

# CHEMISCHE BERICHTE

FORTSETZUNG DER  
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON DER  
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

117. JAHRGANG · HEFT 10 · SEITE 2999 – 3174

Dieses Heft wurde am 4. Oktober 1984 ausgegeben.

---

## Synthese und Ringspaltungen von 4*H*-1,2,4-Oxadiazin-6(5*H*)-onen

*K. Ilona Ajzert und Kálmán Takács* \*

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

Eingegangen am 11. November 1983

---

Die 4*H*-1,2,4-Oxadiazin-6(5*H*)-one **4**, ein neuer Typ dieser Verbindungsklasse, wurden aus den 4-(Ethoxycarbonylmethyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-5-onen **2** durch alkalische Hydrolyse und nachfolgende Cyclisierung der Amidoxim-Derivate **3** dargestellt. Der Lacton-Ring der Verbindungen **4** wird durch Hydrolyse und Aminolyse leicht gespalten, wobei die entsprechenden Amidoxim-Derivate **3** und **5** entstehen. Die Reaktionen von **4** mit Salpeterminerale Säure führen zur Bildung der *N*-Acylglycine **6**.

### Synthesis and Ring Fissions of 4*H*-1,2,4-Oxadiazin-6(5*H*)-ones

Synthesis of 4*H*-1,2,4-oxadiazin-6(5*H*)-ones **4**, comprising a new type of this class of compounds, has been carried out from 4-(ethoxycarbonylmethyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-5-ones **2** by alkaline hydrolysis and subsequent cyclisation of the amidoxime derivatives **3**. The lactone ring of compound **4** is easily opened by hydrolysis and aminolysis, leading to the corresponding amide oxime derivatives **3** and **5**. The reactions of **4** with nitrous acid gave the *N*-acylglycine derivatives **6**.

---

In einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> beschrieben wir die Synthese von 5,6-Dihydro-4*H*-1,2,4-oxadiazinen durch Ringerweiterung von 4-substituierten  $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolin-5-onen. Die Kohlenstoffatome **5** und **6** des neuen Ringsystems stammten dabei aus den Kohlenstoffatomen **1** und **2** der  $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolin-5-one. Dieser Syntheseweg schien auch für die Herstellung der 4*H*-1,2,4-Oxadiazin-6(5*H*)-one anwendbar zu sein, wenn ein geeigneter Substituent in 4-Position der  $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolin-5-one eingeführt wird.

Chem. Ber. **117**, 2999 – 3003 (1984)

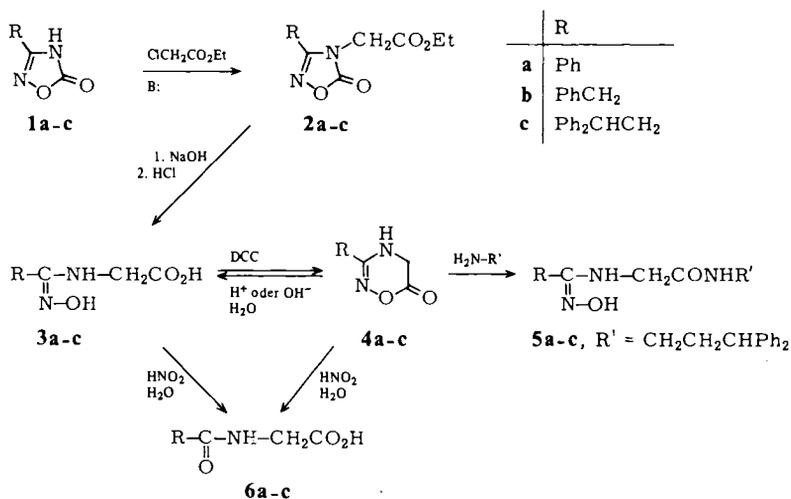
© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1984

0009 – 2940/84/1010 – 2999 \$ 02.50/0

Bisher sind nur die 1,2,4-Oxadiazin-3- und -5-one sowie ihre gesättigten Derivate bekannt, die auf dem Gebiet der Agrochemie gebraucht werden<sup>2)</sup>.

Für die Synthese der 4*H*-1,2,4-Oxadiazin-6(5*H*)-one **4** wurden die 4-(Ethoxycarbonylmethyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolin-5-one **2** eingesetzt, die nach unserer früher ausgearbeiteten Methode hergestellt werden können<sup>3)</sup>. Die Reaktionen von **1** mit Chloressigsäureethylester zu **2** gelingen in Aceton in Anwesenheit von Kaliumcarbonat. Nur **1a** bleibt dabei unverändert. Dies ist dadurch zu erklären, daß die Elektronendichte an N<sup>4</sup> des 1,2,4-Oxadiazolin-Ringes bzw. die Reaktivität infolge einer ausgedehnten Konjugation mit dem Phenylrest herabgesetzt wird. Unter modifizierten Reaktionsbedingungen konnte das Natriumsalz von **1a** in Dimethylformamid in Anwesenheit von Kaliumiodid mit guter Ausbeute zu **2a** umgesetzt werden.

Die Bildung der 4*H*-1,2,4-Oxadiazin-6(5*H*)-one aus **2** war durch die von uns früher ausgearbeitete Ringtransformation<sup>1)</sup> in einem Schritt nicht zu erwarten. In Anwesenheit der überschüssigen Lauge erfolgt nämlich Ringöffnung der  $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolin-5-one unter Hydrolyse der Estergruppe und Bildung der entsprechenden *N*-(Carboxymethyl)amidoxime<sup>3)</sup>. Um diese Schwierigkeiten zu vermeiden, versuchten wir die Ring-erweiterung in zweistufiger Reaktion durchzuführen. Im ersten Schritt haben wir die *N*-(Carboxymethyl)amidoxime **3** hergestellt.



Da die 4*H*-1,2,4-Oxadiazin-6(5*H*)-one einen Lacton-Strukturteil enthalten, benutzen wir für die Cyclisierung vor allem Methoden, die für die Ausbildung einer Estergruppe geeignet sind. Ringschlußreaktionen, wie Wasserabspaltung in verschiedenen organischen Lösungsmitteln in Anwesenheit von Säuren oder Acetanhydrid als Cyclisierungsmittel, erwiesen sich aber als unwirksam.

Carbonsäuren können in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid unter milden Bedingungen als Acylierungsmittel benutzt werden. Diese Methode ist vor allem in der Peptidchemie verbreitet<sup>4)</sup>.

Die Ringschlußreaktionen der Verbindungen **3** führten mit Dicyclohexylcarbodiimid in Pyridin bei Raumtemperatur zu den erwarteten 4*H*-1,2,4-Oxadiazin-6(5*H*)-onen **4**. Deren Struktur wird durch die analytischen und spektroskopischen Daten bewiesen. Im Einklang mit der Lacton-Gruppierung erscheint die Carbonylabsorption in den IR-Spektren bei 1760–1780 cm<sup>-1</sup>.

Der Lactonring der Verbindungen **4** ist gegen Hydrolyse empfindlich. Sowohl in saurem wie auch in basischem Medium entstehen die Amidoxim-Derivate **3**. Dagegen sind 5,6-Dihydro-4*H*-1,2,4-oxadiazine, die keine Carbonylgruppe in 6-Position enthalten, hydrolysebeständig<sup>1)</sup>.

Die Reaktion von **4** mit primärem Amin ergab die Säureamide **5**. Diese Ringöffnung ist gleichzeitig ein chemischer Beweis für die Lacton-Struktur der Verbindungen **4**.

Die 5,6-Dihydro-4*H*-1,2,4-oxadiazine reagieren mit Salpetriger Säure, wobei die 4-Nitroso-Derivate entstehen<sup>1)</sup>.

Die hydrolytische Ringöffnung von **4** mit Salpetriger Säure erfolgt schon unter den milden Bedingungen der Nitrosierung. Demzufolge reagieren mit Salpetriger Säure nicht die Lactone **4**, sondern die als Zwischenprodukte entstehenden Amidoxime **3**, wobei die *N*-Acylglycine **6** gebildet werden. Diese werden auch aus **3** mit Salpetriger Säure erhalten.

Aus der Literatur sind die Reaktionen der Amidoxime und ihrer *O*-substituierten Derivate mit Salpetriger Säure bekannt. Amidoxime liefern Amide<sup>5)</sup>, während aus den *O*-substituierten Amidoximen Hydroxamsäure-Derivate entstehen<sup>6)</sup>. Unseren Erfahrungen nach geben die *N*-substituierten Amidoxime mit Salpetriger Säure durch Verlust der =NOH-Gruppierung die entsprechenden Carbonsäureamide. Der obige Ablauf der Reaktion ist der Nitrosierung der am Stickstoffatom unsubstituierten Amidoxime verwandt.

Für die Mikroanalysen danken wir Herrn Dr. *J. Remport*, für die Spektren Herrn Dr. *K. Horváth*, für technische Hilfe Frau *M. Szijjártó*.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. – IR-Spektren: Zeiss UR-20. – NMR-Spektren: Bruker WP-80 Spektrometer.

*Herstellung der 4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4-essigsäure-ethylester = 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-Δ<sup>2</sup>-1,2,4-oxadiazolin-5-one 2*

4,5-Dihydro-5-oxo-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-4-essigsäure-ethylester (**2a**): 16.2 g (0.10 mol) **1a** werden in einer Lösung von 4.0 g (0.10 mol) Natriumhydroxid in 200 ml Wasser aufgelöst. Dann wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Um das Wasser völlig zu entfernen, gibt man zum Rückstand 100 ml absol. Ethanol und dampft wiederholt i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 150 ml DMF gelöst und die Lösung nach Zugabe von 0.4 g Kaliumiodid und 12.2 g (0.10 mol) Chloressigsäure-ethylester 8 h auf dem Wasserbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft, zum Rückstand werden 100 ml Wasser gegeben. Das ölige Produkt wird zweimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. 20.7 g (83%) **2a** bleiben zurück in Form eines gelblichen Öls. – IR (KBr): 1785 (Ring-CO), 1760 cm<sup>-1</sup> (CO-Seitenkette). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.6 (s, 5H, Ph), 4.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.2 (q, 2H, Et-CH<sub>2</sub>, *J* = 10 Hz), 1.2 (t, 3H, Et-CH<sub>3</sub>, *J* = 10 Hz).

**2b** ist in unserer früheren Publikation<sup>3)</sup> beschrieben.

*3-(2,2-Diphenylethyl)-4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazin-4-essigsäure-ethylester (2c)* wurde ähnlich hergestellt (nach Methode B)<sup>3)</sup>. Schmp. 70°C (aus Diisopropylether/Isopropylalkohol). Ausb. 75%. – IR (KBr): 1775 (Ring-CO), 1760 cm<sup>-1</sup> (CO-Seitenkette). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35 (s, 10H, Ph), 4.5 (t, 1H, CH, *J* = 10 Hz), 4.3 (q, 2H, Et-CH<sub>2</sub>, *J* = 10 Hz), 3.92 (s, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 3.15 (d, 2H, 3-CH<sub>2</sub>, *J* = 10 Hz), 1.3 ppm (t, 3H, Et-CH<sub>3</sub>, *J* = 10 Hz).

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (352.4) Ber. C 68.17 H 5.72 N 7.95 Gef. C 68.13 H 6.03 N 7.72

*N-[(Hydroxyimino)methyl]glycine = N-(Carboxymethyl)amidoxime 3*

Die Synthese von **3b** haben wir früher beschrieben<sup>3)</sup>.

*[[Hydroxyimino)phenylmethyl]amino]essigsäure (3a)* wurde analog hergestellt (nach Methode D). Nach Abkühlen stellt man auf pH 3–4 ein und filtriert das Produkt ab. Schmp. 150–152°C, Ausb. 55%. – IR (KBr): 3430, 3290 (OH, NH), 1700 (CO), 1670 cm<sup>-1</sup> (CN).

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (194.2) Ber. C 55.66 H 5.19 N 14.43 Gef. C 55.90 H 4.95 N 14.12

*[[1-(Hydroxyimino)-3,3-diphenylpropyl]amino]essigsäure (3c)* wurde nach Methode E hergestellt<sup>1)</sup>. Beim Ausfällen des Produkts stellt man auf pH 3–4 ein. Schmp. 172–173°C, Ausb. 87%. – IR (KBr): 3220, 3000 (OH, NH), 1690 (CO), 1670 cm<sup>-1</sup> (CN).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (298.3) Ber. C 68.44 H 6.08 N 9.39 Gef. C 68.10 H 5.94 N 9.32

*Allgemeine Methode zur Herstellung der 4H-1,2,4-Oxadiazin-6(5H)-one (4):* Die Lösung von 10 mmol **3a**, **c** in 60 ml Pyridin wird nach Zugabe von 3.1 g (15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid 2.5 h bei **3a**, 8 h bei **3c** bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert und die Lösung i. Vak. unter 40°C eingedampft. Der Rückstand wird umkristallisiert. **3b** wurde analog in Dioxanlösung (60 ml, 2.5 h) umgesetzt.

*3-Phenyl-4H-1,2,4-oxadiazin-6(5H)-on (4a):* Schmp. 162–164°C (aus Ethylacetat), Ausb. 55%. – IR (KBr): 3285 (NH), 1776 cm<sup>-1</sup> (CO). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7.3–8.0 (m, 5H, Ph), 8.0 (br, 1H, NH), 4.15 ppm (d, 2H, CH<sub>2</sub>).

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (176.2) Ber. C 61.36 H 4.58 N 15.90 Gef. C 61.35 H 4.80 N 15.83

*3-(Phenylmethyl)-4H-1,2,4-oxadiazin-6(5H)-on (4b):* Schmp. 115°C (aus Ethylacetat), Ausb. 50%. – IR (KBr): 3350 (NH), 1775 (CO), 1630 cm<sup>-1</sup> (CN). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7.3–7.6 (m, 5H, Ph), 6.6 (br, 1H, NH), 3.9 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 3.6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 62.91 H 5.27 N 14.58

*3-(2,2-Diphenylethyl)-4H-1,2,4-oxadiazin-6(5H)-on (4c):* Schmp. 170–171°C (aus Ethanol), Ausb. 71%. – IR (KBr): 3392 (NH), 1756 (CO), 1635 cm<sup>-1</sup> (CN). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7.7 (br, 1H, NH), 7.2–7.6 (m, 10H, Ph), 3.87 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 4.58 (t, 1H, CH), 3.02 (d, 2H, CH<sub>2</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (280.3) Ber. C 72.84 H 5.75 N 9.99 Gef. C 72.54 H 5.54 N 9.99

*Hydrolytische Ringspaltungen der Oxadiazinone 4:* Die Lösungen von 0.50 g **4a–c** in 10 ml 1 N HCl oder in 10 ml 10proz. Natronlauge werden 1 h bei Raumtemp. gerührt. Man stellt auf pH 3–4 ein und erhält die Verbindungen **3a–c**.

*Ringspaltungen der Oxadiazinone 4 durch 3,3-Diphenylpropylamin:* Die Lösungen von 10 mmol **4a–c** und 2.11 g (10 mmol) 3,3-Diphenylpropylamin in 50 ml Benzol werden mit 5 mg 3,3-Diphenylpropylamin-hydrochlorid versetzt und 5 h unter Rückfluß gekocht. Bei **4b** scheidet sich das Produkt nach 10 min aus. Bei **4a** und **c** wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingedampft und das Produkt umkristallisiert.

*N*-(3,3-Diphenylpropyl)-2-[[1-(hydroxyimino)phenylmethyl]amino]acetamid (**5a**): Schmp. 163 bis 165 °C (aus 96proz. Ethanol), Ausb. 70%.

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (387.5) Ber. C 74.39 H 6.50 N 10.85 Gef. C 74.70 H 6.54 N 11.05

*N*-(3,3-Diphenylpropyl)-2-[[1-(hydroxyimino)-2-phenylethyl]amino]acetamid (**5b**): Monohydrat: Schmp. 185 °C (aus 96% Ethanol), Ausb. 65%.

C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (419.5) Ber. C 71.57 H 6.97 N 10.02 Gef. C 71.80 H 6.87 N 10.38

*N*-(3,3-Diphenylpropyl)-2-[[1-(hydroxyimino)-3,3-diphenylpropyl]amino]acetamid (**5c**): Hemihydrat: Schmp. 124 °C (aus 96proz. Ethanol), Ausb. 60%.

C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O (500.6) Ber. C 76.77 H 6.85 N 8.39 Gef. C 76.62 H 6.90 N 8.13

*Reaktionen der Verbindungen 3 und 4 mit Salpetriger Säure*: Zur Lösung von 10 mmol **3a** – **c**, **4a** – **c** in einer Mischung von 15 ml 5 N HCl und 20 ml Dioxan wird unter Rühren bei 0 °C eine Lösung von 1.4 g (20 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser getropft. Nach 1 h wird i. Vak. eingedampft, und **6a**, **b** werden aus Wasser umkristallisiert. **6c** kristallisiert aus dem Reaktionsgemisch aus und wird umkristallisiert.

(Benzoylamino)essigsäure (**6a**): Schmp. 187 °C (Lit.<sup>7)</sup> 187 °C), Ausb. 40% (aus **4a**), 45% (aus **3a**).

[(Phenylacetyl)amino]essigsäure (**6b**): Schmp. 143 °C (Lit.<sup>8)</sup> 143 °C), Ausb. 60% (aus **4b**), 70% (aus **3b**).

[(3,3-Diphenylpropionyl)amino]essigsäure (**6c**): Monohydrat: Schmp. 132 °C (aus Ethylacetat), Ausb. 63% (aus **4c**), 55% (aus **3c**).

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O (301.3) Ber. C 67.76 H 6.36 N 4.65 Gef. C 67.86 H 6.28 N 4.60

<sup>1)</sup> K. Takács, K. Harsányi, P. Kolonits und K. I. Ajzert, Chem. Ber. **108**, 1911 (1975).

<sup>2)</sup> *Pepero-Societe pour le Developpement et la Vente de Specialites Chimiques* (Erf. P. Poignant), Franz. Pat. 2097085 (31.07.1970) [Chem. Abstr. **77**, 148549w (1972)]; *Progil S. A.* (Erf. D. Makula, M. Druet und B. Gonthier), D.O.S. 2015863 (03.04.1969) [Chem. Abstr. **74**, 13184r (1971)]; *Philagro* (Erf. D. Farge, J. Leboul, Y. Goff und G. Poiget), D.O.S. 2640464 (14.04.1977) [Chem. Abstr. **87**, 53402h (1977)]; *Squibb and Sons, Inc.* (Erf. H. Breuer), Franz. Pat. 2019032 (27.09.1968) [Chem. Abstr. **75**, 20450y (1971)].

<sup>3)</sup> K. Takács und K. Harsányi, Chem. Ber. **103**, 2330 (1970).

<sup>4)</sup> I. C. Sheehan und G. P. Hess, J. Am. Chem. Soc. **77**, 1067 (1955).

<sup>5)</sup> E. Nordmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **17**, 2746 (1884).

<sup>6)</sup> P. Krüger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **18**, 1053 (1885).

<sup>7)</sup> E. Salkowsky und H. Salkowsky, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **12**, 654 (1879).

<sup>8)</sup> A. Klages und O. Haak, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **36**, 1649 (1903).