

Untersuchungen zur Synthese neuer tricyclischer Heterocyclen aus 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-3-oximen.

7. Mitteilung über Studien zur Chemie von O,N- und S,N-haltigen Heterocyclen [1]

Herbert Bartsch*, Thomas Erker und Gustav Neubauer

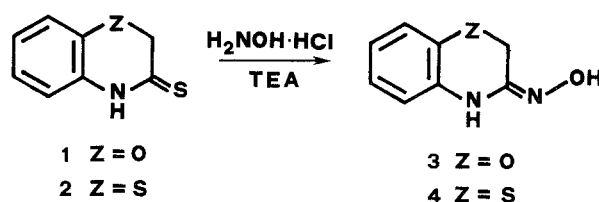
Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

Studies on the Synthesis of New Tricyclic Heterocycles from 1,4-Benzoxazin- and 1,4-Benzothiazin-3-oximes. Studies on the Chemistry of O,N- and S,N-Containing Heterocycles, VII

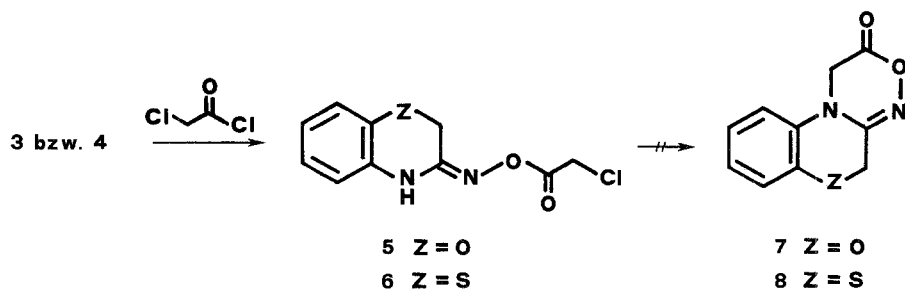
Summary. The behaviour of amidoximes **3** and **4** under cyclization conditions is reported: Reaction with carbonyldiimidazole yields oxadiazolobenzoxazine **11** and oxadiazolobenzothiazine **12**, respectively.

Keywords. Carbonyldiimidazole; [1,2,4]Oxadiazolo[3,4-c][1,4]benzoxazine; [1,2,4]Oxadiazolo[3,4-c][1,4]benzothiazine.

Das Interesse an der Darstellung tricyclischer O,N- und S,N-haltiger Heterocyclen [2–5] führte uns zum Studium des Cyclisierungsverhaltens der Amidoxime **3** [6] und **4**, welche aus den Thiolactamen **1** [7] und **2** [8] leicht zugänglich sind.

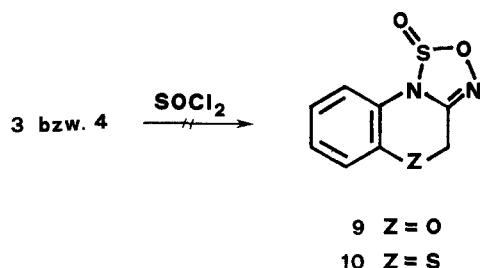


Die Umsetzung von **3** bzw. **4** mit Chloressigsäurechlorid lieferte Produkte, denen auf Grund der Carbonyl-Valenzschwingungen bei 1755 cm^{-1} die Strukturen von

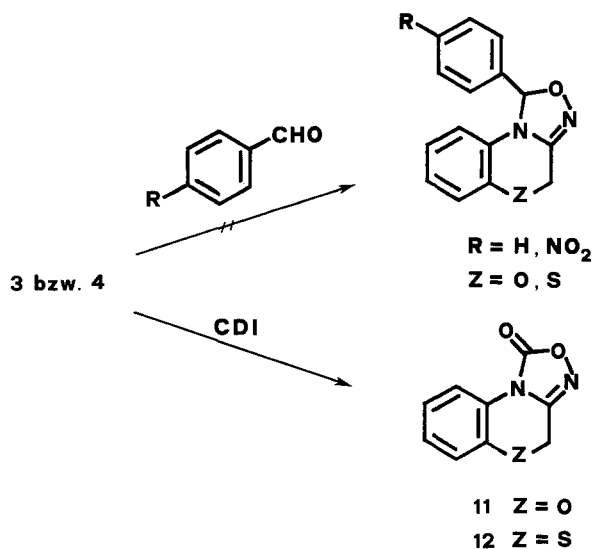


O-acylierten Verbindungen (**5** und **6**) zugeordnet werden konnten. Versuche, die Cyclisierungsprodukte **7** bzw. **8** zu erhalten, schlugen jedoch fehl.

Reaktion von **3** bzw. **4** mit Thionylchlorid sollte die Oxathiadiazolo-Derivate **9** und **10** liefern. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktionsansätze zeigte einheitliche Umsetzung, eine Isolierung der erwarteten Produkte scheiterte jedoch an deren Instabilität.



Die Darstellung Oxadiazolo-annelierter Benzoxazine und Benzothiazine wurde auf zwei Wegen versucht. Während die Amidoxime **3** und **4** mit Benzaldehyd bzw. 4-Nitrobenzaldehyd nicht reagierten, erfolgte mit Carbonyldiimidazol (*CDI*) glatte Umsetzung zu Verbindungen, denen auf Grund der spektroskopischen Daten die Strukturen der Tricyclen **11** und **12** zugeordnet werden konnten.



Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert), nicht korrigiert. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker AC 80 (80 MHz), CDCl_3 . Massenspektren (70 eV): Varian MAT-311. IR-Spektren: Jasco IRA, KBr. Elementaranalysen: Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien. Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Amidoxime **3** und **4**

Die Mischung von 10 mmol **1** [7] bzw. **2** [8], 1.39 g (20 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 2.02 g (20 mmol) Triethylamin in 20 ml absolutem Ethanol wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach

dem Abdestillieren des Alkohols im Vak. wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird umkristallisiert.

2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-oxim (3)

Aus 1.65 g **1** werden 1.18 g (72%) **3** erhalten, Schmp. (Wasser) 146 °C (Lit. [6]: 145–146 °C).

2H-1,4-Benzothiazin-3(4H)-oxim (4)

Aus 1.81 g **2** werden 1.23 g (68%) **4** erhalten, Schmp. (Ethanol) 155–156 °C.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ (180.23). Ber. C 53.31 H 4.47 N 15.55.
Gef. C 53.00 H 4.47 N 15.50.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3.42$ (s, 2H, SCH_2), 6.66–7.33 (m, 4H, arom. H), 7.77 und 9.40 (s-breit, je 1H, OH bzw. NH) ppm.

MS (m/e): 180 (M^+ , 100%), 135 (75%).

IR: 1650 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=N}}$).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von 3 und 4 mit Chloressigsäurechlorid

Zur einer Lösung von 10 mmol Oxim in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 1.13 g (10 mmol) Chloressigsäurechlorid in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wird aus absolutem Ethanol umkristallisiert.

O-Chloracetyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-oxim (5)

Aus 1.64 g **3** werden 1.54 g (64%) **5** erhalten, Schmp. 166 °C.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$ (240.65). Ber. C 49.91 H 3.77 N 11.64.
Gef. C 49.45 H 3.78 N 11.34.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.27$ (s, 2H, OCH_2), 4.63 (s, 2H, ClCH_2), 6.75–7.03 (m, 4H, arom. H), 7.34 (s-breit, 1H, NH) ppm.

MS (m/e): 242, 240 (M^+ , 8%, 26%), 119 (100%).

IR: 1755 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$), 1640 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=N}}$).

O-Chloracetyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-oxim (6)

Aus 1.80 g **4** werden 1.49 g (58%) **6** gewonnen, Schmp. 163 °C.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (256.70). Ber. C 46.79 H 3.53 N 10.91.
Gef. C 46.57 H 3.63 N 10.86.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3.63$ (s, 2H, SCH_2), 4.56 (s, 2H, ClCH_2), 6.87–7.12 (m, 4H, arom. H), 7.35 (s-breit, 1H, NH) ppm.

MS (m/e): 258, 256 (M^+ , 8%, 22%), 135 (100%).

IR: 1755 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$), 1635 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=N}}$).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von 3 und 4 mit Carbonyldiimidazol (CDI)

Die Mischung von 10 mmol Oxim und 1.78 g (11 mmol) CDI in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wird in Di-

chlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

1H,4H-[1,2,4]Oxadiazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin-1-on (11)

Aus 1.64 g **3** werden 0.89 g (47%) **11** erhalten, Schmp. 147 °C.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (190.16). Ber. C 56.85 H 3.18 N 14.73.
Gef. C 56.67 H 3.47 N 14.66.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.44$ (s, 2 H, OCH_2), 6.78–7.05 (m, 3 H, arom. H), 7.68–7.83 (m, 1 H, H-9) ppm.

MS (*m/e*): 190 (M^+ , 100%), 146 ($M^+ - \text{CO}_2$, 51%), 119 (65%).

IR: 1770 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1620 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=N}}$).

1H,4H-[1,2,4]Oxadiazolo[3,4-c][1,4]benzothiazin-1-on (12)

Aus 1.80 g **4** werden 0.89 g (43%) **12** erhalten, Schmp. 149–150 °C.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (206.22). Ber. C 52.42 H 2.93 N 13.58.
Gef. C 52.26 H 3.01 N 13.34.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3.80$ (s, 2 H, SCH_2), 7.15–7.67 (m, 3 H, arom. H), 8.07–8.33 (m, 1 H, H-9) ppm.

MS (*m/e*): 206 (M^+ , 54%), 162 ($M^+ - \text{CO}_2$, 37%), 135 (100%).

IR: 1770 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1620 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=N}}$).

Literatur

- [1] 6. Mitt.: Bartsch H., Erker T. (1988) Liebigs Ann. Chem. **1988**: 795
- [2] Bartsch H., Erker T. (1987) Sci. Pharm. **55**: 135
- [3] Bartsch H., Erker T. (1988) J. Heterocyclic Chem. **25**: 1151
- [4] Bartsch H., Erker T. (1988) J. Heterocyclic Chem. **25**: 1399
- [5] Bartsch H., Erker T. (1988) Heterocycles **27**: 1461
- [6] Predvoditeleva G. S., Shchukina M. N. (1967) Zh. Org. Khim. **3**: 584; Chem. Abstr. (1967) **67**: 11466r
- [7] Mazharuddin M., Thyagarajan G. (1969) Tetrahedron **25**: 517
- [8] Grandolini G., Rossi C., Tiralti M. C., Orzalesi G., De Regis M. (1985) Farmaco Ed. Sci. **40**: 221

Eingegangen 16. Juni 1988. Angenommen 30. Juni 1988

Verleger: Springer-Verlag KG, Mülkerbastei 5, A-1010 Wien. — Herausgeber: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, A-1010 Wien, und Gesellschaft Österreichischer Chemiker, Eschenbachgasse 9, A-1010 Wien. — Redaktion: Währinger Straße 38, A-1090 Wien. — Hersteller: Adolf Holzhausens Nachfolger, Kandlgasse 19-21, A-1070 Wien. — Verlagsort: Wien. — Herstellungsort: Wien. — Printed in Austria.

Offenlegung gem. § 25 Abs. 1 bis 3 Mediengesetz: Unternehmensgegenstand: Verlag von wissenschaftlichen Büchern und Zeitschriften.

An der Springer-Verlag GmbH & Co. KG ist beteiligt: Dr. Konrad F. Springer, Mülkerbastei 5, A-1010 Wien, als Kommanditist zu 52,38%. Geschäftsführer: Dr. Konrad F. Springer, Prof. Dr. Dietrich Götze, Ing. Wolfram F. Joos, Dipl.-Kfm. Claus Michaelitz und Rudolf Siegle, alle Mülkerbastei 5, A-1010 Wien.