

Untersuchungen zur Cyclisierung von „3-Aza-1,5-dicarbonylverbindungen“**

Studien zur Synthese von 1,4-Oxazinen, 4. Mitt.¹

Herbert Bartsch* und **Gerhard Haubold**²

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 30. April 1981. Angenommen 15. Mai 1981)

Investigations on the Cyclisation of "3-Aza-1,5-dicarbonyl-compounds"

From **1b**, **1c** and **1d** no "1,4-oxazines" are available under dehydrating conditions. Only reaction of **1c** with *PPA* at room temperature yields **7**, while **1d** in dependence of the reaction time with *PPA* at 100 °C undergoes cyclisation to the indoles **3b** and **3c** and the pyrroloindole **4b**, resp.

(*Keywords*: *N,N*-Diacetyltosylamide; *N,N*-Diphenacyltosylamide; ω -(2-Oxopropyl)phenylamino]acetophenone, cyclisation of)

Einleitung

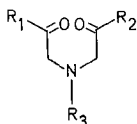
1973 gelang es *Correia*³, durch Erhitzen von **1a** mit POCl_3 in absol. Pyridin das trisubstituierte 4H-1,4-Oxazin **2** darzustellen.

Wie in eigenen Untersuchungen⁴ gezeigt werden konnte, ist die Bildung des Oxazinringes aus **1a** an die von *Correia* benutzten Reaktanden gebunden. Erhitzen von **1a** in Polyphosphorsäure (*PPA*) liefert nämlich je nach Reaktionsdauer entweder das Indol **3a** oder das Pyrrolo-indol **4a**. Auf Grund dieser beobachteten Selektivität erschien es nun interessant, das Cyclisierungsverhalten weiterer „3-Aza-1,5-dicarbonylverbindungen“ zu untersuchen.

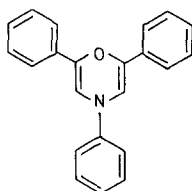
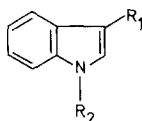
Ergebnisse und Diskussion

In dem von *Fraser* et al.⁵ bereits beschriebenen **1b** lag eine Verbindung vor, bei der ein Indolringschluß nicht möglich war, und deren Enolisierungstendenz durch den Tosylrest erhöht sein sollte.

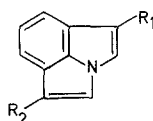
** Herrn Prof. Dr. *M. Pailer* mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.



- 1 a** $R^1 = R^2 = R^3 = Ph$
1 b $R^1 = R^2 = Ph, R^3 = Tos$
1 c $R^1 = R^2 = Me, R^3 = Tos$
1 d $R^1 = R^3 = Ph, R^2 = Me$
1 e $R^1 = R^3 = Ph, R^2 = COOEt$

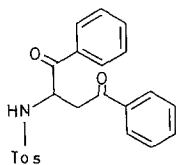
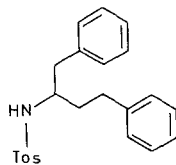
**2**

- 3 a** $R^1 = Ph$
 $R^2 = -CH_2-CO-Ph$
3 b $R^1 = Ph$
 $R^2 = -CH_2-CO-CH_3$
3 c $R^1 = Me$
 $R^2 = -CH_2-CO-Ph$



- 4 a** $R^1 = R^2 = Ph$
4 b $R^1 = Ph$
 $R^2 = Me$

Da **1 b** nur in mäßigen Mengen erhalten wurde⁴, versuchten wir, durch Abwandlung der Reaktionsbedingungen die Ausbeute an **1 b** zu erhöhen. Die in *DMF* exotherm verlaufende Reaktion von Phenacylbromid und Tosylamidnatrium liefert bei 20 °C neben geringen Anteilen von **1 b** eine zweite Verbindung, der auf Grund der spektroskopischen Daten und der Elementaranalyse die Struktur **5** zuzuordnen war. Jedoch konnte im Massenspektrum der Verbindung kein Molekülpeak, sondern nur der Massenpeak eines Spaltstücks beobachtet werden, das durch Benzoylabsplattung aus dem Molekülion entstanden sein mußte. Der endgültige Beweis für das Vorliegen von **5** konnte durch Überführung in das Hydrierungsprodukt **6** erbracht werden.

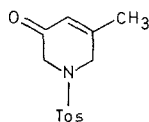
**5****6**

Bei der Durchführung der Reaktion in *DMF* bei -35°C wird die Bildung von **5** fast gänzlich unterdrückt und **1b** in 43% Ausbeute erhalten.

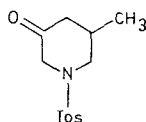
Cyclisierungsversuche von **1b** mit POCl_3 in absol. Pyridin sowie mit *PPA* führten zu keinen befriedigenden Ergebnissen. Auch weitere Versuche, **1b** mit konz. H_2SO_4 , Essigsäureanhydrid/ ZnCl_2 oder *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol-aromaten zu cyclisieren, zeigten, daß sich die Reaktivitätsänderung durch die Einführung des Tosylrests auf die Cyclisierungsbereitschaft des Moleküls ungünstig auswirkte. Je nach Reaktionsbedingungen konnte nur unveränderter Ausgangskörper zurückgewonnen oder ein unidentifizierbares Substanzgemisch gewonnen werden.

Um das Cyclisierungsverhalten von *N,N*-Bis-(carbonylmethyl)-tosylamiden mit geringerer Enolisierungstendenz zu studieren, wurde **1c** aus Tosylamidnatrium und Bromaceton hergestellt. Wird die Umsetzung in *DMF* bei 20°C durchgeführt, wird neben geringen Mengen von **1c** eine weitere Substanz erhalten, die auf Grund des massenspektroskopisch ermittelten Molekulargewichts ein Dehydratisierungsprodukt von **1c** darstellt. Auf Grund weiterer spektroskopischer Daten war jedoch auszuschließen, daß ein Ringschluß zum 1,4-Oxazin eingetreten war: Die Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und die α,β -ungesättigte Carbonylabsorption im IR-Spektrum ermöglichten es, der Verbindung die Struktur **7** zuzuordnen — sie war offensichtlich im alkalischen Reaktionsmilieu durch Aldolreaktion aus **1c** entstanden.

Der chemische Strukturbeweis für **7** wurde durch katalytische Hydrierung zu **8** geführt.



7



8

Durch Herabsetzen der Reaktionstemperatur auf -35°C konnte die Aldolreaktion verhindert und die Ausbeute an **1c** bis auf 45% verbessert werden.

Verschiedenste Versuche, **1c** in das entsprechende 1,4-Oxazin überzuführen, waren nicht zielführend. Lediglich die Einwirkung von *PPA* bei 20°C lieferte wiederum **7**. Es war auch unter sauren Reaktionsbedingungen eine Wasserabspaltung zwischen Methyl- und Carbonylgruppe der benachbarten Acetylreste erfolgt.

Die experimentellen Befunde zeigten, daß der Einfluß des Tosylrestes am Stickstoff der „3-Aza-1,5-dicarbonylverbindungen“ die Ausbildung eines 1,4-Oxazinringes entweder verhindert, oder die eventuell entstandenen Verbindungen eine so große Instabilität aufweisen, daß ihre Isolierung unmöglich wird.

Um ein abgerundetes Bild über den Substituenteneinfluß auf die Cyclisierungsfähigkeit von „3-Aza-1,5-dicarbonylverbindungen“ zu erhalten, wurde versucht, die Anilinderivate **1 d** bzw. **1 e** herzustellen.

Da die Alkylierung von Anilin mit Bromaceton zu unerwünschten Nebenreaktionen führt⁶, wurde zur Darstellung von **1 d** das aus Phenacylbromid und Anilin gewonnene Monoalkylprodukt^{5,7} mit Bromaceton umgesetzt. Während **1 d** auf diese Weise zumindest mit mäßiger Ausbeute erhalten werden konnte, war weder die Alkylierung von Anilin noch von Phenacylanilin mit Brombrenztraubensäureester, die zu **1 e** führen sollte, möglich.

Das nach zweistündigem Erhitzen von **1 d** in *PPA* bei 100 °C erhaltene Reaktionsgemisch besteht — wie gaschromatographische Trennversuche zeigten — im wesentlichen aus zwei Substanzen: Auf Grund des für beide Verbindungen massenspektroskopisch ermittelten Molekulargewichts von 249 mußte jeweils Wasserabspaltung aus **1 d** eingetreten sein.

Mit Hilfe der unterschiedlichen α -Spaltungen (M^+ -Acetyl bzw. M^+ -Benzoyl) und durch Vergleich mit dem massenspektroskopischen Verhalten von **3 a**⁴ konnte der Verbindung mit der kürzeren Retentionszeit die Struktur **3 b**, derjenigen mit der längeren Retentionszeit die Struktur **3 c** zugeordnet werden. Aus dem relativen Mengenverhältnis von **3 b** zu **3 c** (1:2) ist zu schließen, daß der Indolringschluß über die aliphatische Carbonylgruppe bevorzugt erfolgt ist.

Die gaschromatographisch-massenspektroskopische Untersuchung des nach 50stündigem Erhitzen von **1 d** in *PPA* bei 100 °C erhaltenen Reaktionsgemisches zeigte, daß ein weiterer Ringschluß zu **4 b** eingetreten war.

Das zu **1 a** analoge Verhalten von **1 d** bei der Einwirkung von *PPA* ließ erwarten, daß die Reaktion mit POCl_3 /Pyridin zu einem Oxazinringschluß führt. Trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht erhalten werden.

Die gewonnenen Erkenntnisse lassen den Schluß zu, daß keine allgemeingültige Synthese von 1,4-Oxazinen aus „3-Aza-1,5-dicarbonylverbindungen“ abzuleiten ist, da die Entstehung der gewünschten Ringverbindung offensichtlich entscheidend vom Substituentenmuster abhängt.

Dank

Die vorliegende Untersuchung wurde durch Mittel aus einem Wissenschaftsstipendium des Magistrats der Stadt Wien unterstützt. Unser Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. *M. Pailer* für zahlreiche wertvolle Anregungen.

Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn *F. Slechta* (Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien), für die Ausführung der Mikroanalysen Herrn Dr. *J. Zak* (Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien).

Experimenteller Teil

Zur präparativen Schichtchromatographie dienten PSC-Fertigplatten, Kieselgel F₂₅₄, Merck. Die Schmelzpunkte (nicht korrigiert) wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237, die Massenspektren mit dem Varian-MAT 111 aufgenommen. Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden mit dem Varian 3700 durchgeführt. Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit dem Varian T-60 bzw. Varian EM-390 mit *TMS* als innerem Standard.

Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von Tosylamidnatrium mit Phenacylbromid bzw. Bromaceton

Zu einer Suspension von 1,93 g (10 mmol) Tosylamidnatrium in 50 ml *DMF* wird eine Lösung von 10 mmol Bromketon in 10 ml *DMF* zugetropft. Nach 1 h wird mit 100 ml H₂O versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Waschen mit 0,2 *N*-NaOH und H₂O wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft.

N,N-Diphenacyltosylamid (1b)

Aus Tosylamidnatrium und Phenacylbromid bei -35 °C. Schmp.: 132—133 °C (*MeOH*) (135 °C⁵); Ausb.: 0,87 g (43% bezogen auf Phenacylbromid).

N-(1-Benzoyl-3-oxo-3-phenylpropyl)tosylamid (5)

Aus Tosylamidnatrium und Phenacylbromid bei 20 °C und nachfolgender präp. DC mit Benzol/Ethylacetat (95 + 5); *R_f* = 0,20. Schmp.: 143—144 °C (Benzol); Ausb.: 0,41 g (20% bezogen auf Phenacylbromid).

IR (KBr): 1680 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,9—6,9 (m; 14 H arom.), 5,92 (m; NH), 5,37 (m; *J* = 5 Hz, CH), 3,43 (d; *J* = 5 Hz, CH₂), 2,28 (s; CH₃).

MS (70 eV): *m/e* = 302 [*M*⁺—105 (Benzoyl)].

C₂₃H₂₁NO₄S (407,5). Ber. C 67,81, H 5,20, N 3,44.
Gef. C 67,91, H 5,14, N 3,36.

N,N-Diacetyltosylamid (1c)

Aus Tosylamidnatrium und Bromaceton bei -35 °C und anschließender Destillation bei 0,05 Torr/110 °C.

Schmp.: 104—105 °C (*EtOH*); Ausb.: 0,64 g (45% bezogen auf Bromaceton).

IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (CO).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,55 und 7,22 (AB-System; $J_{\text{AB}} = 8$ Hz, 4 H arom.,), 4,07 (s; CH_2), 2,40 (s; $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 2,15 (s; $\text{CH}_3\text{-CO}$).

MS (70 eV): $m/e = 283$ (M^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ (282,4).

1,6-Dihydro-5-methyl-1-tosyl-3(2H)-pyridinon (7)

Aus Tosylamidnatrium und Bromaceton bei 20 °C und nachfolgender präp. DC mit Benzol/Ethylacetat (6 + 4); $R_f = 0,41$. Schmp.: 109 °C (Ethanol); Ausb.: 0,33 g (25% bezogen auf Bromaceton).

IR (KBr): 1640 (C=C), 1670 cm^{-1} (CO).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,57 und 7,23 (AB-System; $J_{\text{AB}} = 8$ Hz, 4 H arom.,), 5,77 (m; $J = 1,5$ Hz, CH), 3,80 (d; $J = 1,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C=C}$), 3,67 (s; CH_2), 2,42 (s; $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 1,93 (d; $J = 1,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C=C}$).

MS (70 eV): $m/e = 265$ (M^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (265,3).

N-(1-Benzyl-3-phenylpropyl)tosylamid (6)

40,7 mg (0,1 mmol) **5** in 5 ml EtOH nehmen unter Katalyse von 10% Pd/C innerhalb von 24 h die 3,96 Doppelbindungsäquivalenten entsprechende H_2 -Menge auf. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird **6** quantitativ als Öl erhalten.

MS (70 eV): $m/e = 379$ (M^+), 288 [$M^+ - 91$ (Benzyl)].

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ (379,5).

5-Methyl-1-tosyl-3-piperidinon (8)

26,5 mg (0,1 mmol) **7** in 5 ml EtOH werden mit 10% Pd/C katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 2,25 ml H_2 wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Schmp.: 88–90 °C; Ausb.: quantitativ.

IR (CHCl_3): 1733 cm^{-1} (CO).

MS (70 eV): $m/e = 267$ (M^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (267,3).

ω -[(2-Oxopropyl)phenylamino]acetophenon (1d)

Zu 2,11 g (10 mmol) Phenacylanilin^{5,7} und 3,17 g Na_2CO_3 in 20 ml Aceton werden 1,37 g (10 mmol) Bromaceton in 10 ml Aceton in der Siedehitze zuge- tropft und die Mischung 6 h rückfließend erhitzt. Die kalte, filtrierte Lösung wird im Vakuum zur Trockene gebracht und der ölige Rückstand der präp. DC mit Benzol/Ethylacetat (95 + 5) unterworfen; $R_f = 0,23$. Schmp.: 121–122 °C (aus 70% EtOH); Ausb.: 0,77 g (29%).

IR (KBr): 1690 (Ar-CO), 1720 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CO}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,10–6,35 (m; 10 H arom.), 4,86 (s; $\text{CH}_2\text{-COAr}$), 4,21 (s; $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2,26 (s; CH_3).

MS (70 eV): $m/e = 267$ (M^+), 224 [$M^+ - 43$ (Acetyl)], 162 [$M^+ - 105$ (Benzoyl)].

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (267,3).

Einwirkung von PPA auf 1d

100 mg **1d** werden in 5 g PPA auf 100 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird in 200 ml eiskalte 2N- Na_2CO_3 -Lösung gegossen, mit CHCl_3 extrahiert und über

Na_2SO_4 sicc. getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der ölige Rückstand mittels GC/MS untersucht. Die Trennbedingungen: Glassäule, Länge 2 m; 3% OV 101 auf Chromosorb W AW DMCS 120/140 mesh; $23 \text{ cm}^3 \text{ He/min}$.

3b: Reaktionszeit 2 h; Retentionszeit (R_t) = 654 s. MS (70 eV): $m/e = 249$ (M^+), 206 [$M^+ - 43$ (Acetyl)].

3c: Reaktionszeit 2 h; $R_t = 672$ s (rel. $R_t = 1,03$ bezogen auf **3b**). MS (70 eV): $m/e = 249$ (M^+), 144 [$M^+ - 105$ (Benzoyl)].

4b: Reaktionszeit 50 h; $R_t = 757$ s (rel. $R_t = 1,16$ bezogen auf **3b**). MS (70 eV): $m/e = 231$ (M^+), 216 [$M^+ - 15$ (Methyl)].

Literatur

- ¹ 3. Mitt.: *Bartsch H., Kropp W., Pailer M.*, Mh. Chem. **110**, 267 (1979).
- ² Teile der Diplomarbeit *Haubold G.*, Wien 1977. Teile der Dissertation *Haubold G.*, Wien 1980.
- ³ *Correia J.*, J. Org. Chem. **38**, 3433 (1973).
- ⁴ *Bartsch H.*, Mh. Chem. **107**, 663 (1976).
- ⁵ *Fraser E., Paterson W., Proctor G. R.*, J. Chem. Soc. **1963**, 5107.
- ⁶ *Janetzky E. F. J., Verkade P. E., Lieste J.*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **65**, 193 (1946).
- ⁷ *Correia J.*, J. Org. Chem. **43**, 3394 (1978).