

Heterocyclische β -Enaminoester, 27¹⁾

Synthese von heterokondensierten 6*H*-1,3-Oxazin-6-onen aus *N*-Acylenaminoestern im System Triphenylphosphan/Hexachlorethan/Triethylamin

Darwizah Achakzi^{2)a}, Mümtaz Ertas^{3)b}, Rolf Appel^a und Heinrich Wamhoff^{*b}Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Bonn^a, undInstitut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn^b,

Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

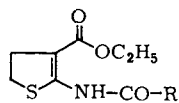
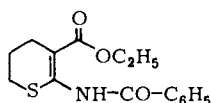
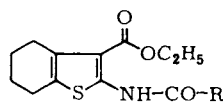
Eingegangen am 9. April 1981

Heterocyclic β -Enamino Esters, 27¹⁾

Synthesis of Heterocondensed 6*H*-1,3-Oxazin-6-ones from *N*-Acylenamino Esters in the System Triphenylphosphane/Hexachloroethane/Triethylamine

A simple ring closure reaction of *N*-acylenamino esters (**1b**, **e**, **2**, **3a–f**, **7**) in the system triphenylphosphane/hexachloroethane/triethylamine is described proceeding with high yields. Under chlorinating 3-ester cleavage heterocondensed 6*H*-1,3-oxazin-6-ones **4a–f**, **5**, **6b**, **e**, **8**, **9** are formed (UV, IR, NMR, MS).

Bekanntlich ist bei den heterocyclischen β -Enaminoestern die nucleophile Kraft der 2-Amino-Gruppe nur sehr schwach ausgebildet⁴⁾, und es bedarf Reaktionspartner mit hochelektrophilen Zentren, wie z. B. Isocyanat⁵⁾, um eine nennenswerte Umsetzung zu erzielen. Allerdings reagieren der 2-Amino-4,5-dihydro-3-thiophencarbonsäure-ethylester, der 2-Amino-5,6-dihydro-4*H*-thiopyran-3-carbonsäure-ethylester sowie der 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure-ethylester mit Säurechloriden in Anwesenheit von tert. Basen oder Pyridin zu den *N*-Acylenaminoestern⁶⁾ **1b**, **e**, **2** und **3a–f**.

**1b, e****2****3a-f**

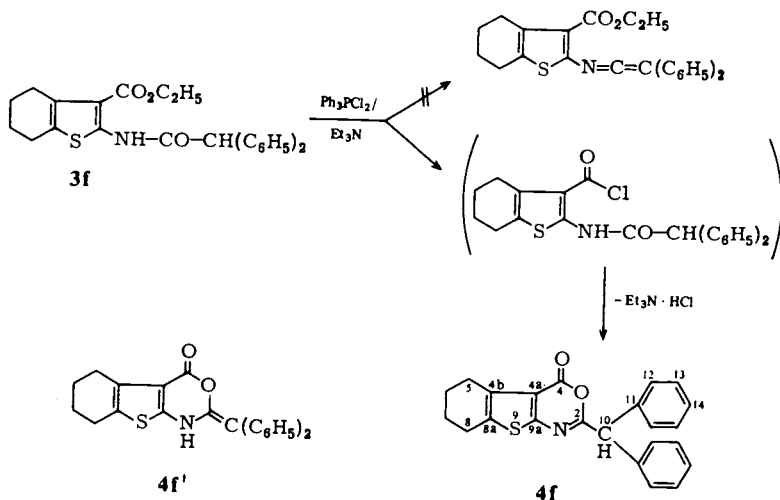
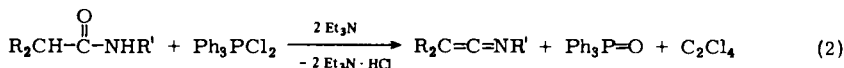
1, 3, 4, 6	R	1, 3, 4, 6	R
a	CH ₃ ^d	d	C ₆ H ₄ ^d -CH ₃ ^e -(<i>p</i>)
b	C ₆ H ₅ ^d	e	CH ^d (C ₆ H ₅ ^e) ₂
c	C ₆ H ₄ ^d -OCH ₃ ^e -(<i>p</i>)	f	CH ^d (C ₆ H ₅ ^e) ₂

Das System R₃P/C₂Cl₆ ist von Appel und Mitarbb.⁷⁾ eingehend untersucht worden und kann erfolgreich zur Umwandlung funktioneller Gruppen, zu Chlorierungs-, Dehydratisierungs- und

P-N-Verknüpfungsreaktionen benutzt werden, wobei die glatte und quantitative Bildung von Dichlorphosphoranen, gemäß Gl. (1) den entscheidenden Reaktionsschritt darstellt.



Ursprünglich hatten wir bei der Einwirkung des Dichlortriphenylphosphorans auf **3f** nach dem Prinzip⁸⁾ von Gl. (2) die Entstehung eines Ketenimins⁹⁾ erwartet. Statt dessen isolierten wir überraschenderweise das tricyclische 1,3-Oxazinon **4f**.

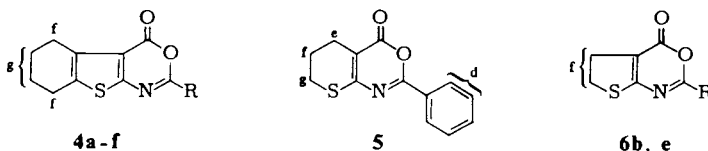


Die Konstitution von **4f** folgt aus den spektroskopischen Daten, die eine eindeutige Entscheidung zwischen den zu diskutierenden Alternativen **4f** und **4f'** ermöglichen.

Im IR-Spektrum beobachtet man bei 1585 cm^{-1} das Auftreten einer charakteristischen C=N-Schwingung und keine NH-Schwingung; dementsprechend wird im $^1\text{H-NMR}$ eine CH-Resonanz bei $\delta = 5.35$ (CDCl_3) in Form eines Singulets aufgefunden. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erfolgt die Zuordnung des Signals für C-10 bei $\delta = 56.85$ durch Vergleich des ^1H -breitbandentkoppelten Spektrums mit dem „Off-Resonance“-Spektrum (Dublett).

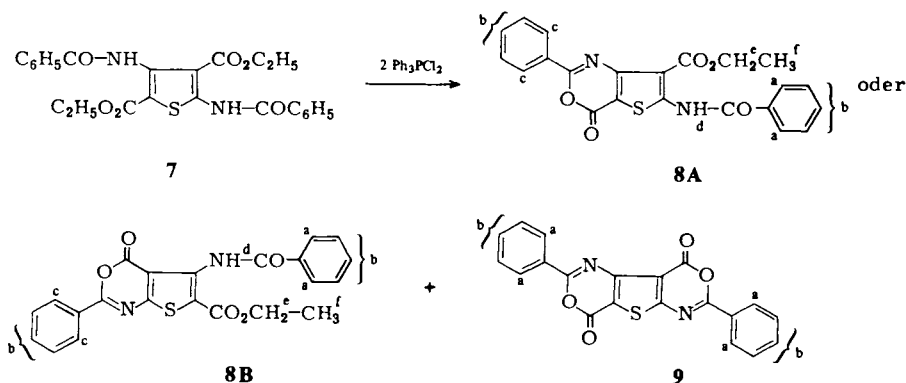
Offenbar wird, ähnlich den Beobachtungen von *Burton* und Mitarbb.¹⁰⁾ die 3-Esterfunktion in das Carbonsäurechlorid übergeführt und reagiert sodann spontan mit der (tautomeren) 2-Acylamino-Gruppe zum 1,3-Oxazinonring.

Wie wir im weiteren gefunden haben, läßt sich diese Methode bequem auf die übrigen, oben beschriebenen, acylierten heterocyclischen β -Enaminoester **1b**, **e**, **2** und **3a-e** übertragen, wobei die [1]Benzothieno[2,3-*d*][1,3]oxazinone **4a-e**, das Thiopyrano[2,3-*d*][1,3]oxazinon **5** sowie die Thieno[2,3-*d*][1,3]oxazinone **6b, e** in durchweg hohen Ausbeuten entstehen.



Bei diesen Ringschlußreaktionen wurde ferner der Einfluß der tert. Base mit Hilfe der ^{31}P -NMR-Spektroskopie studiert. Das Ph_3PCl_2 -Signal verschwindet in Gegenwart von Triethylamin innerhalb von 0,5–1 h zugunsten der Triphenylphosphanoxid-Resonanz. Ohne Zusatz von Triethylamin ist nach einem Tag Reaktionsdauer lediglich die Hälfte des Dichlortriphenylphosphorans umgesetzt. Vermutlich bildet bei dieser 1,3-Oxazinon-Bildung die chlorierende Esterspaltung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, der durch das Triethylamin deutlich katalysiert wird. Das Dichlortriphenylphosphoran wird anschließend für diese Spaltung verbraucht. Eine auch denkbare P–N-Verknüpfung bzw. die Bildung von Keteniminen konnte in keinem Falle beobachtet werden; der Ringschluß verläuft nahezu quantitativ.

Dieser einfache Zugang zu heterokondensierten 1,3-Oxazinonen ergänzt die bereits bekannten Synthesen, z. B. durch Pyrolyse von β -Acylaminoestern¹¹⁾, durch acylierenden Ringschluß von Enaminoestern und -carbonsäuren¹²⁾. Nach diesem Prinzip wurde auch bereits das Ringgerüst des Tetrahydro-4*H*-[1]benzothieno[3,2-*d*][1,3]oxazins erhalten¹³⁾. Über weitere Synthesen mit den reaktiven 1,3-Oxazinonen **4a**–**f**, **5** und **6b**, **e** wird an anderer Stelle berichtet¹⁴⁾.



Nach diesem Prinzip lassen sich ferner zwei 1,3-Oxazinonringe über einen zentralen Heterocyclus zu einem tricyclischen System ringschließen. Zweifache Einwirkung des Dichlortriphenylphosphorans auf den 2,4-Bis(benzoylamino)-3,5-thiophendicarbonsäure-diethylester (**7**) ergibt das Thieno[2,3-*d*:4,5-*d'*]bis[1,3]oxazin **9** neben dem „einfachen“ Ringschlußprodukt **8A** oder **8B**, die analytisch nicht zu unterscheiden sind. **7** entsteht durch zweifache Benzoylierung des nach *Gewald* und Mitarbb.¹⁵⁾ leicht zugänglichen 2,4-Diamino-3,5-thiophendicarbonsäure-diethylesters.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und dem *Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* für die Unterstützung dieser Arbeit. M. E. dankt der *Konrad-Adenauer-Stiftung* für ein Promotionsstipendium.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 157-G. – UV-Spektren: Cary-15 und Cary-17. – ^1H -NMR-Spektren: Varian EM-360 und Bruker WH-90. – ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker WH-90. – MS: MS-9 und MS-30 der AEI. – Schmelzpunkte: Nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Analytische Abteilung des Instituts und Mikoranalytisches Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

Die Enaminoester 2-Amino-4,5-dihydro-3-thiophencarbonsäure-ethylester, 2-Amino-5,6-dihydro-4*H*-thiopyran-3-carbonsäure-ethylester, 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-3-

Tab. 1. Analytische Daten von **1b**, **e**, **2**, **3a-f** und **7**

Verb.	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N	Molmasse (MS)
1b	60	103 – 105	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S (277.3)	Ber. 60.63 5.45 Gef. 60.50 5.49	277
1e	68	46 – 47	C ₁₁ H ₁₇ NO ₃ S (243.3)	Ber. 54.30 7.04 Gef. 54.19 6.98	243
2	64	118 – 119	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S (291.4)	Ber. 61.83 5.88 4.81 Gef. 62.14 6.08 4.91	291
3a	80	111 – 113	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃ S (267.3)	Ber. 58.40 6.41 5.24 Gef. 58.72 6.60 5.36	267
3b	82	166 – 168	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ S (329.4)	Ber. 65.63 5.81 4.25 Gef. 65.96 5.95 4.39	329
3c	79	158 – 160	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄ S (359.4)	Ber. 63.45 5.89 3.90 Gef. 62.90 5.92 3.96	359
3d	85	163 – 164	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ S (343.4)	Ber. 66.44 6.16 4.08 Gef. 66.10 6.12 4.13	343
3e	81	63 – 65	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃ S (295.4)	Ber. 61.0 7.16 4.74 Gef. 61.17 7.35 4.84	295
3f	87	106 – 107	C ₂₅ H ₂₅ NO ₃ S (419.5)	Ber. 71.57 6.0 Gef. 71.62 6.01	419
7	82	157	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₆ S (466.5)	Ber. 61.79 4.75 Gef. 61.92 4.64	466

Tab. 2. Analytische Daten von **4a** - **f**, **5** und **6b**, **e**

Verb.	Summenformel (Molmasse)	Schmp. [°C]	Ausb. [%]	Analysen C H N S O	Molmasse (MS)
4a	5,6,7,8-tetrahydro-4 <i>H</i> -[1]benzo- thieno[2,3- <i>d</i>][1,3]oxazin-4-on 2-Methyl-	112 - 114	63	Ber. 59.70 5.01 6.33 Gef. 59.61 5.02 6.58	221
4b	2-Phenyl-	139 - 140	94	Ber. 67.82 4.62 4.94 Gef. 67.74 4.55 4.78	283
4c	2-(4-Methoxyphenyl)-	161 - 163	98	Ber. 65.15 4.82 Gef. 64.75 4.83	313
4d	2-(4-Methylphenyl)-	171 - 174	97	Ber. 68.66 5.08 Gef. 68.37 5.10	297
4e	2-Isopropyl-	124 - 125	89	Ber. 62.62 6.06 Gef. 62.83 6.01	249
4f	2-Diphenylmethyl-	164 - 166	95	Ber. 73.96 5.13 3.75 8.58 8.56 Gef. 73.62 5.16 3.74 8.55 8.57	373
5	2-Phenyl-6,7-dihydro-4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -thio- pyrano[2,3- <i>d</i>][1,3]oxazin-4-on	122 - 123	92	Ber. 63.65 4.52 5.71 Gef. 63.57 4.49 5.98	245
6b	2-Phenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -thieno- [2,3- <i>d</i>][1,3]oxazin-4-on	165 - 168	81	Ber. 62.32 3.92 6.06 Gef. 62.27 3.84 6.30	231
6e	2-Isopropyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -thieno- [2,3- <i>d</i>][1,3]oxazin-4-on	69 - 70	79	Ber. 54.80 5.62 Gef. 54.63 5.62	197

carbonsäure-ethylester und 2,4-Diamino-3,5-thiophendicarbonsäure-diethylester wurden nach Lit. 6,15–17) dargestellt.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der N-Acylenaminoester 1b, e, 2, 3a–f, 7b: 50 mmol des jeweiligen β -Enaminoesters werden in 200 ml Benzol mit einer äquimolaren Menge Säurechlorid und Triethylamin versetzt und das Reaktionsgemisch sodann 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man vom Triethylamin-hydrochlorid und wäscht das Filtrat mit wenig Wasser. Die nach Trocknen und Einengen erhaltenen Rohprodukte werden aus Ethanol umkristallisiert (siehe Tab. 1).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 1,3-Oxazinone 4a–f, 5, 6b, e: Zur Lösung von 20 mmol der N-Acylenaminoester **1b, e, 2** und **3a–f**, 6.3 g (24 mmol) Triphenylphosphan und 5.7 g (24 mmol) Hexachlorethan in 200 ml absol. Methylenchlorid setzt man unter Argon 3.3 ml (24 mmol) wasserfreies Triethylamin zu und rührt 2 h unter Rückflußsieden. Nach Verdampfen des Lösungsmittels behandelt man den Rückstand mit Ethanol. Der unlösliche Teil wird abfiltriert und aus Chloroform/Ethanol (1:1) umkristallisiert. Falls beim Konzentrieren kein Feststoff ausfällt, beläßt man die ethanolsche Lösung für einige Zeit bei 0 °C und behandelt dann das ausgefallene Produkt wie oben angegeben. **4a, e, f** und **5, 6e**: farblose Nadeln. **4b–d** und **6b**: gelbe Nadeln. Alle Verbindungen sind in Chloroform sehr leicht löslich (siehe Tab. 2 und 3).

4f: ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 164.37 (s, C-2), 164.04 (s, C-4), 155.33 (s, C-9a), 138.60 (d, C-11), 134.93 (s, C-8a), 132.01 (s, C-4b), 128.98 (d, C-12), 128.73 (d, C-13), 127.55 (d, C-14), 116.59 (s, C-4a), 56.85 (d, C-10), 25.16 (t, C-8), 24.98 (t, C-5), 22.85 (t, C-7), 21.97 (t, C-6).

2,6-Diphenyl-4H,8H-thieno[2,3-d:4,5-d']bis[1,3]oxazin-4,8-dion (**9**) und 6-Benzoylamino-4-oxo-2-phenyl-4H-thieno[3,2-d][1,3]oxazin-7-carbonsäure-ethylester (**8A**) bzw. 5-Benzoylamino-

Tab. 3. UV- und ^1H -NMR-Daten der Verbindungen **4a–f, 5** und **6b, e**

Verb.	UV (CHCl_3) λ_{max} [nm] (lg ϵ)	IR ^{a)} (KBr) [cm^{-1}] C=O C=N		NMR; Solvens CDCl_3 (TMS δ = 0 ppm); J in [Hz]			
		H^d	H^e	H^f	H^g		
4a	316, 237 (3.87, 4.12)	1740	1600	2.48 s	–	2.60–3.10 m	1.74–2.02 m
4b	347, 247 (4.27, 4.21)	1760	1590	7.32–8.36 m	–	2.60–3.10 m	1.68–2.06 m
4c	357, 263 (4.37, 4.17)	1760	1590	6.96 d, 8.12 d ^{b)} [5]	3.90 s	2.62–3.12 m	1.72–2.06 m
4d	350, 257 (4.29, 4.22)	1765	1585	7.42 d, 8.10 ^{b)} [5]	2.41 s	2.60–3.06 m	1.62–1.95 m
4e	317, 237 (3.91, 4.42)	1750	1580	^{c)}	1.64 d [7]	2.66–3.04 m ^{c)}	1.76–1.96 m
4f	323, 242 (4.05, 4.16)	1760	1585	5.35 s	7.29 s	2.60–3.00 m	1.69–2.00 m
5	333, 264 (3.84, 4.42)	1720	1600	7.30–8.30 m	1.90–2.38 m	2.42–2.82 m	2.92–3.28 m
6b	350, 268 (3.80, 4.48)	1730	1600	7.30–8.30 m	–	3.06–3.51 m ^{d)}	–
6e	325, 240 (3.87, 4.17)	1745	1595	2.68–3.04 m	1.29 [7]	3.11–3.46 m ^{d)}	–

a) Carbonylbande verbreitert. – b) AA'BB'-System des 4-substituierten Aromaten. – c) Überlagerung durch Cyclohexanproton. – d) Symmetrisches Multipllett eines A_2B_2 -Systems.

4-oxo-2-phenyl-4H-thieno[2,3-d][1,3]oxazin-6-carbonsäure-ethylester (**8B**): Zur Lösung von 8.0 g (17 mmol) **7**, 10.5 g (40 mmol) Triphenylphosphan und 9.4 g (40 mmol) Hexachlorethan in 300 ml absol. Methylenchlorid fügt man 5.5 ml wasserfreies Triethylamin zu und erhitzt (unter Argon) 6 h zum Rückflußsieden. **9** fällt als Niederschlag aus (3.2 g); das Filtrat wird eingedampft, in 200 ml Ethanol aufgenommen und filtriert; man chromatographiert an Kieselgel (System Chloroform) und erhält 1.87 g (26%) **8A/8B**, und im System Chloroform/Aceton (20:1) zusätzliche 0.7 g **9** (Gesamtausb. 3.9 g; 61%).

9: Gelber Feststoff vom Schmp. 332 °C. – UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ε) = 397, 378, 359, 254 nm (4.32, 4.54, 4.51, 4.54). – IR (KBr): 1810 (C=O), 1580 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.22–8.46 (m, 4H^a), 7.42–7.77 (m, 6H^b).

C₂₀H₁₀N₂O₄S (374.4) Ber. C 64.16 H 2.69 N 7.48

Gef. C 63.81 H 2.74 N 7.30 Molmasse 374 (MS)

8A/8B: Gelbe Nadeln vom Schmp. 214 °C. – UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ε) = 364, 348, 248 nm (4.27, 4.30, 4.40). – IR (KBr): 3200 (NH), 1785, 1660 (C=O), 1590 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.97–8.17 (m, 2H^a), 7.44–7.71 (m, 6H^b), 8.22–8.42 (m, 2H^c), 12.50 (s, H^d), 4.52 (q, 2H^e, J = 8 Hz), 1.50 (t, 3H^f, J = 8 Hz).

C₂₂H₁₆N₂O₅S (420.4) Molmasse 420 (MS)

- 1) 26. Mitteil.: M. H. Elnagdi und H. Wamhoff, Chem. Lett. **1981**, 419.
- 2) Aus der Dissertation D. Achakzi, Univ. Bonn 1981.
- 3) Aus der Dissertation M. Ertas, Univ. Bonn 1981/82.
- 4) H. Wamhoff, Tetrahedron **27**, 5873 (1971); eine Ausnahme bildet die kürzlich beobachtete glatte Entstehung von 2-(Triphenylphosphoranylidenamino)-Verbindungen: H. Wamhoff, H. Schmidt und G. Haffmanns, unveröffentlicht.
- 5) Vgl. H. Wamhoff, in R. N. Castle und S. W. Schneller (eds.), Lectures in Heterocyclic Chemistry, Vol. V, S. S-61, Heterocorporation, Orem/Utah 1980.
- 6) F. Korte und H. Wamhoff, Chem. Ber. **97**, 1970 (1964); J. D. Ramanathan, D. G. Namboothiri, G. F. Shah, A. V. Radakrishnan, H. J. Mehta und A. C. Padhya, J. Indian Chem. Soc. **55**, 822 (1978) [Chem. Abstr. **90**, 132 577 m (1979)].
- 7) R. Appel, K. Warming und K. D. Ziehn, Chem. Ber. **106**, 2093 (1973); **107**, 698 (1974); R. Appel, Angew. Chem. **87**, 863 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 801 (1975); R. Appel, in New Synthetic Methods, Vol. 4, S. 179 ff., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1979; R. Appel und M. Halstenberg, in J. I. G. Cadogan (ed.), Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis, S. 387 ff., Academic Press Inc., London 1979. – Vgl. auch G. A. Wiley und W. R. Stine, Tetrahedron Lett. **1967**, 2321.
- 8) H. Teichmann und T. Am, Z. Chem. **17**, 93 (1977).
- 9) J. Goerdeler und C. Lindner, Tetrahedron Lett. **1972**, 1519.
- 10) D. J. Burton und W. M. Koppes, J. Org. Chem. **40**, 3026 (1975).
- 11) F. Eiden und B. S. Nagar, Naturwissenschaften **50**, 403 (1963); E. Buschmann und W. Steglich, Angew. Chem. **86**, 414 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 484 (1974); W. Steglich, E. Buschmann und O. Hollitzer, Angew. Chem. **86**, 596 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 533 (1974).
- 12) H. B. Kagan und Y. H. Suon, Bull. Chem. Soc. Fr. **1966**, 1819; M. N. Aboul-Eneim, Eur. J. Med. Chem. **14**, 463 (1979); S. Petersen, H. Herlinger, E. Tietze und W. Siefken, Angew. Chem. **74**, 855 (1962); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 24 (1963); I. A. Kharizomenova, N. V. Sansonova, N. V. Kaplina und M. V. Kapustina, Khim. Geterosykl. Soedin **1980**, 45 [Chem. Informationsdienst **1980**, 8024-224].
- 13) V. I. Shvedov und A. N. Grinev, Khim. Geterosykl. Soedin **1966**, 515 [Chem. Abstr. **66**, 37 711 (1976)]; M. S. Manhas, S. D. Sharma und S. G. Amin, J. Med. Chem. **15**, 106 (1972).
- 14) H. Wamhoff und M. Ertas, in Vorbereitung.
- 15) K. Gewald, M. Kleinert, B. Thiele und M. Hentschel, J. Pr. Chem. **314**, 303 (1972).
- 16) H. R. Snyder und W. Alexander, J. Am. Chem. Soc. **70**, 217 (1948).
- 17) K. Gewald, Chem. Ber. **99**, 1002 (1966).

[137/81]