

## Anellierte 2*H*-1,3-Oxazin-2-one und -thione

Peter Stoss

Forschungsinstitut der Gödecke AG, Chemische Forschung und Entwicklung,  
Abt. Organische Synthese,  
Postfach 569, D-7800 Freiburg

Eingegangen am 25. März 1977

---

Durch Ringschluß von 2-Hydroxybenzimidazole-Derivaten **1** und **2** mit Carbonyl-Reagenzien werden 2*H*-1,3-Benzoxazin-2-one **3** und **4** erhalten. Heterocyclische *o*-Hydroxycarboximidazole-Derivate **5** bzw. *N,N'*-überbrückte Amidine **7** liefern die mehrkernigen Analoga **6** bzw. **8**.

### Fused 2*H*-1,3-Oxazin-2-ones and -thiones

Cyclisation of 2-hydroxybenzimidazole derivatives **1** and **2** by carbonyl reagents yields 2*H*-1,3-benzoxazin-2-ones **3** and **4**. Multinucleous compounds **6** resp. **8** are formed starting with heterocyclic *o*-hydroxycarboximidazole derivatives **5** resp. *N,N'*-bridged amidines **7**.

---

Ringschlußreaktionen von Imidaten und Amidinen bzw. deren Salzen unter Bildung mannigfaltiger heterocyclischer Systeme sind in großer Zahl bekannt<sup>1,2)</sup>. Über die Einbeziehung weiterer funktioneller Gruppen in den Cyclisierungsvorgang liegen jedoch kaum Beobachtungen vor. Die Beteiligung einer  $\alpha$ -ständigen Hydroxy-Gruppe an der Kondensationsreaktion von Imidaten mit Oxalylchlorid bzw. Dicyclohexylcarbodiimid wurde kürzlich untersucht<sup>3)</sup>. Wie alle bisher beschriebenen Ringschlüsse erfolgte auch dieser unter Verlust des Ester-Anteils, d. h. die Alkoxygruppe war im Reaktionsprodukt nicht mehr enthalten.

Abweichend von dieser Regel verläuft die im folgenden beschriebene Synthese anellierter 2*H*-1,3-Oxazin-2-one bei Einsatz von Imidazole-estern unter Erhaltung der Alkoxy-Funktion.

Ausgehend von den durch Pinner-Reaktion erhaltenen 2-Hydroxybenzimidaten **1** erfolgt mit Phosgen, *N,N'*-Carbonyldiimidazol oder Chlorameisensäure-estern bzw. mit Thiophosgen oder *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol ( $>C=O$ ) Ringschluß zu 4-Alkoxy-2*H*-1,3-benzoxazin-2-onen bzw. -thionen **3**. Die aus **1** und Aminen zugänglichen 2-Hydroxybenzamidine **2** reagieren analog zu den 4-Amino-Derivaten **4**.

Als cyclische Imidate sind die Verbindungen **3** zu gruppentypischen Umsetzungen befähigt. Mit Aminen gelangt man auf diese Weise ebenfalls zu **4**. Dabei kommt es jedoch bisweilen zu einer Spaltung des 1,3-Oxazin-Rings.

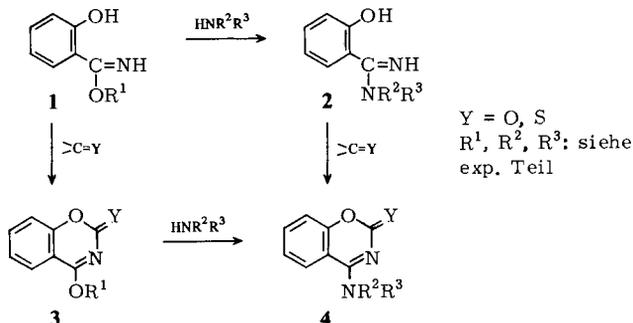
Im Gegensatz zu 3,4-Dihydro-Derivaten stellen 2*H*-1,3-Benzoxazin-2-one eine bisher kaum bearbeitete Verbindungsklasse dar. Lediglich einige in 4-Stellung durch Dialkyl-

<sup>1)</sup> D. G. Neilson in *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Edit. S. Patai, S. 385, John Wiley & Sons, New York 1975.

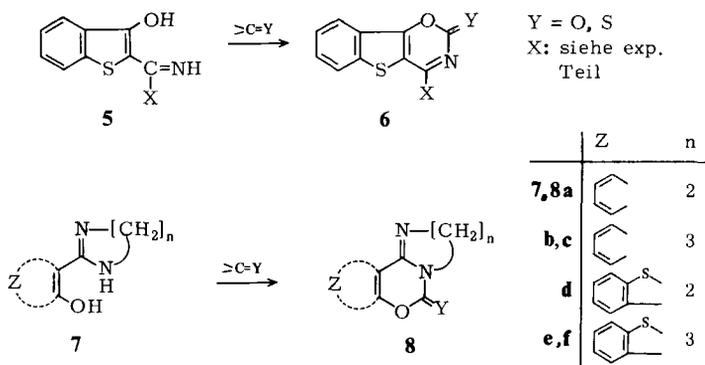
<sup>2)</sup> J. A. Gautier, M. Mioque und C. C. Farnoux in *Lit.*<sup>1)</sup>, S. 283.

<sup>3)</sup> M. I. Butt, D. G. Neilson und K. M. Watson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 542.

aminogruppensubstituierte Vertreter, hergestellt aus 2-Cyanatobenzamiden, sind bekannt<sup>4)</sup>. Derivate des Grundkörpers, 2*H*-1,3-Oxazin-2-on, wurden kürzlich erstmals beschrieben<sup>5)</sup>.

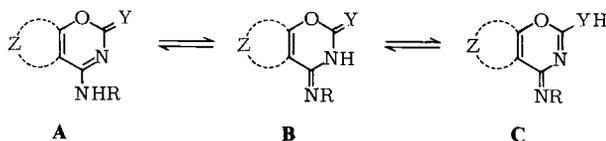


Die Cyclisierung ist auf andere *o*-Hydroxyimidsäure-Derivate übertragbar. So liefern 3-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-2-carboximid-säure-Derivate **5**<sup>6)</sup> die entsprechenden 2*H*-Benzothieno[2,3-*e*]-1,3-oxazin-2-one bzw. -thione **6**. Aus *N,N'*-überbrückten Amidinen<sup>7</sup> erhält man die Verbindungen **8**.



Die Carbonylbanden in den IR-Spektren der Alkoxyverbindungen **3** und **6** (X = OR<sup>1</sup>) liegen im Bereich von 1735 bis 1755 cm<sup>-1</sup>. Bei den entsprechenden 4-Aminoverbindungen **4** und **6** (X = NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) sind die Banden nach deutlich niederen Wellenzahlen (1685 bis 1715 cm<sup>-1</sup>) verschoben. Beide Werte bewegen sich innerhalb des für cyclische Carbamate üblichen Bereichs.

Verbindungen vom Typ **4** und **6**, die in 4-Stellung eine prim. oder sek. Aminogruppe tragen, sind als Tautomere formulierbar:



<sup>4)</sup> Farbenfabriken Bayer AG (Erf. J. Zirner, E. Grigat und R. Pütter), D.O.S. 1670927 (22. Sept. 1967) [kein Chem. Abstr.-Referat].

<sup>5)</sup> A. E. Baydar und G. V. Boyd, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 718.

<sup>6)</sup> Gödecke AG (Erf. P. Stoss, M. Herrmann und G. Satzinger), D.O.S. 2258036 (27. Nov. 1972) [Chem. Abstr. **81**, 49560 (1974)].

Aufgrund spektroskopischer Daten scheidet **C** aus. Zwischen **A** und **B** lassen die vorliegenden Befunde keine sichere Entscheidung zu. Einer Verbindung mit  $R = C_2H_5$  ( $Z = CH=CH-CH=CH$ ) wurde die Konstitution **B** zugeordnet<sup>7)</sup>.

Herrn Dr. G. Satzinger, Leiter der Chemischen Forschung und Entwicklung, danke ich für die Förderung dieser Arbeit. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte durch Herrn G. Kranz. Der präparative Teil wurde von Herrn R. Vogt mitbearbeitet.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Gerät nach Dr. Tottoli. — IR-Spektren: Perkin-Elmer, Modell 457, in KBr. — DC: Polygram-Fertigfolien SIL G/UV der Fa. Macherey-Nagel + Co. Laufmittel: Chloroform/Methanol (10:2).

### A. 2-Hydroxybenzimidäure-Derivate (1, 2, 7)

Die Herstellung der 2-Hydroxybenzimidate **1** erfolgte nach der Methode von Pinner aus Salicylsäurenitril, dem entsprechenden Alkohol und trockenem Chlorwasserstoff in wasserfreiem Ether. Aus den Hydrochloriden wurden auf übliche Weise die Basen erhalten. Umsetzung mit Aminen bzw. Diaminen lieferte die 2-Hydroxybenzamidine **2** bzw. **7a, b**.

2-Hydroxybenzimidäure-methylester (**1**,  $R^1 = CH_3$ ): Schmp. 79–80°C (Lit.<sup>8)</sup> 75.5–76.5°C), Ausb. 85%.

2-Hydroxybenzimidäure-ethylester (**1**,  $R^1 = C_2H_5$ ): Schmp. 65–66°C (Lit.<sup>9)</sup> ölig), Ausb. 76%.

$C_9H_{11}NO_2$  (165.2) Ber. C 65.43 H 6.71 N 8.48 Gef. C 65.24 H 6.80 N 8.21

2-Hydroxybenzimidäure-(2-ethoxyethylester) (**1**,  $R^1 = CH_2CH_2OC_2H_5$ ): Hydrochlorid: Schmp. 118–119°C (aus Benzol), Ausb. 72%.

$[C_{11}H_{16}NO_3]Cl$  (245.7) Ber. C 53.77 H 6.56 Cl 14.43 N 5.70

Gef. C 53.54 H 6.48 Cl 14.21 N 5.61

2-Hydroxybenzamidin (**2**,  $NR^2R^3 = NH_2$ ): Die ölige Rohbase wurde ohne weitere Reinigung für die Cyclisierung eingesetzt (Lit.<sup>10)</sup> Sulfat: Schmp. 285°C, Zers.).

*N*-(2-Ethoxyethyl)-2-hydroxybenzamidin (**2**,  $NR^2R^3 = NHCH_2CH_2OC_2H_5$ ): Schmp. 184 bis 185°C (aus Isopropylalkohol/Petrolether), Ausb. 42%.

$C_{11}H_{16}N_2O_2$  (208.3) Ber. C 63.46 H 7.74 N 13.45 Gef. C 63.21 H 7.91 N 13.37

*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-hydroxybenzamidin (**2**,  $NR^2R^3 = NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ ): Schmp. 204–205°C (Zers.) (aus THF), Ausb. 54%.

$C_{13}H_{21}N_3O$  (235.3) Ber. C 66.36 H 9.00 N 17.86 Gef. C 66.06 H 8.80 N 17.64

2-(2-Imidazolin-2-yl)phenol (**7a**): Schmp. 206–208°C (aus 1-Propanol) (Lit.<sup>11)</sup> 200–203°C, Lit.<sup>12)</sup> 214–216°C), Ausb. 58%.

$C_9H_{10}N_2O$  (162.2) Ber. C 66.64 H 6.21 N 17.29 Gef. C 66.75 H 6.00 N 17.30

2-(1,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinyl)phenol (**7b**): Schmp. 252–254°C (aus 1-Propanol), Ausb. 55%.

$C_{10}H_{12}N_2O$  (176.2) Ber. C 68.16 H 6.86 N 15.91 Gef. C 68.45 H 6.75 N 15.61

<sup>7)</sup> D. S. Kemp und R. B. Woodward, *Tetrahedron* **21**, 3019 (1965).

<sup>8)</sup> L. J. Darlage, T. H. Kinstle und C. L. McIntosh, *J. Org. Chem.* **36**, 1088 (1971).

<sup>9)</sup> D. S. C. Black und M. J. Wade, *Aust. J. Chem.* **25**, 1797 (1972).

<sup>10)</sup> A. P. T. Eason und F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1931**, 2991.

<sup>11)</sup> T. R. Harkins, J. L. Walter, O. E. Harris und H. Freiser, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 260 (1956).

<sup>12)</sup> B. Gutowska und S. Biniecki, *Acta Pol. Pharm.* **19**, 243 (1962) [*Chem. Abstr.* **59**, 7425 (1963)].

Tab. 1. 2H-1,3-Benzoxazin-2-one und -thione (3, 4)

	OR <sup>1</sup> bzw. NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Y	Schmp. (°C) Lösungsmittel	Ausb. (%)	vC=O (cm <sup>-1</sup> )	vC=N (cm <sup>-1</sup> )	Summenformel (Molmasse)	C	H	N	Analyse	
			4-Alkoxy-Verbindungen 3									
4-Methoxy-	OCH <sub>3</sub>	O	141–142 Methanol	77	1738	1610	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (177.2)	Ber. 61.01 Gef. 60.91	3.99 4.12	7.91 8.01		
4-Ethoxy-	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	118–120 Benzol	72	1735	1628	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (191.2)	Ber. 62.82 Gef. 62.96	4.75 4.86	7.33 7.42		
4-(2-Ethoxyethoxy)-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	89–90 Diisopropylether	78	1752	1630	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (235.2)	Ber. 61.27 Gef. 61.12	5.57 5.50	5.96 6.01		
4-Ethoxy-	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	147–149 Ethanol	56	—	1605	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (207.3)	Ber. 57.95 Gef. 57.85	4.38 4.69	6.76 6.82	15.47 15.42	
			4-Amino-Verbindungen 4									
4-Amino-	NH <sub>2</sub>	O	275 (Zers.) DMF	55	1695	1662	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (162.1)	Ber. 59.25 Gef. 59.40	3.73 3.78	17.27 17.44		
4-(2-Ethoxyethyl- amino)-	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	160–161 Isopropylalkohol/ Diisopropylether	35	1695	1608	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (234.3)	Ber. 61.55 Gef. 61.68	6.03 5.92	11.96 11.88		
4-[2-(Diethylamino)- ethylamino]-	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	O	119–121 Isopropylalkohol/ Diisopropylether	51	1685	1600	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (261.3)	Ber. 64.34 Gef. 64.00	7.34 7.23	16.08 15.88		
4-Hydrazino-	NHNH <sub>2</sub>	O	>315 Methanol/DMF	79	1710	1670	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (177.2)	Ber. 54.23 Gef. 54.36	3.99 3.73	23.72 24.02		

Tab. 2. 2*H*-Benzothienol[2,3-*e*]-1,3-oxazin-2-one bzw. -thione 6

	X	Y	Schmp. (°C) Lösungsmittel	Ausb. (%)	vC=O (cm <sup>-1</sup> )	vC=N (cm <sup>-1</sup> )	Summenformel (Molmasse)	C	H	N	S
4-Methoxy-	OCH <sub>3</sub>	O	186–188 THF	54	1750	1595	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> S (233.3)	Ber. 56.65 Gef. 56.60	3.03 3.30	6.01 6.14	13.74 13.68
4-Ethoxy-	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	169–171 Ethanol	79	1740	1600	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S (247.3)	Ber. 58.27 Gef. 58.40	3.67 3.88	5.67 5.65	12.97 13.02
4-(2-Ethoxyethoxy)-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	127–128 Benzol/ Petrolether	66	1750	1600	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S (291.3)	Ber. 57.72 Gef. 57.77	4.50 4.39	4.82 4.92	11.01 10.84
4-(2-Phenoxyethoxy)-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	155–156 Aceton	70	1740	1600	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S (339.4)	Ber. 63.72 Gef. 63.44	3.87 4.15	4.13 4.13	9.45 9.26
4-Morpholino-		O	208–210 THF	71	1715	1595	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (288.2)	Ber. 58.32 Gef. 58.12	4.20 4.33	9.72 9.73	11.12 11.13
4-Amino-	NH <sub>2</sub>	O	360 (Zers.) DMF	24	1700	1640	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (218.3)	Ber. 55.03 Gef. 54.84	2.77 2.64	12.83 12.75	14.69 14.48
4-(2-Methoxyphenylamino)-	NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (2)	O	235–236 Ethanol/DMF	44	1690	1610	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (324.4)	Ber. 62.95 Gef. 62.91	3.73 3.95	8.64 8.70	9.88 9.79
4-Ethoxy-	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	177 (Zers.) Benzol	50	–	1600	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (263.3)	Ber. 54.73 Gef. 54.70	3.45 3.21	5.33 5.36	24.35 24.08
4-Morpholino-		S	250 (Zers.) THF	24	–	–	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (304.4)	Ber. 55.24 Gef. 55.22	3.98 4.17	9.21 9.10	21.07 21.07

B. 3-Hydroxy-benzo[b]thiophen-2-carboximidsäure-Derivate **5** und **7**

Die Herstellung der Verbindungen **5** erfolgte nach Lit.<sup>6)</sup> aus Thiosalicylsäure-methylester und Chloracetimidaten bzw. Chloracetamidinen. **7d** bzw. **e** wurden nach Lit.<sup>6)</sup> aus 3-Hydroxy-benzo[b]thiophen-2-carboximidsäure-methylester und 1,2-Diaminoethan bzw. 1,3-Diaminopropan erhalten.

C. 2H-1,3-Oxazin-2-on-Derivate **3**, **4**, **6** und **8** (Tab. 1–3)

a) Cyclisierung mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol: Die Verbindungen **1**, **2**, **5**<sup>6)</sup> und **7** wurden mit 10% Überschuß an *N,N'*-Carbonyldiimidazol in wasserfreiem THF unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung nach DC vollständig war (0,5–3 h). Nach dem Einengen wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert.

Tab. 3. Mehrkernige Verbindungen **8**

Nr. <sup>a)</sup>	Y	Schmp. (°C) (% Ausb.)	Lösungs- mittel	$\nu_{\text{C=O}}$ $\nu_{\text{C=N}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
						C	H	N	S
<b>8a</b>	O	135–137 (64)	Ethylacetat	1740	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (188.2)	Ber. 63.83	4.29	14.88	
				1655		Gef. 63.81	4.21	15.02	
<b>8b</b>	O	143–145 (89)	Isopropyl- alkohol	1730	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (202.2)	Ber. 65.34	4.99	13.86	
				1645		Gef. 65.50	4.92	13.80	
<b>8c</b>	S	132–134 (38)	Methanol	—	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (218.3)	Ber. 60.51	4.62	12.84	14.70
				1655		Gef. 60.47	4.56	12.85	14.76
<b>8d</b>	O	223–225 (67)	Benzol	1742	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (244.3)	Ber. 59.01	3.30	11.47	13.13
				1665		Gef. 59.06	3.49	11.24	13.07
<b>8e</b>	O	189–191 (80)	Benzol/ Petrolether	1738	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (258.3)	Ber. 60.46	3.91	10.85	12.42
				1650		Gef. 60.76	3.71	11.04	12.70
<b>8f</b>	S	227 (79)	Benzol	—	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$ (274.4)	Ber. 56.91	3.68	10.21	23.38
				1658		Gef. 57.04	3.76	9.92	23.68

- <sup>a)</sup> **8a**: 2,3-Dihydroimidazo[1,2-c][1,3]benzoxazin-5-on  
**8b**: 3,4-Dihydro-2H-pyrimido[1,2-c][1,3]benzoxazin-6-on  
**8c**: 3,4-Dihydro-2H-pyrimido[1,2-c][1,3]benzoxazin-6-thion  
**8d**: 2,3-Dihydrobenzothieno[2,3-e]imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-5-on  
**8e**: 3,4-Dihydro-2H-benzothieno[2,3-e]pyrimido[1,2-c][1,3]oxazin-6-on  
**8f**: 3,4-Dihydro-2H-benzothieno[2,3-e]pyrimido[1,2-c][1,3]oxazin-6-thion

b) Cyclisierung mit Thiophosgen: Die Imidsäure-Derivate wurden in wasserfreiem Aceton oder THF mit Triethylamin versetzt (10% Überschuß) und unter Rühren bei Raumtemp. Thiophosgen (10% Überschuß) zugetropft. Unter DC-Kontrolle wurde weiter gerührt (1–3 h), danach in Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert.

c) Umsetzung der Alkoxyverbindungen **3** mit Aminen: 10 mmol 4-Methoxy-2H-1,3-benzoxazin-2-on wurden mit 12 mmol des entsprechenden Amins in THF oder Dichlormethan unter DC-Kontrolle bei Raumtemp. gerührt. Fiel das Reaktionsprodukt aus, wurde abgesaugt und umkristallisiert, andernfalls wurde es nach Einengen isoliert.