

**Synthese von 4-(sec-Amino)-1,3-oxazin-2-onen und
4-(sec-Amino)-1,3-oxazin-2-thionen
über elektrocyclische Ringschlußreaktion****

Werner Schroth* und Roland Spitzner

Sektion Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
DDR-4050 Halle (Saale), Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 4. Juli 1986. Angenommen 17. September 1986)

*Synthesis of 4-Amino-1,3-oxazine-2-ones and 4-Amino-1,3-oxazine-2-thiones
via Electrocyclic Ring Closure*

The title compounds **3** and **4** are easily obtainable by reaction of 2-acyl-1-chloro-enamines **2** with trimethylsilyl-isocyanate, trimethylsilyl-isothiocyanate or sodium rhodanide, respectively. Primarily formed acylvinyl-iso(thio)cyanates **D**, **G** spontaneously undergo electrocyclization. A one-pot operation leads directly to 4-amino-1,3-oxazine-2-thiones **4** starting from acylketenedichlorides **1** via **2** by successive addition of secondary amine and sodium rhodanide. Reaction of **2** with ammonium dithiocarbamate results in an unexpected formation of **4**. Treatment of **4** with mercuric acetate offers a further access to 4-amino-1,3-oxazine-2-ones **3**. Finally, **3** are obtained from **2** on the sequence of ammonolysis to acylketeneaminals **5** and phosgenation. Characteristic scopes and limitations as well as mechanistic features of these transformations are discussed.

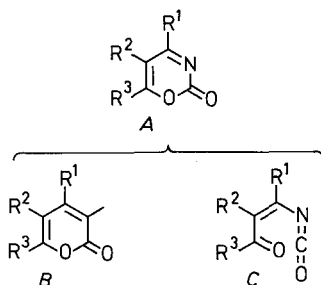
(Keywords: 1,3-Oxazine-2-ones; 1,3-Oxazine-2-thiones; Acylketenedichlorides; Acylketeneaminals; 2-Acyl-1-chloro-enamines; Electrocyclic reactions; Acylmigration)

Einleitung

1,3-Oxazin-2-one **A** repräsentieren gleichermaßen Aza-Analogue von Pyran-2-onen **B** und Valenzisomere von 2-Acylvinyl-isocyanaten **C**. Obwohl vielseitige Reaktionsmöglichkeiten absehbar sind, haben diese Heterocyclusen noch keine breite synthesechemische Beachtung gefunden [1].

** Herrn Prof. Dr. Klaus Hafner zum 60. Geburtstag gewidmet.

Die Isomeriebeziehung zwischen **A** und **C** weist zudem auf einen rationellen Syntheseweg, **A** sollte über spontane 6π -Elektrocyclisierung von **C** erreichbar sein.



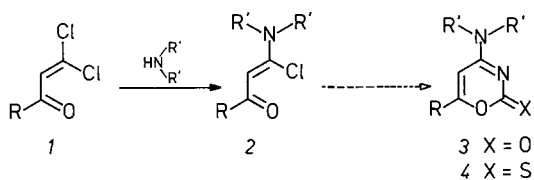
So konnten *Baydar* und *Boyd* [2] 6-(*sec*-Amino)-1,3-oxazin-2-one (**A**, $R^3 = NR_2$) durch *Curtius*-Abbau von Maleinsäureamid-aziden via transiente 2-Carbamoyl-isocyanate (**C**, $R^3 = NR_2$) gewinnen. In verallgemeinerter Fassung des Prinzips erschließen sich mannigfaltige andere Oxocyclen, über entsprechende Heterokumulene beispielsweise 1,3-Oxazin-6-one [3], Pyran-2-one [4], Pyrid-2-one [5], 1,3,5-Oxadiazin-2-one [6], 1,3,5-Thiadiazin-2-one [7], Chinolone [8] oder Chinazolone [9] bzw. Chinazolthione [10]. Das Reaktionsergebnis wird naturgemäß durch die Gleichgewichtslage zwischen *cis*-konfigurierter Hexatrien-Struktur und konjugationsstabilisiertem Cycloprodukt bestimmt und begrenzt [11]. Zur wesentlichen Bereicherung des Synthesepotentials verhelfen irreversible Folgereaktionen, wie es bei dem „elektrocyclischen Ringschluß mit anschließender Eliminierung“ [12] der Fall ist.

Ergebnisse und Diskussion

Die aus Acylketendichloriden **1** und sekundären Aminen leicht erhältlichen 2-Acyl-1-chlor-enamine **2** [13] boten nun eine Chance, um nach dem vorstehend skizzierten Prinzip sowohl zu 4-(*sec*-Amino)-1,3-oxazin-2-onen **3** als auch zu 4-(*sec*-Amino)-1,3-oxazin-2-thionen **4** zu gelangen; für die Synthese ist dann lediglich ein Cl-Austausch gegen die Isocyanato- bzw. Isothiocyanato-Gruppe erforderlich [14].

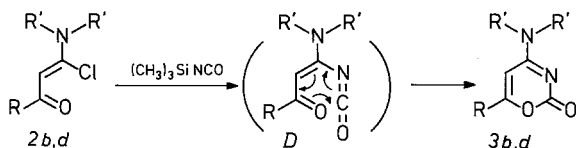
Bei Umsetzung von **2b**, **d** mit Trimethylsilyl-isocyanat in siedendem Benzol oder Toluol entstehen tatsächlich glatt die 4-(*sec*-Amino)-1,3-oxazin-2-one **3b**, **d**. Im IR-Spektrum der Produkte fehlt jegliches Anzeichen für einen $O=C=N$ -Strukturteil (keine Absorptionen um 2200 — 2270 cm^{-1}), die Carbonylgruppe wird bei 1720 — 1730 cm^{-1} angezeigt (ν_{CO} -Frequenzerniedrigung, bedingt durch Konjugation mit der *sec*-Aminogruppe [Acylamidin-Substruktur]; vgl. demgegenüber $\nu_{CO} = 1760\text{ cm}^{-1}$ bei 6-Morpholino-5-phenyl-1,3-oxazin-2-on [2] [Acylvinamidin-Substruktur], 1770 cm^{-1} bei 2,4-Dialkyl-1,3-oxazin-6-onen

[3 a]). Auch der massenspektrometrische Zerfall ist mit Konstitution **3** vereinbar (s. unten). Die Cyclisierung der intermediären Ketovinylisocyanate **D** dürfte vom π -Donoreinfluß der *sec*-Aminofunktion bzw.



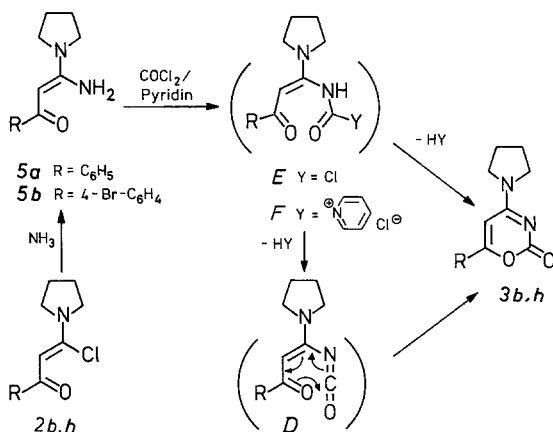
1	2-4	R	$\begin{matrix} \text{N} \text{R}' \\ \text{R}' \end{matrix}$	1	2-4	R	$\begin{matrix} \text{N} \text{R}' \\ \text{R}' \end{matrix}$
a	a	C ₆ H ₅	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	g		4-CH ₃ -C ₆ H ₄	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{O} \end{matrix}$
	b	C ₆ H ₅	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$	c	h	4-Br-C ₆ H ₄	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$
	c	C ₆ H ₅	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$	i	i	4-Br-C ₆ H ₄	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{O} \end{matrix}$
	d	C ₆ H ₅	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{O} \end{matrix}$	d	j	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{O} \end{matrix}$
b	e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$	e	k	CH ₃	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{O} \end{matrix}$
	f	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$				

von der β -Aminovinylketon-Teilstruktur profitieren („push-pull“-Effekte, begünstigte *cis*-Orientierung von Isocyanato- und Acyl-Gruppe [15] u. a.). Versuche mit anderen β -Chlorvinylketonen ohne β -(*sec*-Amino)-Gruppe unter vergleichbaren Bedingungen sind bisher fehlgeschlagen.



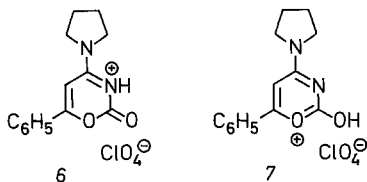
In einer unabhängigen **3**-Synthese haben wir das NCO-Segment schrittweise an **2** angegliedert, und zwar über Ammonolyse zu den Acylketenaminallen **5** [13] und deren Phosgenierung in Gegenwart von Pyridin (Beispiele **3 b, h**). Hier besteht die Möglichkeit, daß die primär gebildeten Carbamoylchloride **E** bzw. Carbamoyl-pyridiniumchloride **F** unter HCl- bzw. Pyridin-Abspaltung nicht nur via **D**, sondern auch unmittelbar zu **3** cyclisieren. Diese Reaktion findet eine Parallele in der Synthese von 4-(*sec*-Amino)-6-organyl-1,3,5-oxadiazin-2-onen aus Acylguanidinen und Phosgen/Pyridin [6 c].

Bei Verwendung von $\text{COCl}_2/\text{Pyridin}$ im 1:1-molaren Verhältnis können die **3** zunächst als Hydrochloride anfallen, die nachträglich mit Alkalilauge zu zerlegen sind. Das aus **3b** mit Perchlorsäure gewonnene Hydroperchlorat **6** liegt auf Grund der IR-Absorption um 1830 cm^{-1} in



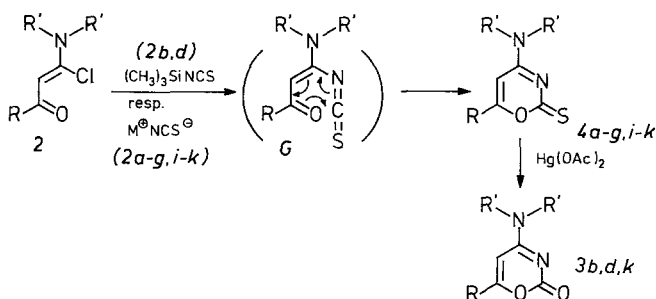
NH-protonierter Form [$R = \text{C}_6\text{H}_5$, $N R'_2 = \text{N}(\text{CH}_2)_4$] vor. Die π -Delokalisation im Amidinium-Kation hat danach Vorrang gegenüber einer 1,3-Oxazinium-Resonanz bei O-Protonierung gemäß Struktur **7**.

Eine dritte, auch auf aliphatische Vertreter* anwendbare Synthese von **3** verläuft über die 1,3-Oxazin-2-thione **4**: Diese Heterocyclen lassen sich analog der eingangs dargelegten Praxis aus **2** und Trimethylsilyl-isothiocyanat herstellen (Beispiele **4b**, **d**). Außer Zweifel werden hier gleichfalls Ketovinyl-heterokumulene, speziell des Typs **G**, durchlaufen. Noch wesentlich einfacher gestaltet sich der Zugang durch Umsetzung von **2** mit Alkali-rhodanid (im Unterschied zu bisher erfolglosen Versuchen mit Alkali-cyanat). Die Komponenten reagieren im dipolar-aprotischen Me-

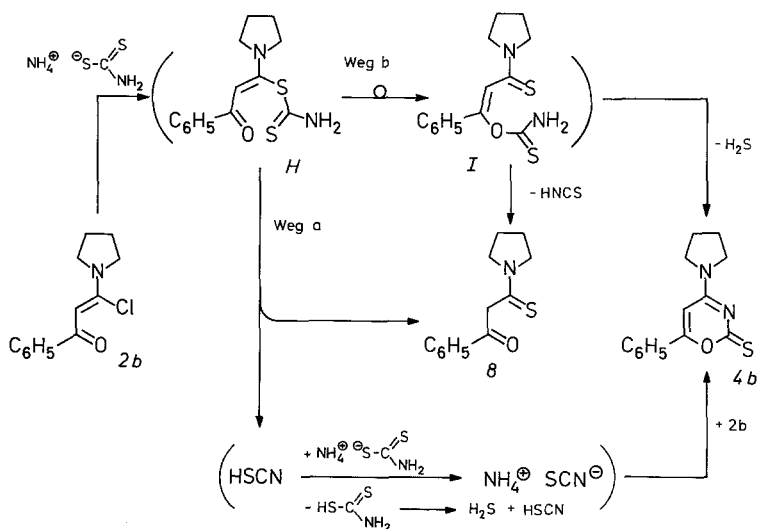


* Vgl. hierzu den erfolglosen Versuch, über Maleinsäureamid-azid-Thermolyse [2] zum „invers“ besetzten 5-Pyrrolidino-6-methyl-1,3-oxazin-2-on zu gelangen, in Lit. [16].

dium bereits bei Raumtemperatur mit durchweg guten bis sehr guten Ausbeuten (Beispiele **4 a—g, i—k**). Als wichtigster Vorteil ergibt sich, daß die Synthese der 1,3-Oxazin-2-thione **4** in einer Eintopfoperation direkt aus den Acylketendichloriden **1** (durch sukzessive Zugabe von sekundärem Amin und Alkali-rhodanid) realisierbar ist; sie kennzeichnet das Verfahren der Wahl. Man kann die **4** dann mit Hilfe von Quecksilber(II)-acetat in Eisessig bequem zu den entsprechend substituierten 1,3-Oxazin-2-onen **3** entschwefeln (Beispiele **3 b, d, k**).



Schließlich sei auf eine Bildung von **4b** aus **2b** und Ammonium-dithiocarbamat hingewiesen. Bei der in Ether durchgeführten Reaktion wird H_2S freigesetzt, **4b** fällt allerdings nur in 24%iger Ausbeute an; zum größeren Teil (zu 42% d. Th.) läßt sich Benzoylthioessigsäurepyrrolidid **8** fassen.

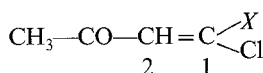


Es stehen prinzipiell zwei, über Primärprodukt **H** führende Reaktionswege zur Diskussion: Einerseits sollte **H** (gemäß Weg **a**) in **8** und Thiocyan Säure spalten können, sollte aus letzterer und Ammonium-dithiocarbamat hervorgehendes Ammonium-thiocyanat mit noch vorhandenem Edukt **2b** zu **4b** weiterreagieren, während im gleichen Zuge entstandene Dithiocarbaminsäure unter H_2S -Entbindung zerfällt. Dieser Verlauf würde sich letztlich an das vorgezeichnete Schema einer Elektrocyclisierung, hier eines intermediären Ketovinyl-isothiocyanats vom Typ **G** halten. Andererseits ist die Annahme berechtigt [17], daß **H** (gemäß Weg **b**) im schnellen Folgeschritt intramolekulare Thiocarbamoyl-Wanderung zum Thiocarbaminsäure-O-thiocarbamoylvinylester **I** erfährt. Diese Zwischenstufe sollte sowohl unter H_2S -Entbindung den Ring zu **4b** schließen, wie auch unter Eliminierung von Thiocyan Säure in **8** übergehen können. Eine Ringschlußreaktion (des hypothetischen **H**) zu 6-Phenyl-4-pyrrolidino-1,3-thiazin-2-thion ist nicht festzustellen. Der Zugang zu diesem Produkt eröffnet sich erst über O-Alkylierung von **2b** und nachträgliche Umsetzung mit Ammonium-dithiocarbamat [18], dann also, wenn ein intramolekularer S \rightarrow O-Thiocarbamoyl-Transfer zu **I** unterbunden wird.

Im IR-Spektrum der 4-(*sec*-Amino)-1,3-oxazin-2-thione **4** treten keine Absorptionen zwischen $1900\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$ auf, die bei Vorliegen in der valenzisomeren Ketovinyl-isothiocyanat-Form **G** erscheinen müßten [19]; Banden bei $1635\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$ sind als C=N-Valenzschwingungen zu deuten. Ein für die C=S-Gruppe verantwortlicher $n\text{-}\pi^*$ -Übergang wird im UV-Spektrum einiger Vertreter als Schulter zwischen 362 und 367 nm registriert. In Übereinstimmung mit der Strukturzuweisung befinden sich ferner das präparativ genutzte Reaktionsverhalten der **4**, worüber alsbald berichtet wird [20].

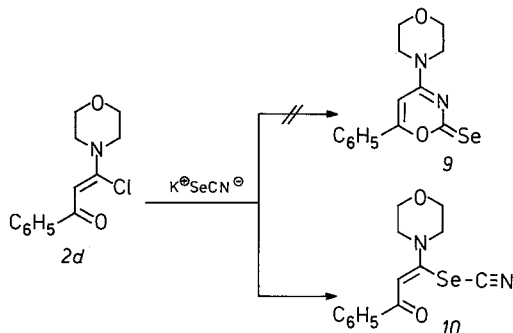
Offenkundig übt auch in dieser Reihe die *sec*-Aminogruppe bestimmenden Einfluß auf das Reaktionsergebnis aus. So scheiterten auch alle Versuche, aus (1-Chlor-2-benzoylvinyloxy)phenylsulfid [21], dem Thio-Analogon von **2b**, und Kalium- oder Ammonium-rhodanid unter vergleichbaren Bedingungen ein definiertes Ringschlußprodukt (4-Phenylthio-6-phenyl-1,3-oxazin-2-thion) zu gewinnen. Bekannt ist weiterhin [22], daß 2-Acylvinyl-chloride (ohne C¹-ständige Aminofunktion) und Acylketendichloride mit Rhodanid-Anion zu 2-Acylvinyl-thiocyanaten reagieren. Es ist denkbar, daß auch bei der Reaktion der **2** zu den Acylvinyl-isothiocyanaten **G** primär Acylvinyl-thiocyanate entstehen, die jedoch über begünstigte Heterolyse (Keteniminium-Resonanz) leicht zu den thermodynamisch stabileren Spezies isomerisieren, womöglich zusätzlich dirigiert durch den Zugzwang der nachfolgenden Cyclisierung zu **4**.

FMO-theoretisch erklärt sich die zum Isothiocyanato-Typ **G** führende N-Reaktivität des Rhodanid-Anions durch verstärkte Ladungskontrolle; dementsprechend bewirkt die Aminogruppe in **2** eine Erhöhung der LUMO-Energie, sowie eine Zunahme der Ladungsdichte und Verringerung des LUMO-Orbitalkoeffizienten am Träger-C [23]:



	X = H	X = N(CH ₃) ₂
E _{LUMO}	−0.423 β	−0.608 β
q _{LUMO}	0.252	0.283
c _{1,LUMO}	0.626	0.589

Bei Umsetzung von **2** mit Natrium-selenocyanat dürfte dann auch der Einfluß der *sec*-Aminogruppe nicht mehr ausreichen, die Reaktion zum heteroanalogen Isocyanat samt electrocyclischem Folgeprozeß zu favorisieren (verringerte Doppelbindungstendenz des Heteroatoms [24 a]): Aus **2d** wird nicht das anvisierte 4-Morpholino-6-phenyl-1,3-oxazin-2-selon **9**, sondern Acylvinyl-selenocyanat **10** erhalten. Die Verbindung ist thermolabil (HCN-Geruch und Selenabscheidung beim Erhitzen). Entsprechend zeigt sich im Massenspektrum (85 °C) kein Molpeak, als erstes Fragment findet sich $m/z = [M\text{—CN}]^+$ (evtl. 1,2-Oxaselenolium-Kation). Die mittelstarke IR-Absorption bei 2050 cm^{−1} sollte von einer N≡C—Se-Schwingung herrühren [24 b]. Im ¹H-NMR-Spektrum indizieren das Vinylprotonensignal bei 4.83 und das Aromatenmultiplett bei 7.43 (3 H) und 7.74 (2 H) ppm eine offenkettige Struktur mit intakter Benzoylgruppe (Auswirkung des C=O-Anisotropiekegels).



Es verbleibt die Frage, inwieweit die 1,3-Oxazin-2-one **3** und 1,3-Oxazin-2-thione **4** grundsätzlich zu Acylvinyl-heterokumulenen **D** bzw. **G** isomerisieren können [vgl. auch IR-spektroskopische Indikation des *sec*-Isomers von 2,4-Di(*sec*-amino)-1,3,5-oxadiazin-6-on um 560 °C in Lit. [6 b]]. Bei massenspektrometrischer Fragmentierung von **3b** und **4b** (200 °C, 5 sowie 70 eV) weisen einige Befunde auf die Möglichkeit einer dem Zerfall vorausgehenden Valenzisomerisierung zu Typ **D** bzw. **G**: Dazu zählen insbesondere die Abspaltung der Benzoylgruppe ($[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$, $[\text{M—C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$) und, wenngleich nur schwach ausgeprägt, des NCO- und NCS-Molekülteils ($[\text{M—NCO}]^+$, $[\text{M—NCS}]^+$).

Dank

Unser Dank gilt Herrn Prof. Dr. *R. Herzschuh*, Sektion Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig, für die Aufnahme und Auswertung der Massenspektren, Herrn Dr. *H.-D. Schädlér* aus unserer Einrichtung für quantenchemische Berechnungen und Diskussionen sowie Frau *B. Koch* und Herrn *S. Hugo* für fleißige experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch „Boetius M“ bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Spektrenaufnahme dienten folgende Geräte: Für IR-Spektren Zeiss-Spektrometer UR 20 bzw. Spektrometer Typ Specord; für UV-Spektren Beckman DK-2A Spektrophotometer; für ¹H-NMR-Spektren bei 100 MHz Varian HA-100 mit *HMDs* als Standard; für Massenspektren Varian CH-6 oder MAT-40-Spektrometer. Die C-, H- und N-Werte der Elementaranalysen wurden im automatischen Mikroverfahren bestimmt.

2-Acyl-1-chlor-enamine 2

Darstellung aus (2,2-Dichlor-vinyl)ketonen **1** und sekundären Aminen nach Angaben in Lit. [13].

6-Phenyl-4-pyrrolidino-1,3-oxazin-2-on 3b

a) 0.94 g (4 mmol) **2b** erhitzt man in 20 ml absol. Benzol mit 0.5 g (4.2 mmol) Trimethylsilyl-isocyanat 3 h. Nach weiteren 12 h saugt man den ausgefallenen Feststoff ab, wäscht ihn mit Wasser und kristallisiert ihn nach Trocknen aus Benzol/Chlorbenzol 1:1 um. Ausb. 0.75 g = 78% d. Th.

b) 2.01 g (10 mmol) **1a** werden mit 1.42 g (20 mmol) Pyrrolidin in Acetonitril gemäß Lit. [13] monosubstituiert. Zum Reaktionsansatz fügt man 1.15 g (10 mmol) Trimethylsilyl-isocyanat und erhitzt 2 h am Rückfluß. Nach 12 h hat sich das Hydrochlorid von **3a** abgeschieden, das abgesaugt, in Wasser gelöst und mit 2*n* NaOH in das freie Produkt überführt wird.

c) Man löst 0.25 g (0.97 mmol) **4b** in 5 ml Eissig und versetzt in der Siedehitze mit 0.8 g Quecksilber(II)acetat. Nach der Zugabe wird vom abgeschiedenen Quecksilbersulfid heiß abfiltriert, das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt, den Rückstand versetzt man mit Wasser. Der ausgefallene Feststoff wird umkristallisiert.

d) Zu einer Lösung von 1.83 g (19 mmol) Phosgen in 15 ml absol. Dichlormethan wird unter Rühren bei Raumtemperatur eine Mischung von 1.3 g (6 mmol) **5b** [13] und 1.52 g (19 mmol) trockenes Pyridin in 35 ml absol. Dichlormethan zugetropft. Während zweistündigen Nachrührens fällt aus der dunkelbraunen Reaktionsmischung ein farbloser Feststoff (**3b** — Hydrochlorid) aus, der nach weiteren 12 h abgetrennt, mit Ether gewaschen, in 40 ml Wasser gelöst und darin mit verd. KOH bis zur neutralen Reaktion versetzt wird, wobei sich ein festes Produkt abscheidet. Dieses wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach Trocknen umkristallisiert.

Farblose, derbe Kristalle. Ausb. 78% (a), 56% (b), 90% (c), 81% (d); Schmp. 192 °C [Benzol/Chlorbenzol 1:1 (a, b), Benzol (c), Essigester/Chloroform 5:1 (d)].

$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242.3). Ber. C 69.40 H 5.83 N 11.56.
Gef. C 69.68 H 5.88 N 11.58.

IR (KBr): 1730 (C=O), 3065 cm^{-1} .

UV (CHCl₃): $\lambda = 296$ (4.29), 318.5 (4.09, Sch.), 334 (3.51, Sch.), nm (log ϵ).
 MS [m/z (%); 70 eV, 200 °C]: 242 (M^+ , 57); 105 ([C₆H₅CO]⁺, 50, $m^* = 45.6$); 137 ([*M*-C₆H₅CO]⁺, 33, $m^* = 77.6$); 214 ([*M*-CO]⁺, 7, $m^* = 189.2$); 200 ([*M*-NCO]⁺, 1); 165 ([*M*-C₆H₅]⁺, 24).

6-Phenyl-4-pyrrolidino-1,3-oxazin-2-on-hydroperchlorat (**6**)

Darstellung erfolgt aus **3b** in Eisessig und 70%iger Perchlorsäure.
 Farblose Tafeln. Schmp. ab 260 °C (Zers.).

C₁₄H₁₅ClN₂O₆ (342.8). Ber. C 49.06 H 4.41 N 8.17.
 Gef. C 49.36 H 4.48 N 7.97.

IR (KBr): 1 100 (O—Cl—O), 1 700 (C=C, C=N), 1 830 (C=O), 3 210 (NH) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): $\delta = 1.98$ (m); 3.62 (m); 3.77 (m, Pyrrolidino); 7.04 (s, H⁵); 7.62 (m); 8.03 (m, aromatisch) ppm.

Die Verbindung läßt sich mit verd. Natronlauge (CHCl₃/H₂O) leicht zu **3b** deprotonieren.

4-Morpholino-6-phenyl-1,3-oxazin-2-on (**3d**)

a) Eine von Morpholin-hydrochlorid befreite Lösung von 10 mmol **2d** in 25 ml Toluol (gemäß Lit. [13]) erhitzt man mit 1.2 g (10.4 mmol) Trimethylsilylisocyanat 3 h zum Sieden, neutralisiert den Verdampfungsrückstand mit 2 *n* NaOH, wäscht mit Wasser und Ether und kristallisiert um.

b) Zu 1.0 g (3.65 mmol) **4d** in 20 ml siedendem Eisessig gibt man portionsweise 2.5 g Quecksilber(II)acetat, trennt darauf vom ausgeschiedenen Quecksilbersulfid ab und digeriert den Verdampfungsrückstand mit Wasser, isoliert ihn und kristallisiert ihn um.

Farblose Nadeln. Ausb. 74% (a), 85% (b); Schmp. 226 °C (Chlorbenzol).

C₁₄H₁₄N₂O₃ (258.3). Ber. C 65.10 H 5.46 N 10.85.
 Gef. C 65.48 H 5.38 N 10.66.

IR (KBr): 1 640 (C=N), 1 735 (C=O) cm⁻¹.

UV (EtOH): $\lambda = 295$ (4.24), 318 (4.06, Sch.) nm (log ϵ).

6-(*p*-Bromphenyl)-4-pyrrolidino-1,3-oxazin-2-on (**3h**)

0.5 g (1.7 mmol) **5c** und 0.4 g (5 mmol) Pyridin werden in 15 ml absol. Dichlormethan gelöst, wobei sich die Mischung rosa färbt, die dann zu einer Lösung von 0.5 g (5 mmol) Phosgen in 10 ml absol. Dichlormethan unter Rühren getropft wird. Man läßt 2 h nachrühren und über Nacht stehen, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt den Rückstand mit Wasser, trocknet den ungelösten Teil und kristallisiert ihn um.

Derbe gelbe Prismen. Ausb. 82%; Schmp. 248 °C (Chlorbenzol).

C₁₄H₁₃BrN₂O₂ (321.2). Ber. C 52.35 H 4.08 N 8.73.
 Gef. C 51.80 H 4.02 N 8.58.

IR (KBr): 1 650 (C=N), 1 720 (C=O) cm⁻¹.

UV (CHCl₃): $\lambda = 301$ —305 (4.39) nm (log ϵ).

6-Methyl-4-morpholino-1,3-oxazin-2-on (**3k**)

Man versetzt die Lösung von 0.6 g (2.8 mmol) **4k** in 20 ml Eisessig in der Sidehitze sukzessive mit 2.0 g Quecksilber(II)acetat, filtriert heiß ab, dampft das

Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand mit siedendem Toluol. Nach Einengen der Lösung kristallisiert man das Produkt aus Benzol oder Toluol um. Die Verbindung ist wasserlöslich.

Farblose Nadeln. Ausb. 63%; Schmp. 178 °C (Benzol).

$C_9H_{12}N_2O_3$ (196.2). Ber. C 55.09 H 6.16 N 14.27.
Gef. C 55.21 H 6.13 N 14.41.

IR (KBr): 1 660 (C=N), 1 720 (C=O), 3 110 (C—H) cm^{-1} .
UV (EtOH): $\lambda = 265$ (4.11) nm (log ϵ).

4-Dimethylamino-6-phenyl-1,3-oxazin-2-thion (4a)

Man gibt zur Lösung von 2.01 g (10 mmol) **1a** in 20 ml absol. Acetonitril bei —40 °C unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise 1.34 g (10 mmol) Dimethylammonium-dimethylcarbammat in 10 ml Acetonitril und fügt nach 40 min 0.85 g (10.5 mmol) trockenes Natrium-rhodanid hinzu. Bei Aufwärmen auf Raumtemperatur tritt unter Auflösung des Rhodanids Trübung und Gelbfärbung ein. Nach 15 h saugt man vom Feststoff ab, engt das Filtrat ein, wäscht die vereinigten gelben Feststoffe mit Wasser und Ethanol und kristallisiert um.

Gelbe Prismen. Ausb. 68% d. Th.; Schmp. 214 °C (Acetonitril).

$C_{12}H_{12}N_2OS$ (232.3). Ber. C 62.05 H 5.21 N 12.06.
Gef. C 62.04 H 5.10 N 12.03.

IR (KBr): 1 640 (C=C, C=N) cm^{-1} .

UV (CH_3CN): $\lambda = 281$ (4.09), 303 (3.67) nm (log ϵ).

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.24$ (s, N— CH_3); 3.35 (s, N— CH_3); 6.52 (s, H^5); 7.24—7.50 (m); 7.85—7.90 (m, aromatisch) ppm.

6-Phenyl-4-pyrrolidino-1,3-oxazin-2-thion (4b)

a) Man hält die Lösung von 1.18 g (5 mmol) **2b** [13] und 0.66 g (5 mmol) Trimethylsilyl-isothiocyanat in 20 ml absol. Benzol 1 h am Sieden, engt anschließend ein und kristallisiert den abgeschiedenen Feststoff aus Ethanol um.

b) Man gibt zur Lösung von 2.01 g (10 mmol) **1a** in 30 ml absol. Acetonitril bei —50 °C unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 1.42 g (20 mmol) Pyrrolidin in 20 ml des gleichen Lösungsmittels, gibt nach 20 min 0.81 g (10 mmol) trockenes Natrium-rhodanid hinzu, saugt nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur vom festen Stoff ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Verdampfungsrückstand und vorher abgetrennter Feststoff werden gemeinsam mit Wasser gewaschen und das verbleibende Produkt aus Methanol umkristallisiert. Die Verbindung hält hartnäckig 1 mol Kristallmethanol fest und muß deshalb 2 h bei 100 °C getrocknet werden.

Gelbe Nadeln. Ausb. 85% (a), 66% (b); Schmp. 222 °C [Ethanol (a), Methanol (b)].

$C_{14}H_{14}N_2OS$ (258.4). Ber. C 65.09 H 5.46 N 10.84.
Gef. C 65.12 H 5.43 N 10.75.

IR (Nujol): 1 645 (C=N) cm^{-1} .

UV (MeOH): $\lambda = 280$ (4.68), 307 (4.35, Sch.), nm (log ϵ).

MS [m/z (%); 70 eV, 200 °C]: 258 (M^+ , 22); 105 ($[C_6H_5CO]^+$, 100, $m^* = 42.7$); 153 ($[M-C_6H_5CO]^+$, 26, $m^* = 90.7$); 200 ($[M-NCS]^+$, 2); 181 ($[M-C_6H_5]^+$, 7).

6-Phenyl-4-piperidino-1,3-oxazin-2-thion (4c)

Darstellung aus **1a**, Piperidin und Natrium-rhodanid analog Vorschrift (b) für **4b**.

Gelbe Prismen. Ausb. 63% d. Th.; Schmp. 215 °C (Methanol).

$C_{15}H_{16}N_2OS$ (272.4). Ber. C 66.14 H 5.92 N 10.28.
Gef. C 65.82 H 5.90 N 10.36.

IR (Nujol): 1635 (C=N) cm^{-1} .

UV (MeOH): $\lambda = 282$ (4.69), 307 (4.39, Sch.), nm (log ϵ).

4-Morpholino-6-phenyl-1,3-oxazin-2-thion (4d)

a) Die Lösung von 1.26 g (5 mmol) **2d** und 0.66 g (5 mmol) Trimethylsilyl-isothiocyanat in 25 ml Toluol/Dichlormethan 4:1 wird 15 min zum Sieden erhitzt. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert.

b) Darstellung aus **1a**, Morpholin und Natrium-rhodanid nach Vorschrift (b) für **4b**.

Gelbe Nadeln. Ausb. 79% (a), 84% (b); Schmp. 227 °C (Ethanol).

$C_{14}H_{14}N_2O_2S$ (274.4). Ber. C 61.29 H 5.14 N 10.21.
Gef. C 61.06 H 5.06 N 10.08.

IR (Nujol): 1635 (C=N) cm^{-1} .

UV (MeOH): $\lambda = 281$ (4.66), 307 (4.36, Sch.), nm (log ϵ).

4-Pyrrolidino-6-(p-tolyl)-1,3-oxazin-2-thion (4e)

1.08 g (5 mmol) **1b** werden in 20 ml absol. Acetonitril gelöst, bei -45 °C gibt man unter Rühren eine Mischung aus 0.71 g (10 mmol) Pyrrolidin und 10 ml des gleichen Lösungsmittels zu. Man rührt noch 45 min bei dieser Temperatur nach, läßt auf -10 °C erwärmen und gibt eine Lösung von 0.45 g (5 mmol) bei 110 °C getrockneten Natrium-rhodanids in 15 ml absol. Acetonitril auf einmal zu. Man läßt 10 h bei Raumtemperatur rühren; dabei färbt sich die Mischung gelb. Dann wird vom abgeschiedenen Salz und Aminhydrochlorid abgetrennt, man zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab, der Rückstand wird umkristallisiert und 4 h bei 140 °C getrocknet.

Gelbe Nadeln. Ausb. 57% d. Th.; Schmp. 214 °C (Benzol).

$C_{15}H_{16}N_2OS$ (272.4). Ber. C 66.15 H 5.92 N 10.29.
Gef. C 66.14 H 5.99 N 10.12.

IR (Nujol): 1640 (C=N) cm^{-1} .

UV (CHCl₃): $\lambda = 288$ (4.76), 315 (4.37, Sch.), 362 (3.94, Sch.) nm (log ϵ).

4-Piperidino-6-(p-tolyl)-1,3-oxazin-2-thion (4f)

Darstellung aus **1b**, Piperidin und Natrium-rhodanid analog Vorschrift für **4e**.

Gelbe Nadeln. Ausb. 50% d. Th.; Schmp. 192 °C (Ethanol).

$C_{16}H_{18}N_2OS$ (286.4). Ber. C 67.10 H 6.34 N 9.78.
Gef. C 67.08 H 6.27 N 9.67.

IR (Nujol): 1635 (C=N) cm^{-1} .

UV (CHCl₃): $\lambda = 288$ (4.72), 318 (4.32, Sch.), 362 (3.83, Sch.), nm (log ϵ).

4-Morpholino-6-(p-tolyl)-1,3-oxazin-2-thion (4g)

Darstellung aus **1b**, Morpholin und Natrium-rhodanid analog Vorschrift für **4e**.

Gelbe Blättchen. Ausb. 59% d. Th.; Schmp. 210 °C (Ethanol, Benzol).

$C_{15}H_{16}N_2O_2S$ (288.4). Ber. C 62.48 H 5.59 N 9.72.
Gef. C 62.45 H 5.59 N 9.63.

IR (Nujol): 1635 (C=N) cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda = 289$ (4.76), 315 (4.41, Sch.), 365 (3.93, Sch.), nm (log ϵ).

6-(p-Bromphenyl)-4-morpholino-1,3-oxazin-2-thion (4i)

Zur Lösung von 1.4 g (5 mmol) **1c** in 60 ml absol. Aceton gibt man tropfenweise unter Rühren bei $-70^\circ C$ 0.87 g (10 mmol) Morpholin in 10 ml des gleichen Lösungsmittels. Es wird 90 min bei der gleichen Temperatur nachgerührt, anschließend fügt man bei $-10^\circ C$ 0.45 g trockenes Natrium-rhodanid in 15 ml Acetonitril gelöst hinzu. Im Verlaufe von 5.5 h weiteren Rührens färbt sich das Gemisch tiefgelb. Man filtriert vom Rückstand, engt das Filtrat im Vakuum ein und wäscht die vereinigten Feststoffe zur Entfernung der Salze gut mit Wasser aus und kristallisiert nach dem Trocknen um.

Gelbe feine Nadeln. Ausb. 85% d. Th.; Schmp. 251 °C (Ethanol).

$C_{14}H_{13}BrN_2O_2S$ (353.3). Ber. C 47.60 H 3.71 N 7.93.
Gef. C 48.00 H 3.53 N 7.85.

IR (Nujol): 1635 (C=N) cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda = 290$ (4.70), 319 (4.33, Sch.), 376 (3.73, Sch.), nm (log ϵ).

4-Morpholino-6-(p-nitrophenyl)-1,3-oxazin-2-thion (4j)

Die Lösung von 1.23 g (5 mmol) **1d** in 20 ml absol. Aceton wird unter Rühren bei $-70^\circ C$ tropfenweise mit 0.87 g (10 mmol) Morpholin/10 ml Aceton versetzt. Nach 10 min bei gleicher Temperatur werden bei $-10^\circ C$ 0.45 g (5 mmol) trockenes Natriumrhodanids hinzugegeben. Nach weiteren 25 h (Rotbraunfärbung) trennt man die Lösung vom Feststoff, engt sie ein und kristallisiert das Produkt aus Eisessig, danach aus Acetonitril um.

Gelbe Nadeln. Ausb. 73% d. Th.; Schmp. 252 °C (Zers.) [Eisessig, Acetonitril].

$C_{14}H_{13}N_3O_4S$ (319.3). Ber. C 52.66 H 4.10 N 13.16.
Gef. C 52.98 H 4.11 N 13.18.

IR (Nujol): 1645 (C=N) cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda = 264$ (4.33), 301 (4.56), 335 (4.16, Sch.), 400 (3.42, Sch.), nm (log ϵ).

6-Methyl-4-morpholino-1,3-oxazin-2-thion (4k)

Bei $-50^\circ C$ werden 3.48 g (40 mmol) Morpholin in 15 ml absol. Acetonitril zur vorgelegten Lösung von 2.78 g (20 mmol) **1e** in 30 ml absol. Acetonitril unter Rühren zugetropft. Nach weiteren 45 min bei $-40^\circ C$ gibt man 1.62 g (20 mmol) trockenes Natrium-rhodanids zu und rührt weitere 12 h (Gelbfärbung). Man saugt vom ausgefallenen Salz ab (2.65 g, 73% d. Th.) und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der honigartige Rückstand wird mit wenig Wasser versetzt. Das

anfallende Kristallisat wird abgesaugt. Die wäßrige Lösung wird mit Essigester extrahiert. Ausgefallener Feststoff und Extraktionsgut werden umkristallisiert. Die Substanz ist wasserlöslich.

Ockerfarbene Nadeln. Ausb. 47% d. Th.; Schmp. 189 °C (Zers.) [Chlorbenzol].

$C_9H_{12}N_2O_2S$ (212.3). Ber. C 50.92 H 5.70 N 13.20.
Gef. C 51.21 H 5.61 N 13.20.

IR (KBr): 1 650 (C=N) cm^{-1} .

UV (EtOH): $\lambda = 266$ (4.31), 321 (3.92) nm (log ϵ).

MS [m/z (%); 70 eV, 100 °C]: 212 (M^+ , 86); 169 ($[M-CH_2CO]^+$, 75); 112 ($[O(CH_2)_4NC\equiv N]^+$, 100); 110 ($[O(CH_2)_4NC\equiv C]^+$, 99); 86 ($[O(CH_2CH_2)_2N]^+$, 63).

Umsetzung von (2-Chlor-2-pyrrolidino-vinyl)phenylketon (2b) mit Ammonium-dithiocarbamat

Man gibt zu der aus 2.01 g (10 mmol) **1a** und 20 mmol Pyrrolidin in 40 ml absol. Ether bereiteten Lösung von **2b** [13] portionsweise 1.1 g (10 mmol) Ammonium-dithiocarbamat und rührt bei Raumtemperatur 4 h, wobei sich H_2S entwickelt und die Mischung eine gelbe Farbe annimmt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: 6-Phenyl-4-pyrrolidino-1,3-oxazin-2-thion (**4b**); Ausb. 0.65 g (24%); Schmp. 222 °C (identisch mit dem aus **2b** und Natrium-rhodanid gewonnenen Präparat).

Das etherische Filtrat wird eingengt, der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert: (2-Benzoyl-thioessigsäure)pyrrolidid (**8**); Ausb. 1.1 g (42%); Schmp. 123 °C [identisch mit dem aus (2-Benzoyl-dithioessigsäure)methylester und Pyrrolidin nach Lit. [25] dargestellten Produkt, Schmp. 124–126 °C].

(2-Morpholino-2-selenocyanato-vinyl)phenylketon (10)

2.01 g (10 mmol) **1a** werden in Acetonitril mit 20 mmol Morpholin wie üblich [13] monosubstituiert. Nach der Zugabe von 1.3 g (10 mmol) Natrium-selenocyanat färbt sich die Mischung beim Erwärmen auf Raumtemperatur unter Rühren gelb. Man filtriert nach 12 h von den Salzen und rotem Selen ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Nach Zugabe von etwas Ethanol saugt man den gelben Feststoff ab und kristallisiert ihn aus Ethanol um.

Ockerfarbene Prismen. Ausb. 50% d. Th.; Schmp. ab 153 °C (Zersetzung unter Selenabscheidung).

$C_{14}H_{14}N_2O_2Se$ (321.2). Ber. C 52.34 H 4.39 N 8.72.
Gef. C 52.55 H 5.09 N 8.65.

IR (Nujol): 1 620 (C=C), 1 650 (C=O), 2 050 (SeC \equiv N) cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda = 247$ (4.22), 311 (4.18) nm (log ϵ).

1H -NMR ($DMSO-d_6$): $\delta = 3.19$ (ps, 2 H); 3.55 (m, 6 H); 4.83 (s, 1 H); 7.34 (m, 3 H); 7.74 (m, 2 H) ppm.

MS [m/z (%); 5 eV]: 296 (^{80}Se : $[M-CN]^+$, 46); 294 (^{78}Se : $[M-CN]$, 32); 216 ($[M-SeCN]^+$, 17); 191 (^{80}Se : $[M-C_6H_5CO]^+$, 43); 189 (^{78}Se : $[M-C_6H_5CO]^+$, 28); 105 ($[C_6H_5CO]^+$, 100); 86 ($[O(CH_2)_4N]^+$, 95).

Literatur

- [1] Vgl. Übersichten zu 1,3-Oxazinen: a) *Eckstein Z, Urbanski T* (1978) *Adv Heterocycl Chem* 23: 1; b) *Kato T, Katagiri N* (1980) *Heterocycles* 14: 1333; c) erste literaturbekannte Vertreter des 1,3-Oxazin-2-on-Typs in l.c. [2]
- [2] a) *Baydar AE, Boyd GV* (1976) *JCS Chem Comm* 1976: 718; b) *Baydar AE, Boyd GV* (1981) *JCS Perkin Trans I* 1981: 2871
- [3] Vgl. u. a.: a) Thermolyse von β -Acylaminocrotonsäureestern: *Steglich W, Buschmann E, Hollitzer O* (1974) *Angew Chem* 86: 596, und dort zit. Literatur; b) Thermolyse von 4-(1-Ethoxycarbonylalkyl)-oxazolin-5-onen: *Götze S, Steglich W* (1976) *Chem Ber* 109: 2327; c) Thermolyse von N-Ethoxycarbonyl-3-amino-acrolein (über 1,5-sigmatrope Folgereaktion): *Krantz A, Hoppe B* (1975) *J Am Chem Soc* 97: 6590; d) reversible Isomerisierung von β -Isocyanato-crotonsäureestern: *Kricheldorf HR* (1972) *Angew Chem* 84: 107
- [4] Vgl. *Breslow R, Oda M, Pecoraro J* (1972) *Tetrahedron Lett* 1972: 4415
- [5] a) Curtius-Abbau von Diencarbonsäureaziden: *Eloy F, Deryckere A* (1970) *J Heterocycl Chem* 7: 1191; *McMillan JH, Washburn SS* (1973) *J Org Chem* 38: 2982; b) *Abramovitch RA, Knaus GN* (1974) *JCS Chem Comm* 1974: 238
- [6] a) Aus Benzoylisocyanat über Mehrstufenreaktion: *Matsuda I, Itoh K, Ishii Y* (1971) *J Chem Soc (C)* 1971: 1870; b) *Gompper R, Towae F* (1975) *Synthesis* 1975: 522; c) Phosgenierung von Acylguanidinen (Isocyanat-Zwischenstufe postuliert): *Kay IT, Streeting IT* (1976) *Synthesis* 1976: 38
- [7] Aus Benzoyl-chlorformamidinen und Alkalirhodanid: *Schroth W, Spitzner R, Herrmann J* (1977) *Z Chem* 17: 173
- [8] Vgl. Cornrad-Limpach-Reaktion von β -Acylamino-acrylsäureestern, zum Ablauf: *Blatter HM, Lukaszewski H* (1964) *Tetrahedron Lett* 1964: 855; vgl. auch Zitate in l.c. [12], dort S 211
- [9] Thermolyse von Benzimidoyl-urethanen: l.c. [8]
- [10] Aus Benzimidoyl-isothiocyanden: l.c. [8]
- [11] Vgl. besonders die Verhältnisse in l.c. [3 d]; vgl. auch Substituentenabhängigkeit der Cyclisierung in l.c. [7]; zu elektrocyclischen Gleichgewichtsbeziehungen bei 2H-Pyranen vgl. Übersicht in: *Balaban AT, Dinulescu A, Dorofeenko GN, Fischer GW, Koblik AV, Mezheritzkij VV, Schroth W* (1982) *Adv Heterocycl Chem [Suppl 2]*, speziell S 165 ff
- [12] Überblick: *Jutz Chr* (1978) *Topics in current chemistry*, vol 73. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, p 125
- [13] *Schroth W, Spitzner R, Hugo S* (1982) *Synthesis* 1982: 199
- [14] Vgl. auch *Spitzner R, Schroth W* (1976) *Mittbl Chem Gesellsch DDR* 23: 1 (Vortragsreferat); ferner Hinweis in l.c. [7]
- [15] a) Vgl. niedrige Z/E-Aktivierungsparameter von vergleichbaren „push-pull“-Alkenen in: *Niederhauser A, Frey A, Neuenschwander M* (1973) *Helv Chim Acta* 56: 944; *Kalinowski HO, Kessler H, Walter A* (1974) *Tetrahedron* 30: 1137; b) vgl. bevorzugte E-Konfiguration von β -(sec-Amino)vinyllketon in: *Benson W, Pohland A* (1964) *J Org Chem* 29: 385
- [16] *Baydar AE, Boyd GV, Aupers J, Lindley PF* (1981) *JCS Perkin Trans I* 1981: 2890
- [17] Vgl. *Spitzner R, Freitag S, Schroth W* (1987) *Monatsh Chem* 118 (in Druck)
- [18] *Schroth W, Richter M, Dobner B, Spitzner R, Freitag S* (Publikation in Vorbereitung)
- [19] Vgl. *Goerdeler J, Hohage H* (1973) *Chem Ber* 106: 1487
- [20] *Spitzner R, Schroth W* (Publikation in Vorbereitung)

- [21] *Schroth W, Spitzner R, Koch B* (1982) *Synthesis* 1982: 203
- [22] a) Vgl. *Mühlstädt M, Brämer R, Schulze B* (1976) *Z Chem* 16: 49, und dort zit. Literatur; b) vgl. *Nesmeyanov A, Reutov O, Gudkova A* (1961) *Izv Akad Nauk SSSR* 1961: 260; (1961) *CA* 55: 23375
- [23] HMO-Berechnung unter Zugrundelegung von Streitwieser-Parametern: *Streitwieser Jr A* (1961) *MO-Theory for organic chemists*. Wiley, New York, p 135. Über „Reaction potential maps“ von SCN^- vgl.: *Klopman G, Moriishi H, Kikuchi O, Suzuki K* (1982) *Tetrahedron Lett* 23: 1027
- [24] a) Vgl. aber Angabe zur Bildung und Existenz von 6-(4-Nitrophenyl)-4-pyrrolidino-1,3,5-oxadiazin-2-selon: *Ried W, Erle H-E* (1982) *Liebigs Ann Chem* 1982: 201 (ohne Belege zur Struktur Begründung); vgl. dazu die Möglichkeit der Dimroth-Umlagerung in dieser Reihe: Lit. [7]; *Schroth W, Kluge H, Spitzner R* (1986) *Z Chem* 26: 132; *Spitzner R, Schroth W* (in Vorbereitung); b) vgl. *Bulka E, Ahlers K-D, Tuček E* (1967) *Chem Ber* 100: 1367
- [25] *Gompper R, Schäfer H* (1967) *Chem Ber* 100: 591, speziell S 601