44 %) *6-Benzyl-7-oxo-3-p-tolyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,6-oxadiazepin (4b)* vom Schmp.  $137-139^{\circ}\text{C}$  (Methanol) erhalten.

IR (KBr): 1694 (ss); 12621 (w); 1453, 1262, 1238, 924, 827, 730  $\text{cm}^{-1}$  (s). — UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 253 \text{ nm}$  ( $\lg \epsilon = 4.18$ ). — NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = 2.17-2.76$  (m, 9H), 5.53 (s, 2H), 6.52–6.78 (m, 4H), 7.62 (s, 3H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (294.3) Ber. C 73.44 H 6.16 N 9.51

Gef. C 73.64 H 6.44 N 9.95 Mol.-Masse 294 (MS)

Aus dem Rückstand der Essigesterextraktion werden 1.5 g (25 %) *3-(Benzylamino)-p-propion-toluidid-hydrochlorid (3b-HCl)* vom Schmp.  $262-263^{\circ}\text{C}$  (Methanol) erhalten.

IR (KBr): 3290 (s); 2940, 2785, 1661 (ss); 1604 (s); 1534 (ss); 819, 700  $\text{cm}^{-1}$  (s).

$[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}] \text{Cl}$  (304.8) Ber. C 66.98 H 6.94 N 9.18

Gef. C 66.85 H 7.19 N 8.98 Mol.-Masse 268 (MS)

Beim Eindampfen des Filtrats entsteht ein Öl, aus dem nach Zugabe von Methanol 0.80 g (14 %) **5b** isoliert werden.

**Umsetzung von 1c mit Phosgen:** Aus 5.68 g (20 mmol) **1c** werden analog **4a** 2.3 g (37 %) *6-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,6-oxadiazepin (4c)* aus dem Essigesterextrakt gewonnen.

IR (KBr): 1681 (ss); 1606, 1311, 1250, 1226, 1183 (s); 918 (m); 702  $\text{cm}^{-1}$  (s). — UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 272 \text{ nm}$  ( $\lg \epsilon = 4.17$ ). — NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = 2.14\text{--}3.07$  (m, 4H), 2.70 (s, 5H), 5.56 (s, 2H), 6.19 (s, 3H), 6.50–6.94 (s, 4H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  (310.3) Ber. C 69.66 H 5.84 N 9.02  
Gef. C 69.45 H 6.16 N 8.83 Mol.-Masse 310 (MS)

Als essigesterunlöslicher Rückstand verbleiben 1.9 g (30%) 3-(Benzylamino)-p-propionanisididhydrochlorid (3c-HCl) vom Schmp. 258–260°C (Methanol).

IR (KBr): 3284, 2935 (s); 2785, 1658 (ss); 1606 (m); 1534, 1515, 1252, 1034, 832, 700  $\text{cm}^{-1}$  (s).

$[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2]\text{Cl}$  (320.8) Ber. C 63.64 H 6.59 N 8.72  
Gef. C 63.32 H 6.63 N 8.40 Mol.-Masse 284 (MS) (für 2c)

Bei der Aufarbeitung des Filtrats wird 1.0 g 5c isoliert.

Umsetzung von 1d mit Phosgen: Analog 4a aus 6.0 g (20 mmol) 1d in 250 ml absol. THF. Nach Einengen auf 50 ml wird mit Methanol gefällt. 3.4 g 6-Benzyl-3-(4-nitrophenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,6-oxadiazepin (4d) vom Schmp. 181–183°C (Zers.) (Methanol).

IR (KBr): 1694 (ss); 1603 (w); 1522, 1353 (ss); 1233 (s); 915 (m); 858, 711  $\text{cm}^{-1}$  (s). — UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$  ( $\lg \epsilon = 3.39$ ), 272 (4.13). — NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = 1.50\text{--}1.98$  (m, 4H), 2.61 (s, 5H), 5.46 (s, 2H), 6.40–6.74 (m, 4H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  (325.3) Ber. C 62.76 H 4.64 N 12.92  
Gef. C 63.12 H 4.63 N 12.87 Mol.-Masse 325 (MS)

Umsetzung von 1e mit Phosgen: 6.0 g (20 mmol) 1e werden analog wie bei 4a umgesetzt. Das entstandene Öl kristallisiert nach Anlösen mit wenig Methanol. Durch Extraktion mit Methanol werden 2.8 g (43%) 6-Benzyl-3-(3-nitrophenyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,6-oxadiazepin (4e) vom Schmp. 144–145°C (Äthanol) erhalten.

IR (KBr): 1695 (ss); 1618 (w); 1534 (ss); 1496 (s); 1354 (ss); 1236, 1049 (s); 915 (m); 770, 710  $\text{cm}^{-1}$  (s). — UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 231 \text{ nm}$  ( $\lg \epsilon = 4.30$ ). — NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = 1.33\text{--}2.26$  (m, 4H), 2.58 (s, 5H), 5.46 (s, 2H), 6.30–6.79 (m, 4H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  (325.3) Ber. C 62.76 H 4.64 N 12.92  
Gef. C 63.02 H 4.53 N 13.32 Mol.-Masse 325 (MS)

Als unlöslicher Rückstand verbleiben 1.7 g (13%) 5e.

Umsetzung der syn- $\omega$ -(Benzylamino)propiofenon-oxime mit 1,1'-Carbonyldiimidazol

2,8-Dibenzyl-1,7-dioxo-4a,10a-diphenylperhydrodipyrimido[3,4-b:3',4'-e][1,4,2,5]dioxadiazin (5a): Eine Lösung von 12.7 g (50 mmol) 1a in 100 ml absol. THF wird innerhalb von 1 h unter Rühren zu einer Suspension von 8.0 g (50 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 100 ml absol. THF bei 0°C getropft. Dann wird die Kühlung entfernt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand zweimal mit warmem Wasser gewaschen, mit Äthanol ausgekocht und aus DMF kristallisiert. Es werden 10.4 g (74%) 5a vom Schmp. 258 bis 260°C (DMF) erhalten.

IR (KBr): 1734 (ss); 1417, 1304, 1200 (s); 1168 (m); 1118 (w); 1101  $\text{cm}^{-1}$  (s). — UV (Sulfolan):  $\lambda_{\text{max}} = 250 \text{ nm}$  ( $\lg \epsilon = 4.53$ ). — NMR ( $[\text{D}_8]$ Sulfolan):  $\tau = 2.27\text{--}2.77$  (m, 20H), 5.30 (s, 4H), 6.23–6.93 (m, 8H).

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$  (560.7) Ber. C 72.83 H 5.75 N 9.99  
Gef. C 72.69 H 5.82 N 10.41 Mol.-Masse 560 (MS)

Nach Eindampfen des alkoholischen Extraktes verbleibt ein farbloses Öl, das nach Anlösen mit Essigester kristallisiert. Nach Umkristallisation aus Äthanol werden 2.3 g (16%) 4a erhalten.

2,8-Dibenzyl-1,7-dioxo-4a,10a-di-p-tolylperhydrodipyrimido[3,4-b:3',4'-e][1,4,2,5]dioxadiazin (**5b**): Analog **5a**, aber bei  $-10^{\circ}\text{C}$ . Das Öl kristallisiert nach Zugabe von Methanol. Ausb. 95%. Schmp.  $254-256^{\circ}\text{C}$  (DMF).

IR (KBr): 1733 (ss); 1474 (m); 1420, 1263, 1199 (s); 1172 (m); 1130 (w);  $1099\text{ cm}^{-1}$  (s). — UV (Sulfolan):  $\lambda_{\text{max}} = 258\text{ nm}$  (lg  $\epsilon = 4.59$ ). — NMR ( $[\text{D}_8]$ Sulfolan):  $\tau = 2.38-2.80$  (m, 18H), 5.28 (s, 4H), 6.27–6.94 (m, 8H), 7.56 (s, 6H).

$\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$  (588.7) Ber. C 73.44 H 6.16 N 9.51  
Gef. C 73.30 H 6.35 N 10.08 Mol.-Masse 588 (MS)

2,8-Dibenzyl-4a,10a-bis(4-methoxyphenyl)-1,7-dioxoperhydrodipyrimido[3,4-b:3',4'-e][1,4,2,5]-dioxadiazin (**5c**): Analog **5b** aus **1c**. Ausb. 90%. Schmp.  $256-258^{\circ}\text{C}$  (DMF).

IR (KBr): 1730 (ss); 1628, 1471, 1416 (s); 1260 (ss); 1188 (s); 1172 (m); 1132 (w);  $1101\text{ cm}^{-1}$  (s). — UV (Sulfolan):  $\lambda_{\text{max}} = 274\text{ nm}$  (lg  $\epsilon = 4.72$ ). — NMR ( $[\text{D}_8]$ Sulfolan):  $\tau = 2.32-3.06$  (m, 18H), 5.28 (s, 4H), 6.08 (s, 6H), 6.26–6.91 (m, 8H).

$\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$  (620.7) Ber. C 69.66 H 5.84 N 9.02  
Gef. C 70.15 H 5.66 N 9.40 Mol.-Masse 620 (MS)

2,8-Dibenzyl-4a,10a-bis(4-nitrophenyl)-1,7-dioxoperhydrodipyrimido[3,4-b:3',4'-e][1,4,2,5]-dioxadiazin (**5d**): Analog **5a** aus **1d**. Ausb. 89%. Schmp.  $263-265^{\circ}\text{C}$  (DMF).

IR (KBr): 1743 (ss); 1533, 1420, 1354, 1200 (s); 1173 (m); 1119 (w); 1099, 861  $\text{cm}^{-1}$  (s). — UV (Sulfolan):  $\lambda_{\text{max}} = 293\text{ nm}$  (lg  $\epsilon = 4.48$ ).

$\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_8$  (650.7) Ber. C 62.76 H 4.64 N 12.91 Gef. C 62.91 H 4.58 N 13.18

2,8-Dibenzyl-4a,10a-bis(3-nitrophenyl)-1,7-dioxoperhydrodipyrimido[3,4-b:3',4'-e][1,4,2,5]-dioxadiazin (**5e**): Analog **5b** aus **1e**. Ausb. 95%. Schmp.  $261-263^{\circ}\text{C}$  (DMF).

IR (KBr): 1732, 1538 (ss); 1425, 1356, 1268, 1200 (s); 1168 (m); 1114, 1098, 889  $\text{cm}^{-1}$  (s). — UV (Sulfolan):  $\lambda_{\text{max}} = 245\text{ nm}$  (lg  $\epsilon = 4.46$ ).

$\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_8$  (650.7) Ber. C 62.76 H 4.64 N 12.91  
Gef. C 62.47 H 4.73 N 13.06 Mol.-Masse 650 (MS)

Umsetzung von **1f**<sup>1)</sup> mit 1,1'-Carbonyldiimidazol: Entsprechend der Umsetzung für **5a**. Der entstehende Schaum kristallisiert durch Anlösen mit Methanol. Durch Auskochen mit Essigester wird in 40proz. Ausb. *N*-(3-Hydroxyimino-3-phenylpropyl)-1-imidazolcarboxamid (**6f**) vom Schmp.  $113-115^{\circ}\text{C}$  (Zers.) (Essigester) erhalten.

IR (KBr): 3335, 3130 (s); 1716, 1541 (ss); 1490 (s); 1284 (ss); 918, 768, 694  $\text{cm}^{-1}$  (s). — NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = -1.40$  (s, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.77 (s, 1H), 2.11–2.70 (m, 5H), 2.36 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 4.30–4.99 (m, 4H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$  (258.3) Ber. C 60.45 H 5.46 N 21.69 Gef. C 60.55 H 5.56 N 21.25

Als Rückstand verbleibt 1,7-Dioxo-4a,10a-diphenylperhydrodipyrimido[3,4-b:3',4'-e][1,4,2,5]-dioxadiazin (**5f**) (9%) vom Schmp.  $131-132^{\circ}\text{C}$  (DMF).

IR (KBr): 3410, 1725 (ss); 1633 (s); 1500 (ss); 1240, 952, 769, 698  $\text{cm}^{-1}$  (s). — UV (Sulfolan):  $\lambda_{\text{max}} = 242\text{ nm}$  (lg  $\epsilon = 4.35$ ). — NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = 2.02-2.73$  (m, 10H), 2.26 (m, 2H), 4.46–5.12 (m, 8H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$  (380.4) Ber. C 63.15 H 5.29 N 14.72  
Gef. C 62.83 H 5.49 N 14.57 Mol.-Masse 380 (MS)

Umsetzung von *syn*- $\omega$ -Amino-4-methylpropiophenon-oxim (**1g**)<sup>1)</sup> mit 1,1'-Carbonyldiimidazol: Analog wie bei **5a**. Durch Extraktion mit Essigester und Umkristallisation wird *N*-(3-Hydroxyimino-3-p-tolylpropyl)-1-imidazolcarboxamid (**6g**) in 11proz. Ausb. vom Schmp.  $124-125^{\circ}\text{C}$  (Zers.) (Essigester) erhalten.



IR (KBr): 3390, 1714, 1495 (ss); 1342 (m); 1240 (s); 955 (m); 821  $\text{cm}^{-1}$  (s). – NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = -1.23$  (s, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.86 (s, 1H), 2.11–2.84 (m, 4H), 2.42 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 6.43 bis 7.12 (m, 4H), 7.67 (s, 3H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$  (272.3) Ber. C 61.75 H 5.92 N 20.57  
Gef. C 61.89 H 6.09 N 20.53 Mol.-Masse 272 (MS)

Als Rückstand verbleibt *1,7-Dioxo-4a,10a-di-p-tolylperhydrodipyrimido[3,4-b:3',4'-e][1,4,2,5]-dioxadiazin (5g)*, nadlige Kristalle vom Schmp. 238–240°C (Zers.) (DMF). Ausb. 41%.

IR (KBr): 3325, 1722, 1520 (ss); 1334 (s); 1273, 1248 (ss); 943, 826  $\text{cm}^{-1}$  (s). – UV (Sulfolan):  $\lambda_{\text{max}} = 257$  nm ( $\lg \epsilon = 4.41$ ). – NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = 2.12$ –2.82 (m, 8H), 6.44–7.06 (m, 8H), 7.67 (s, 6H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$  (408.4) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.71  
Gef. C 64.29 H 6.10 N 13.61 Mol.-Masse 408 (MS)

Umsetzung von *syn- $\omega$ -Amino-4-methoxypropiofenon-oxim (1h)* mit *1,1'-Carbonyldiimidazol*: Analog wie bei **5a**. **1h** wird in heißem Dioxan gelöst. Durch Auskochen mit Äthanol wird *N-[3-Hydroxyimino-3-(4-methoxyphenyl)propyl]-1-imidazolcarboxamid (6h)* vom Schmp. 130–132°C (Zers.) (Essigester) erhalten. Ausb. 13%.

IR (KBr): 3240 (m); 1776 (s); 1719 (ss); 1604, 1517, 1479, 1381 (s); 1290, 1252 (ss); 1183, 839  $\text{cm}^{-1}$  (s). – NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = -1.19$  (s, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 2.10–3.02 (m, 4H), 2.48 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 6.19 (s, 3H), 6.35–7.06 (m, 4H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  (288.3) Ber. C 58.32 H 5.59 N 19.42 Gef. C 57.92 H 5.25 N 19.88

Als Rückstand verbleibt *4a,10a-Bis(4-methoxyphenyl)-1,7-dioxoperhydrodipyrimido[3,4-b:3',4'-e][1,4,2,5]dioxadiazin (5h)*, Nadeln vom Schmp. 239–241°C (Zers.) (DMF). Ausb. 37%.

IR (KBr): 3320, 1718 (ss); 1604, 1511, 1342, 1300 (s); 1250 (ss); 1181, 1062, 966, 840  $\text{cm}^{-1}$  (s). – UV (Sulfolan):  $\lambda_{\text{max}} = 274$  nm ( $\lg \epsilon = 4.50$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$  (440.4) Ber. C 59.99 H 5.49 N 12.71  
Gef. C 59.81 H 5.46 N 12.44 Mol.-Masse 440 (MS)

**5h** fällt aus der Reaktionslösung direkt aus, wenn der Ansatz über Nacht gekocht wird.

Wird die Reaktion bei Raumtemp. durchgeführt, entsteht *N,N'-Bis[3-hydroxyimino-3-(4-methoxyphenyl)propyl]harnstoff (8h)* vom Schmp. 175–176°C (Äthanol)<sup>1)</sup> in 65proz. Ausb.

#### Reaktionen der Oxadiazepinone 4 und Oxadiazine 5

*1-Benzyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinon (10a)*: 2.24 g (4.0 mmol) **5a** in 300 ml absol. Dioxan und 10 mmol äther. Äthylmagnesiumbromid-Lösung werden 6 h unter Rückfluß gekocht. Mit einer Lösung von 4 g Ammoniumchlorid und 4 ml konz. Ammoniak in 14 ml Wasser wird über Nacht hydrolysiert. Nach Auswaschen mit warmem Wasser wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.3 g (62%). Schmp. 217–218°C.

IR (KBr): 1640, 1612 (ss); 1494, 1427, 1364, 704  $\text{cm}^{-1}$  (s). – UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 326$  nm ( $\lg \epsilon = 3.94$ ), 272 (4.25), 220 (4.26) (Schulter). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 1.83$ –2.80 (m, 10H), 2.34 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.83 (s, 2H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (262.3) Ber. C 77.84 H 5.37 N 10.67  
Gef. C 77.93 H 5.37 N 10.38 Mol.-Masse 262 (MS)

*1-Benzyl-4-p-tolyl-2(1H)-pyrimidinon (10b)*: Analog **10a** aus 1.77 g (3.0 mmol) **5b**. Ausb. 1.1 g (66%). Schmp. 219–221°C (Äthanol).

IR (KBr): 1640, 1612 (ss); 1500, 1428, 1363, 792  $\text{cm}^{-1}$  (s). – UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 326 \text{ nm}$  ( $\lg \epsilon = 3.76$ ), 287 (4.00), 223 (4.16) (Schulter). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 1.92\text{--}2.83$  (m, 4 H), 2.38 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.65 (s, 5 H), 3.29 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.87 (s, 2 H), 7.60 (s, 3 H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  (276.3) Ber. C 78.24 H 6.14 N 10.13

Gef. C 78.11 H 6.08 N 9.69 Mol.-Masse 276 (MS)

*1-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-2(1H)-pyrimidinon (10c)*: Analog **10a** aus 1.86 g (3.0 mmol) **5c**, jedoch in 500 ml Dioxan. Ausb. 0.90 g (51 %); Schmp. 204–205°C (Äthanol).

IR (KBr): 1640, 1610 (ss); 1500, 1295, 1254, 796  $\text{cm}^{-1}$  (s). – UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} = 328 \text{ nm}$  ( $\lg \epsilon = 4.25$ ); 317 (4.25); 223 (4.18) (Schulter). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 1.81\text{--}3.12$  (m, 4 H), 2.38 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1 H), 2.64 (s, 5 H), 3.29 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.85 (s, 2 H), 6.14 (s, 3 H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (292.3) Ber. C 73.96 H 5.51 N 9.58

Gef. C 73.93 H 5.77 N 9.33 Mol.-Masse 292 (MS)

*Reduktion von 5a*: 1.0 g **5a** wird in 50 ml Eisessig und 30 ml Acetanhydrid mit 1.0 g Zn 22 h gerührt. Nach Abfiltrieren vom Rückstand, Nachwaschen mit Äthanol und Wasser wird eingedampft und mit Aceton ausgekocht. Aus der auf 10 ml eingeeengten Lösung kristallisiert durch Zusatz von Wasser 440 mg (38 %) *1-Acetylamino-3-acetylbenzylamino-1-phenylpropan (9a)*, Schmp. 160–161°C (Äthanol).

IR (KBr): 3285 (s); 1632 (ss); 1544, 1436, 703  $\text{cm}^{-1}$  (s). – NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\tau = 1.62\text{--}1.85$  (m, 1 H), 2.54–2.96 (m, 10 H), 5.08–5.39 (m, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 6.80 (t, 2 H), 7.93–8.06 (m, 2 H), 7.98 (s, 3 H), 8.16 (s, 3 H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  (324.4) Ber. C 74.04 H 7.45 N 8.63

Gef. C 73.89 H 7.30 N 8.35 Mol.-Masse 324 (MS)

Die Reduktion von **4a** ergibt unter den gleichen Bedingungen wie für **5a** in 42proz. Ausb. **9a**.

[137/75]