

Stereochemische Untersuchungen, 77¹⁾. – Gesättigte Heterocyclen, 64¹⁾

Synthese von gesättigten Methylen-überbrückten 1,3-Benzoxazinen

Géza Stájer^a, Angela E. Szabó^a, József Szúnyog^a, Gábor Bernáth^{*a} und Pál Sohár^b

Institut für Pharmazeutische Chemie der Medizinischen Universität Szeged^a,
Pf. 121, H-6701 Szeged, Ungarn, und

EGYT Pharmakochemische Werke^b, Pf. 100, H-1475 Budapest, Ungarn

Eingegangen am 29. November 1983

Aus dem Cycloaddukt **4** von Norbornen (**1**) und Trichloracetylisocyanat wurde der Aminoalkohol **3** hergestellt und daraus das tricyclische 1,3-Oxazin-2-on **7**, bzw. 1,3-Oxazin-2-thion **8** und die 1,3-Oxazin-Derivate **2a–d** synthetisiert. Die mit Norbornan anellierte *exo-exo*- (**10** und **12**) bzw. *endo-endo*-1,3-Oxazin-4-one (**11** und **13**) wurden aus den 3-Hydroxy-2-carboxamiden **5** und **9** erhalten. Die Struktur der tricyclischen kondensierten Systeme mit starrem Gerüst wurde durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie bewiesen.

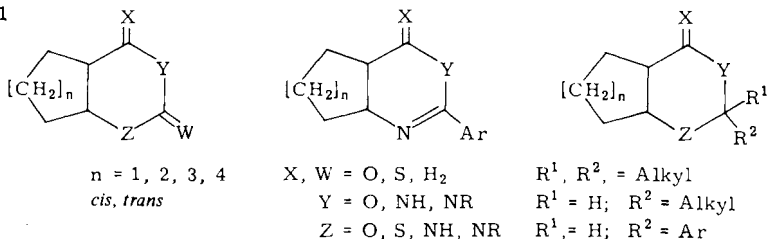
Stereochemical Studies, 77¹⁾. – Saturated Heterocycles, 64¹⁾

Synthesis of Saturated Methylene-Bridged 1,3-Benzoxazines

The aminomethylbicyclanol **3**, obtained from the cycloadduct **4** of norbornene (**1**) and trichloroacetyl isocyanate, furnished the 1,3-oxazin-2-one **7**, 1,3-oxazine-2-thione **8** and 1,3-oxazines **2a–d**. The *exo-exo*- (**10**, **12**) and *endo-endo*-1,3-oxazin-4-ones (**11**, **13**) were prepared from the 3-hydroxy-2-carboxamides **5** and **9**. Structure of these rigid tricyclic systems were proved by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy.

In früheren Arbeiten haben wir kondensierte bicyclische gesättigte 1,3-Oxazine^{2,3)}, 1,3-Oxazin-2-one^{4–6)}, 1,3-Oxazin-4-one^{7,8)} und verwandte kondensierte Pyrimidinone^{9,10)} dargestellt (Schema 1). Diese Substanzklassen dienen als Modelle für systematische stereochemische und pharmakologische Untersuchungen^{8,9)}. Im Falle der einheitlichen stereoisomeren Homologen untersuchen wir einerseits den Einfluß der zum Heteroring *cis*- und *trans*-anellierten Carbocyclen auf die Konformation des Heterocyclus und andererseits den Einfluß des Heterocyclus auf die Konformation des Carboringes. Vergleichende Konformationsuntersuchungen wurden mittels Röntgenstrukturanalyse^{5,11–18)} bzw. ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie^{2–6)} durchgeführt.

Schema 1



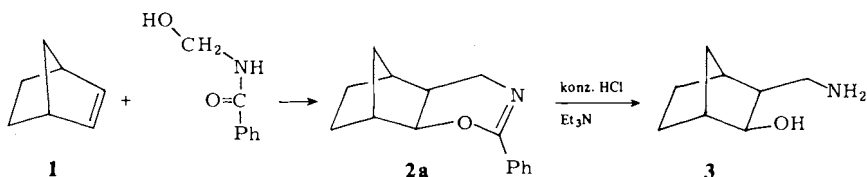
In Fortführung dieser Arbeiten synthetisierten wir Tetra- und Hexahydro-3,1-benzoxazine^{19,20}, die als tricyclische Homologe der von uns früher dargestellten *cis*-Trimethylen-1,3-oxazine⁷ mit Ethylen- bzw. Vinylenbrücken im Cyclopentanring betrachtet werden können.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über Isomere mit vertauschten Sauerstoff- und Stickstoff-Positionen. Der Sauerstoff ist jetzt an den Carbobicyclus gebunden. Diese Stellungsisomeren wurden einerseits für pharmakologische Untersuchungen, andererseits als Modelle für ¹H-NMR-Studien dargestellt, um sie mit den früher hergestellten Substanzen²⁰ spektroskopisch zu vergleichen.

Synthese

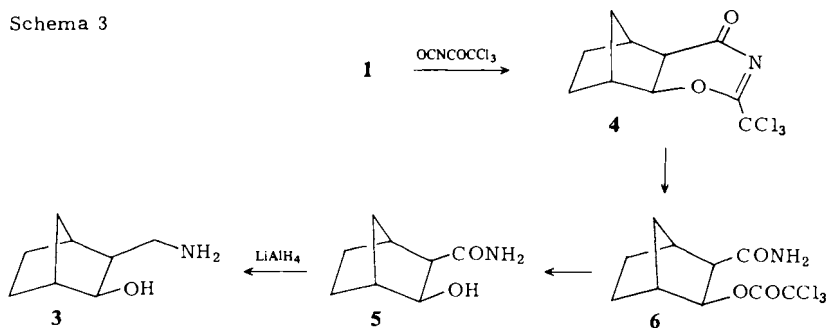
Wir versuchten zunächst, *cis-exo*-3-(Aminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (**3**) durch Säurehydrolyse des Adduktes **2a** von Norbornen (**1**) und *N*-(Hydroxymethyl)-benzamid²¹⁻²³ darzustellen (Schema 2). Da die Ausbeute zu niedrig war, verwendeten wir dann Trichloracetylisocyanat als Additionspartner²⁴), wobei der Aminoalkohol **3** mit günstiger Ausbeute gewonnen wurde. Das dabei auftretende Zwischenprodukt **5** ist ein geeigneter Reaktionspartner zur Darstellung der tricyclischen 1,3-Oxazin-4-one **10** und **12**.

Schema 2



Die Hydrolyse des aus **1** mit Trichloracetylisocyanat erhaltenen *r*-4a,*c*-5,6,7,*c*-8,*c*-8a-Hexahydro-2-(trichlormethyl)-5,8-methano-4*H*-1,3-benzoxazin-4-ons²⁰ (**4**) ergibt 3-(Trichloracetoxy)bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid (**6**) (Schema 3). Die basische Entacylierung von **6** führt zu **5**, das bei Reduktion mit LiAlH₄ den Aminoalkohol **3** liefert (Gesamtausbeute, auf Norbornen bezogen, 45%).

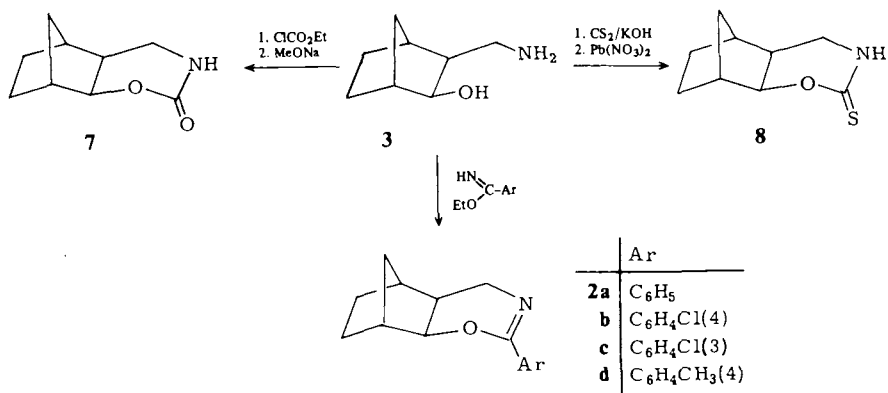
Schema 3



Aus dem Aminoalkohol **3** wird mit Chlorameisensäure-ethylester das Carbamat hergestellt, das mit Natriummethylat zu *r*-4a,*c*-5,6,7,*c*-8,*c*-8a-Hexahydro-5,8-methano-

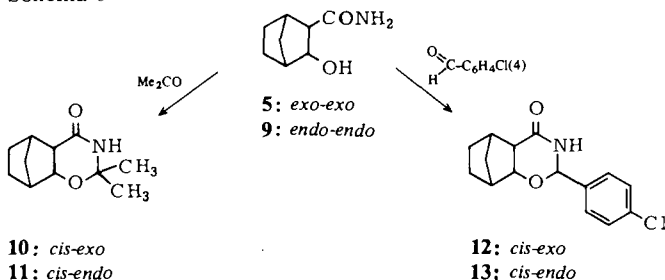
4*H*-1,3-benzoxazin-2(3*H*)-on (**7**) cyclisiert wird (Schema 4). Das entsprechende Thion **8** wird durch Ringschluß des aus **3** mit CS₂ erhaltenen Dithiocarbamats mit Pb(NO₃)₂ gewonnen. Aus **3** werden mit substituierten aromatischen Imidsäureestern die 2-Aryl-*r*-4*a*,*c*-5,6,7,*c*-8,*c*-8*a*-hexahydro-5,8-methano-4*H*-1,3-benzoxazine **2a–d** dargestellt. Das so gewonnene **2a** stimmt mit dem durch Cycloaddition erhaltenen Produkt²¹⁾ überein.

Schema 4



5 wird auf bekannte Weise zum 3-Oxobicyclo[2.2.1]heptan-*endo*-2-carboxamid oxidiert und anschließend mit NaBH₄ zum *endo*-3-Hydroxybicyclo[2.2.1]heptan-*endo*-2-carboxamid-Epimeren **9** reduziert²⁴⁾. **5** und **9** ergeben mit Aceton die tricyclischen *cis*-*exo*- (**10**) und *cis*-*endo*-1,3-Oxazin-4-one (**11**). Mit 4-Chlorbenzaldehyd werden das *cis*-*exo*- (**12**) und das *cis*-*endo*- (**13**)-Isomerenpaar gewonnen (Schema 5).

Schema 5



Spektroskopische Untersuchungen

Im IR-Spektrum sind die Carbonylbanden der Urethangruppe von **7** bei 1700 cm⁻¹, die Amid-I-Banden der Verbindungen **10–13** bei 1650–1645 cm⁻¹ zu finden. Die νNH-Frequenzen dieser Gruppen liegen im Intervall von 3450–2750 cm⁻¹. Verbindung **8** besitzt scharfe νNH-Banden um 3170 cm⁻¹. Im Falle von **2a–d** sind die νC=N-Frequenzen bei 1645–1640 cm⁻¹ zu beobachten.

Die Dublettaufspaltung des 6-H-¹H-NMR-Signals ($J = 7$ Hz) beweist die Di-*exo*-Anellierung der Verbindungen **2a** – **d**, **7**, **8**, **10** und **12**. Da die vicinale Proton-Proton-Kopplung der Wasserstoffatome 6 und 7 einem Torsionswinkel von $\approx 90^\circ$ entsprechend klein ist, wird das 6-H-Signal allein durch die 5-H/6-H-Wechselwirkung aufgespalten. Das 6-H-Signal der Di-*endo*-Verbindungen **11** und **13** ist dagegen ein Doppeldublett mit Kopplungskonstanten von 9.5 und 4.5 Hz. In Nachbarschaft zum Sauerstoff hat 6-H in **2**, **7**, **8**, **10** und **12** eine große chemische Verschiebung: 3.9–4.2 ppm. Im Falle der Di-*endo*-Verbindungen **11** und **13** haben wir noch höhere Werte (4.40 und 4.45 ppm) gemessen.

Die Methylsignale der Verbindungen **2d**, **10** und **11** sind bei 2.28 bzw. 1.42, 1.50 und 1.46, 1.49 ppm zu identifizieren. Die C-2-Signale in ¹³C-NMR-Spektren sind charakteristisch für die unterschiedlichen funktionellen Gruppen (**2a** – **d**: 160.1, 158.8, 158.3 und 160.0 ppm; **7**: 157.3. **8**: 191.8 und **10** – **13**: 77.0, 84.3, 82.5 und 83.5 ppm). Die Carbonylsignale von **10** – **13** in Position 4 liegen bei 170.9, 171.5, 171.1 und 171.5 ppm.

Über ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchungen wird später im Detail berichtet.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: 250 MHz, CDCl₃-Lösung, Bruker WM-250-FT, TMS als innerer Standard. IR-Spektren: in KBr, Bruker IFS-113 V-FT Spektrometer. DC: Kieselgel, CHCl₃/MeOH (9 + 1).

Säurehydrolyse des r-4a,c-5,6,7,c-8,c-8a-Hexahydro-2-phenyl-5,8-methano-4H-1,3-benzoxazins (2a): 2.27 g (0.01 mol) **2a**, 50 ml konz. Salzsäure und 50 ml Ethanol werden 10 h unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird eingeeengt und die Benzoesäure mit Ether entfernt. Der Rückstand wird in 15 ml Aceton gelöst und die Base durch 1.0 g Triethylamin freigesetzt. Nach Absaugen des Niederschlages wird die Mutterlauge eingedampft. Der ölige Rückstand wird fraktioniert (Sdp. 100–103 °C/530 Pa) und **3** als farbloses Öl gewonnen. Ausb. 0.42 g (30%).

*exo-3-(Aminomethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-*exo*-2-ol (3)*: 12.9 g (0.34 mol) LiAlH₄ werden in kleinen Teilen unter Kühlen und Rühren zu 700 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben und dann 21.0 g (0.135 mol) *exo*-3-Hydroxybicyclo[2.2.1]heptan-*exo*-2-carboxamid²⁴⁾ (**5**) portionsweise hinzugefügt. Das Gemisch wird 20 h unter Rückfluß gehalten, wobei die Reaktion mittels DC verfolgt wird. Nach Abkühlen auf 0 °C werden 30 ml Wasser zutropft und das Gemisch wird bis zur Ausbleichung gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit heißem Tetrahydrofuran, dann mit Ethanol gewaschen. Nach Eindampfen der Mutterlauge und der Auszüge wird der ölige Rückstand fraktioniert und **3** als farbloses Öl gewonnen. Sdp. 100–103 °C/530 Pa. Ausb. 15.4 g (81%).

C₈H₁₅NO (141.2) Ber. C 68.04 H 10.71 N 9.92 Gef. C 67.84 H 11.02 N 9.67

r-4a,c-5,6,7,c-8,c-8a-Hexahydro-5,8-methano-4H-1,3-benzoxazin-2(3H)-on (7): Zur Lösung von 0.70 g (5 mmol) **3** in 5 ml Wasser werden 0.42 g (5 mmol) NaHCO₃ gegeben und 0.54 g (5 mmol) Chlorameisensäure-ethylester hinzugezotropft. Nach 30 min Erwärmen auf 70 °C wird das Gemisch mit Ether ausgeschüttelt. Der Rückstand des Etherextraktes wird mit 25 mg Natriummethylat 20 min auf 120 °C erwärmt und aus dem Gemisch **7** mit Essigester extrahiert. Das nach Eindampfen des Auszuges erhaltene Produkt wird aus Essigester/Petrolether kristallisiert. Schmp. 137–139 °C. Ausb. 0.5 g (60%).

C₉H₁₃NO₂ (167.2) Ber. C 64.55 H 7.84 N 8.38 Gef. C 64.32 H 7.75 N 8.52

r-4a,c-5,6,7,c-8,c-8a-Hexahydro-5,8-methano-4H-1,3-benzoxazin-2(3H)-thion (**8**): 2.4 g (0.017 mol) **3** und die Lösung von 1.1 g KOH in 10 ml Wasser werden auf 0 °C abgekühlt und dann mit 8 ml Dioxan und 1.3 g (0.017 mol) CS₂ 5 min gerührt. Nach Zugabe von 10 ml 5.5proz. wädr. KOH-Lösung werden 5.5 g Pb(NO₃)₂ in 30 ml Wasser zugegeben und das Gemisch 10 min bei 50 °C gerührt. Das PbS wird warm abfiltriert und mit heißem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Schmp. 168 – 170 °C. Ausb. 2.49 g (80%).

C₉H₁₃NOS (183.3) Ber. C 58.98 H 7.15 N 7.64 Gef. C 58.75 H 7.29 N 7.55

2-Aryl-r-4a,c-5,6,7,c-8,c-8a-hexahydro-5,8-methano-4H-1,3-benzoxazine (**2a–d**) (*Allgemeine Vorschrift*): 1.4 g (0.01 mol) **3**, 0.01 mol Imidsäureester (**2a**: 1.5 g Ethyl-benzimidat; **2b**: 1.8 g Ethyl-4-chlorbenzimidat; **2c**: 1.8 g Ethyl-3-chlorbenzimidat; **2d**: 1.6 g Ethyl-4-methylbenzimidat) und 20 ml Ethanol werden in Gegenwart von katalytischen Mengen HCl unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird mit DC verfolgt. Das Gemisch wird eingedampft und der Rückstand aus Essigester/Petrolether kristallisiert. Farblose Kristalle (**2a–c**), bzw. Öl (**2d**). Ausb. 50–55%.

2a: Ausb. 1.16 g (51%); Schmp. 47–49 °C (Lit.²¹) 46–47 °C.

C₁₅H₁₇NO (227.3) Ber. C 79.26 H 7.54 N 6.16 Gef. C 78.96 H 7.68 N 5.98

2b: Ausb. 1.41 g (54%); Schmp. 86–88 °C.

C₁₅H₁₆ClNO (261.8) Ber. C 68.83 H 6.16 N 5.35 Gef. C 68.58 H 6.33 N 5.57

2c: Ausb. 1.31 g (50%); Schmp. 75–76 °C.

C₁₅H₁₆ClNO (261.8) Ber. C 68.83 H 6.16 N 5.35 Gef. C 68.65 H 6.40 N 5.22

2d: Ausb. 1.33 g (55%); Sdp. 140–142 °C/530 Pa.

C₁₆H₁₉NO (241.3) Ber. C 79.63 H 7.94 N 5.80 Gef. C 79.42 H 7.67 N 5.60

r-4a,c-5,6,7,c-8,c-8a-Hexahydro-2,2-dimethyl-5,8-methano-2H-1,3-benzoxazin-4(3H)-on (**10**) und *r-4a,t-5,6,7,t-8,c-8a-Hexahydro-2,2-dimethyl-5,8-methano-2H-1,3-benzoxazin-4(3H)-on* (**11**): 1.55 g (0.01 mol) **5**²⁴ oder **9**²⁴ werden in 10 ml 1% HCl enthaltendem Aceton 1 h bei Raumtemp. gehalten. Das Lösungsmittel wird durch Destillation entfernt, der Rückstand mit 5 ml Wasser und 10 ml CHCl₃ versetzt und die Lösung mit NaHCO₃ neutralisiert. Die CHCl₃-Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Nach Kristallisation aus Benzol/Hexan werden farblose Kristalle erhalten.

10: Ausb. 1.44 g (74%); Schmp. 202–203 °C.

C₁₁H₁₇NO₂ (195.3) Ber. C 67.66 H 8.77 N 7.17 Gef. C 67.83 H 8.98 N 7.00

11: Ausb. 1.56 g (80%); Schmp. 173–174 °C.

C₁₁H₁₇NO₂ (195.3) Ber. C 67.66 H 8.77 N 7.17 Gef. C 67.46 H 8.92 N 7.30

2-(4-Chlorphenyl)-r-4a,c-5,6,7,c-8,c-8a-hexahydro-5,8-methano-2H-1,3-benzoxazin-4(3H)-on (**12**) und *2-(4-Chlorphenyl)-r-4a,t-5,6,7,t-8,c-8a-hexahydro-5,8-methano-2H-1,3-benzoxazin-4(3H)-on* (**13**): 1.55 g (0.01 mol) **5** oder **9**, 1.4 g (0.01 mol) 4-Chlorbenzaldehyd und 10 ml Ethanol werden in Gegenwart von katalytischen Mengen HCl unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird mit DC verfolgt. Das Gemisch wird eingedampft und nach Kristallisation des Rückstandes aus Benzol/Ethanol werden farblose Kristalle gewonnen.

12: Ausb. 2.06 g (74%); Schmp. 215–217 °C.

C₁₅H₁₆ClNO₂ (277.8) Ber. C 64.87 H 5.81 N 5.04 Gef. C 64.82 H 5.72 N 4.95

13: Ausb. 1.94 g (70%); Schmp. 215–216 °C.

C₁₅H₁₆ClNO₂ (277.8) Ber. C 64.87 H 5.81 N 5.04 Gef. C 64.94 H 5.70 N 5.13

- 1) 76/63. Mitteilung: F. Fülöp, G. Bernáth, Gy. Argay, A. Kálmán und P. Sohár, *Tetrahedron*, im Druck.
- 2) G. Bernáth, F. Fülöp, L. Gera, L. Hackler, A. Kálmán, Gy. Argay und P. Sohár, *Tetrahedron* **35**, 779 (1979).
- 3) P. Sohár, L. Gera und G. Bernáth, *Org. Magn. Reson.* **14**, 204 (1980).
- 4) G. Bernáth, Gy. Göndös, K. Kovács und P. Sohár, *Tetrahedron* **29**, 981 (1973).
- 5) G. Stájer, A. E. Szabó, F. Fülöp, G. Bernáth, A. Kálmán, Gy. Argay und P. Sohár, *Tetrahedron* **39**, 1829 (1983).
- 6) G. Stájer, A. E. Szabó, F. Fülöp, G. Bernáth und P. Sohár, *Heterocycles* **19**, 1191 (1982).
- 7) G. Bernáth, F. Fülöp, Gy. Jerkovich und P. Sohár, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **101**, 61 (1976).
- 8) G. Bernáth, F. Fülöp, Z. Ecsery, G. Blazsó und E. Minker, *Pharmazie* **38**, 89 (1983).
- 9) G. Bernáth, L. Gera, Gy. Göndös, Z. Ecsery, J. Hermann, M. Szentiványi und E. Janváry, *Brit. Pat.* 1559985.
- 10) Á. Kapor, B. Ribár, Gy. Argay, A. Kálmán und G. Bernáth, *Cryst. Struct. Commun.* **9**, 347 (1980).
- 11) Gy. Argay, A. Kálmán, F. Fülöp und G. Bernáth, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **109**, 39 (1982).
- 12) B. Ribár, D. Lazar, A. Kálmán, K. Sasvári, G. Bernáth und L. Hackler, *Cryst. Struct. Commun.* **6**, 671 (1977).
- 13) B. Ribár, D. Petrovic, Gy. Göndös und G. Bernáth, *Cryst. Struct. Commun.* **8**, 671 (1979).
- 14) Á. Kapor, B. Ribár, Gy. Argay, A. Kálmán und G. Bernáth, *Cryst. Struct. Commun.* **9**, 343 (1980).
- 15) Á. Kapor, B. Ribár, Gy. Argay, A. Kálmán und G. Bernáth, *Cryst. Struct. Commun.* **9**, 347 (1980).
- 16) Gy. Argay, A. Kálmán, B. Ribár, D. Lazar und G. Bernáth, *Cryst. Struct. Commun.* **9**, 335 (1980).
- 17) Gy. Argay, A. Kálmán, B. Ribár, D. Lazar und G. Bernáth, *Cryst. Struct. Commun.* **9**, 341 (1980).
- 18) Gy. Argay, A. Kálmán, B. Ribár, F. Fülöp und G. Bernáth, *Cryst. Struct. Commun.* **11**, 859 (1982).
- 19) G. Stájer, A. E. Szabó, F. Fülöp, G. Bernáth und P. Sohár, *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 1181 (1983).
- 20) P. Sohár, G. Stájer und G. Bernáth, *Org. Magn. Reson.* **21**, 512 (1983).
- 21) W. Seeliger und W. Diepers, *Liebigs Ann. Chem.* **697**, 171 (1966).
- 22) R. Schmidt, *Chem. Ber.* **103**, 3242 (1970).
- 23) E. J. Moriconi und W. C. Crawford, *J. Org. Chem.* **33**, 370 (1968).
- 24) S. S. Simons, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6492 (1974).

[380/83]