

**Untersuchungen zur Synthese  
von Thiazolo[2,3-c][1,4]benzoxazinen.**  
**17. Mitteilung über Studien zur Chemie der 1,4-Oxazine [1]**

**Herbert Bartsch\*, Thomas Erker und Gustav Neubauer**

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

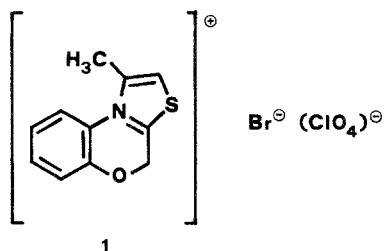
(Eingegangen 3. Mai 1988. Angenommen 24. Juni 1988)

*Investigations on the Synthesis of Thiazolo[2,3-c][1,4]benzoxazines.  
Studies on the Chemistry of 1,4-Oxazines, XVII*

Reaction of C2 unsubstituted benzoxazine derivative **2b** with  $\alpha$ -bromo compounds only yields the substitution products **4a, b** and **7**, whereas from the 2-benzoxazine carboxylate **9b** the tricyclic heterocycle **12** is obtained.

(Keywords: Electrophilic substitution; Thiazolo[2,3-c][1,4]benzoxazines)

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Synthese anellierter 1,4-Benzoxazine [2, 3] interessierten wir uns für die Darstellung von Thiazolo[2,3-c][1,4]benzoxazinen. Bisher wurde lediglich ein Vertreter dieses Ringsystems von *Kiprianov* und *Khilya* [4] im Rahmen ihrer Arbeiten über Cyaninfarben in Form des Salzes **1** beschrieben.

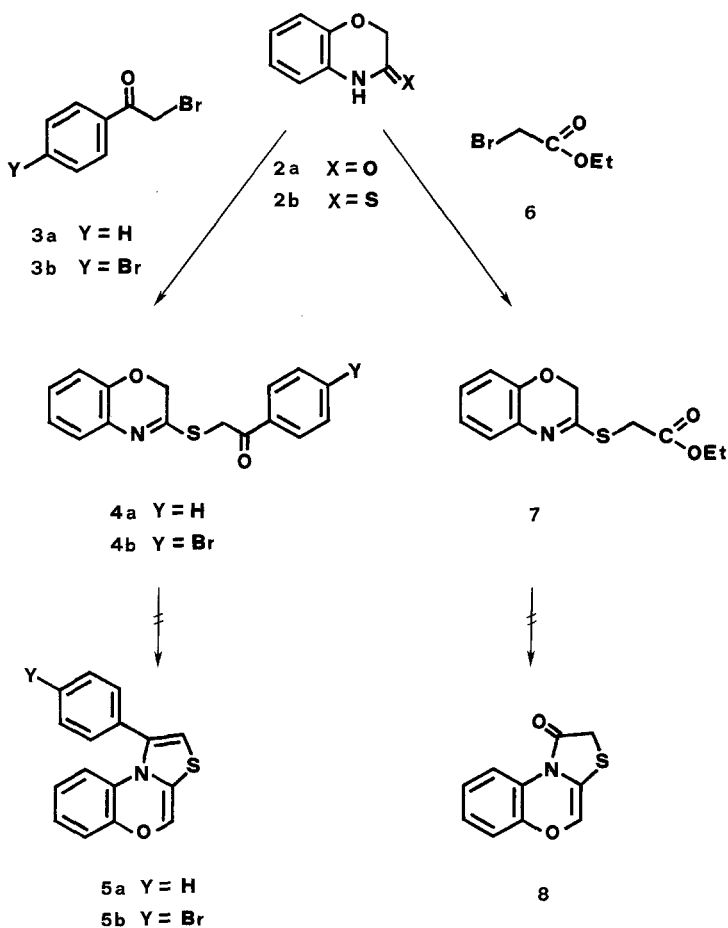


Die Synthese von **1** erfolgte aus **2b** [5] und Bromaceton durch Erhitzen in Benzol ohne Baseneinwirkung.

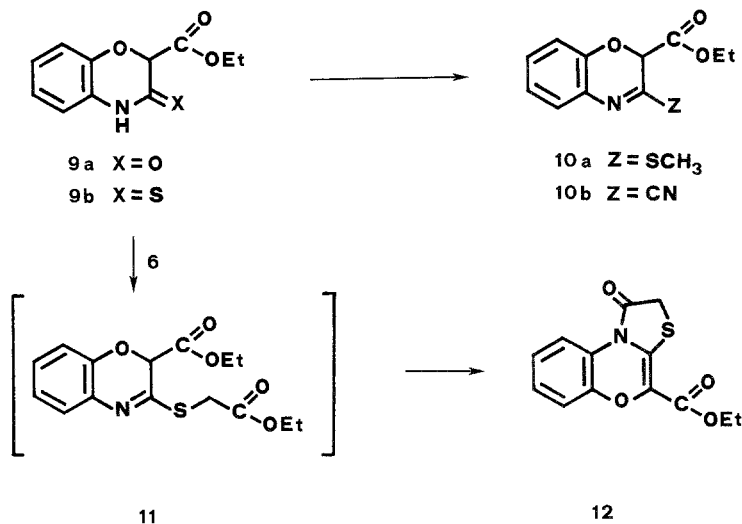
Um den Tricyclus in nichtionischer Form erhalten zu können, setzten wir **2b** mit den  $\alpha$ -Bromketonen **3a, b** unter Zusatz von 2 mol Natrium-

hydrid in absolutem Tetrahydrofuran um. Die Base sollte einerseits durch Abstraktion des Protons an der Thiolactamfunktion die elektrophile Substitution erleichtern. Andererseits sollte durch Deprotonierung am Benzoxazin-C2 die Nucleophilie des Ringstickstoffs erhöht und damit die Cyclisierung zu **5 a, b** ermöglicht werden.

Da in der Siedehitze Zersetzung eintrat, wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und dabei die offenkettigen Substitutionsprodukte **4 a, b** erhalten. Analog dazu führte die Umsetzung von **2 b** mit dem Ester **6** zu **7**. Die gleichen Ergebnisse wurden auch bei Zusatz von 1 mol Natriumhydrid erhalten. Verschiedene Versuche, die Cyclisierungsprodukte **5 a, b** und **8** zu erhalten, führten jedoch nicht zum Ziel.



Aufgrund der Überlegung, daß ein Elektronenacceptor-Substituent am Benzoxazin-C2 die Deprotonierung erheblich begünstigt, wählten wir das Substrat **9b**, das aus **9a** [6] hergestellt wurde, als Ausgangssubstanz. In einer orientierenden Reaktion mit Iodmethan konnte **9b** bereits bei Raumtemperatur in **10a** übergeführt werden. Der Versuch, **10a** mit Trimethylsilylcyanid nucleophil zu substituieren, lieferte jedoch nicht das erwartete Nitril **10b**.



Die Umsetzung von **9b** mit **6** führte nicht nur bei 20 °C, sondern schon bei niedrigerer Reaktionstemperatur zu einem Gemisch aus **11** und **12**. Versuche, **11** rein zu isolieren, schlugen wegen der ausgeprägten Cyclisierungstendenz bei Reinigungsschritten fehl. Die Durchführung der Reaktion in der Siedehitze lieferte schließlich in einem Schritt das gewünschte Thiazolobenzoxazin **12**.

### Experimenteller Teil

Schmp.: *Kofler*-Heiztischmikroskop (Reichert), nicht korrigiert. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Bruker AC 80 (80 MHz), Varian EM 390 (90 MHz), CDCl<sub>3</sub>. Massenspektren (70 eV): Varian MAT-311. Elementaranalysen: Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien. Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 60 (0.063—0.200 mm, Merck). Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Merck).

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Thionierung der Benzoxazine **2a** und **9a**

Die Mischung von 10 mmol **2a** [7] bzw. **9a** [6] und 2.02 g (5 mmol) *Lawesson*-Reagens in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand durch SC (Fließmittel: Toluol/Ethylacetat, 6 + 4) gereinigt.

*2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-thion (2b)*

Aus 1.49 g **2a** werden 1.50 g (91%) **2b** erhalten, Schmp. (Ethanol) 121 °C (Lit. [5]: 120—121 °C).

*3,4-Dihydro-3-thioxo-2H-1,4-benzoxazin-2-carbonsäureethylester (9b)*

Aus 2.21 g **9a** werden 2.11 g (89%) **9b** erhalten, Schmp. (Ethanol) 107 °C.

$C_{11}H_{11}NO_3S$  (237.28). Ber. C 55.68 H 4.67 N 5.90.

Gef. C 55.40 H 4.62 N 5.82.

$^1H$ -NMR (80 MHz):  $\delta = 1.23$  (t,  $J = 8$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 4.21 (qu,  $J = 8$  Hz,  $OCH_2$ ), 5.46 (s, 1 H, OCH), 6.76—7.16 (m, 4 H, arom. H), 9.96 (s breit, 1 H, NH) ppm.

MS ( $m/e$ ): 237 ( $M^+$ , 75%), 205 ( $M^+ - S$ , 54%), 164 ( $M^+ - COOEt$ , 100%), 120 (99%).

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur elektrophilen Substitution der Thiolactame 2b und 9b*

Die Lösung von 10 mmol Thiolactam in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Argon zu einer Suspension von 80% Natriumhydrid in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Nach 15 min wird die angegebene Menge Elektrophil in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und, wie bei den einzelnen Substanzen angeführt, aufgearbeitet.

*2-(2H-1,4-Benzoxazin-3-ylthio)-1-phenyl-1-ethanon (4a)*

Die Mischung von 1.65 g **2b**, 600 mg (bzw. 300 mg) Natriumhydrid und 1.99 g (10 mmol) **3a** wird bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach dem Umkristallisieren werden 1.22 g (43%) **4a** erhalten, Schmp. (absolutes Ethanol) 84 °C,  $R_f = 0.57$  (Toluol/Ethylacetat, 6 + 4).

$C_{16}H_{13}NO_2S$  (283.35). Ber. C 67.82 H 4.62 N 4.94.

Gef. C 67.77 H 4.63 N 4.97.

$^1H$ -NMR (80 MHz):  $\delta = 4.53$  (s, 2 H,  $CH_2$ ), 4.61 (s, 2 H,  $CH_2$ ), 6.72—7.17 (m, 4 H, arom. H), 7.43—7.67 (m, 3 H, arom. H), 7.97—8.17 (m, 2 H, arom. H) ppm.

MS ( $m/e$ ): 283 ( $M^+$ , 34%), 202 (67%), 164 ( $M^+ - C_6H_5 - CO - CH_2$ , 18%), 105 ( $[C_6H_5 - CO]^+$ , 92%), 77 ( $[C_6H_5]^+$ , 100%).

*2-(2H-1,4-Benzoxazin-3-ylthio)-1-(4-bromphenyl)-1-ethanon (4b)*

Wie bei **4a** beschrieben, wird mit 2.78 g (10 mmol) **3b** umgesetzt und gereinigt. Es werden 2.45 g (68%) **4b** erhalten, Schmp. (absolutes Ethanol) 128 °C,  $R_f = 0.61$  (Toluol/Ethylacetat, 6 + 4).

$C_{16}H_{12}BrNO_2S$  (362.25). Ber. C 53.05 H 3.34 N 3.87.

Gef. C 52.76 H 3.37 N 3.76.

$^1H$ -NMR (90 MHz):  $\delta = 4.57$  (s, 2 H,  $CH_2$ ), 4.64 (s, 2 H,  $CH_2$ ), 6.77—7.23 (m, 4 H, arom. H), 7.66 und 7.97 (AB-System,  $J = 7.5$  Hz, 4 H, arom. H) ppm.

MS ( $m/e$ ): 363, 361 ( $M^+$ , 100%, 97%), 185, 183 ( $[Br - C_6H_4 - CO]^+$ , 84%, 88%), 164 ( $M^+ - Br - C_6H_4 - CO - CH_2$ , 85%).

*(2H-1,4-Benzoxazin-3-ylthio)essigsäureethylester (7)*

Wie bei **4a** beschrieben, wird mit 1.67 g (10 mmol) **6** umgesetzt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Nach dem Umkristallisieren werden 1.96 g (78%) **7** erhalten, Schmp. (Ethanol) 45 °C,  $R_f = 0.57$  (Toluol/Ethylacetat, 6 + 4).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$  (251.30). Ber. C 57.35 H 5.21 N 5.57.  
Gef. C 57.15 H 5.13 N 5.41.

$^1\text{H-NMR}$  (90 MHz):  $\delta = 1.30$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.96 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2$ ), 4.17 (qu,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.53 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.73—7.18 (m, 4 H, aromat. H) ppm.

MS ( $m/e$ ): 251 ( $M^+$ , 100%), 164 ( $M^+ - \text{CH}_2\text{COOEt}$ , 59%).

*3-Methylthio-2H-1,4-benzoxazin-2-carbonsäureethylester (10a)*

Die Mischung von 2.37 g **9b**, 300 mg Natriumhydrid und 2.84 g (20 mmol) Iodmethan wird bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach dem Abrotieren des Tetrahydrofurans wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Anschließende Kugelrohrdestillation bei 145 °C/0.1 Torr liefert 2.26 g (90%) **10a** als farbloses Öl,  $R_f = 0.58$  (Toluol/Ethylacetat, 6 + 4).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$  (251.30). Ber. C 57.35 H 5.21 N 5.57.  
Gef. C 57.22 H 5.27 N 5.41.

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz):  $\delta = 1.22$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.57 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ), 4.19 (qu,  $J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.08 (s, 1 H, OCH), 6.92—7.25 (m, 4 H, aromat. H) ppm.

MS ( $m/e$ ): 251 ( $M^+$ , 41%), 178 ( $M^+ - \text{COOEt}$ , 100%).

*1,2-Dihydro-1-oxothiazolo[2,3-c][1,4]benzoxazin-4-carbonsäureethylester (12)*

Die Mischung aus 2.37 g **9b**, 600 mg Natriumhydrid und 1.67 g (10 mmol) **6** wird in der Siedehitze umgesetzt. Der Rückstand wird mit Ethanol in der Hitze extrahiert und das nach dem Abdestillieren des Ethanols erhaltene Rohprodukt durch SC (Fließmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat, 7 + 3) vorgereinigt. Nach dem Umkristallisieren werden 1.47 g (53%) **12** in Form hellroter Kristalle erhalten, Schmp. (Ethanol) 94 °C,  $R_f = 0.34$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 7 + 3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$  (277.30). Ber. C 56.31 H 4.00 N 5.05.  
Gef. C 56.05 H 4.17 N 4.78.

$^1\text{H-NMR}$  (80 MHz):  $\delta = 1.37$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.87 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2$ ), 4.33 (qu,  $J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.80—7.20 (m, 4 H, aromat. H) ppm.

MS ( $m/e$ ): 277 ( $M^+$ , 100%), 204 ( $M^+ - \text{COOEt}$ , 22%).

**Literatur**

- [1] 16. Mitt: Bartsch H, Erker T, Schwarz O (1988) Liebigs Ann Chem 491
- [2] Bartsch H, Schwarz O, Neubauer G (1986) Heterocycles 24: 3483
- [3] Bartsch H, Neubauer G, Sadler A (1985) Sci Pharm 53: 111
- [4] Kiprianov AI, Khilya VP (1966) Zh Organ Khim 2: 1478; Chem Abstr (1967) 66: 66721e

- [5] *Mazharuddin M, Thyagarajan G* (1969) *Tetrahedron* 25: 517
- [6] *Techer H, Pesson M, Dursin M* (1969) *C R Acad Sci Ser C* 269: 154; *Chem Abstr* (1969) 71: 101791e
- [7] *Shridar DR, Jogibhukta M, Krishnan VSH* (1982) *Org Prep Proced Int* 14: 195