

Neue Möglichkeiten der Synthese von N-arylsubstituierten

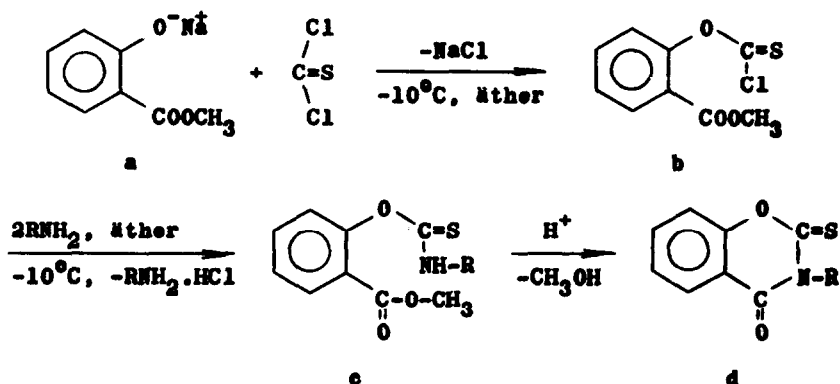
2-Thiexo-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazine

J. Bernát und P. Kristián

Lehrstuhl für Organische Chemie der P.J.Šafarik Universität Košice, ČSSR

(Received in Germany 18 February 1971; received in UK for publication 22 March 1971)

Zur Zeit sind keine Methoden über die Darstellung von N-arylsubstituierten 2-Thiexo-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazinen bekannt, obwohl man über die biologische Wirksamkeit anderen Derivate der Benzoxazine in der Literatur mehrere Hinweise finden kann¹⁻³. G. Wagner und P. Richter⁴ berichten über die alkalische Spaltung des N-Phenylderivates, ohne seine Synthese zu beschreiben. Wir haben deshalb eine neue allgemeine Methode für die Darstellung dieser Verbindungen ausgearbeitet. Als Ausgangsmaterial unserer Methode diente das Natriumsalz des Salicylsäuremethylesters /a/, das man mit einer ätherischen Lösung von Thiofosgen versetzt und aus dem entstehenden Thiocyclchlorid /b/ mit aromatischen Amin auf N-arylsubstituierten Monethionurethan /c/ überführt. Danach wird die entstandene Verbindung /c/ in Medium der durch trockenen Chlorwasserstoff gesättigter Eisessigsäure zum Endprodukt /d/ cyclisiert.



Tabelle

Eigenschaften der N-arylsubstituierten 2-Thio-4-oxo-3,4-dihydro-
-2H-1,3-benzoxazine

R-	Bruttoformel /Mol.Gew./	Schmp. °C	Ausb. %	Ber. Gef.		λ_{\max}^+	λ_{\max}^+	
				N	S	log ϵ	log ϵ	
c Monothiourethane	Phenyl-	$C_{15}H_{13}NO_3S$ /287,3/	112-114	75	4,87 5,02	11,16 10,99	282 4,30	-
	4-Brom-phenyl-	$C_{15}H_{12}BrNO_3S$ /366,2/	145-147	78	3,82 3,73	8,76 8,53	288 4,33	-
	4-Dimethyl-aminophenyl-	$C_{17}H_{18}N_2O_3S$ /330,4/	110-111	65	8,48 8,38	9,71 9,58	300 4,25	-
	4-Nitro-phenyl-	$C_{15}H_{12}N_2O_5S$ /332,3/	138-139	43	8,43 8,39	9,65 9,76	329 4,13	-
	2-Naphtyl-	$C_{19}H_{15}NO_3S$ /337,4/	106-108	64	4,15 4,23	9,50 9,53	274 4,48	302 4,30
d Benzoxazine	Phenyl-	$C_{14}H_9NO_2S$ /255,3/	218-219	65	5,49 5,52	12,56 12,60	276 4,35	300 3,75
	4-Brom-phenyl-	$C_{14}H_8BrNO_2S$ /334,2/	263-264	65	4,19 4,03	9,59 9,61	275 4,01	300 3,93
	4-Dimethyl-aminophenyl-	$C_{16}H_{14}N_2O_2S$ /298,3/	283-284	63	9,39 9,48	10,75 10,67	267 4,60	300 4,01
	4-Nitro-phenyl-	$C_{14}H_8N_2O_4S$ /300,3/	279-280	70	9,37 9,44	10,68 10,76	274 4,40	303 4,01
	2-Naphtyl-	$C_{18}H_{11}NO_2S$ /305,3/	254-255	68	4,59 4,45	10,50 10,41	275 4,48	304 3,88

⁺Konzentration 3 bis $5 \cdot 10^{-5}$ M in Dioxan

Die Reaktion des Natriumsalzes /a/ mit Thiofosgen verläuft bezüglich der hohen Reaktivität von Thioacylchlorid /b/ nur unter starken Kühlen und ständigen Überschuss von Thiofosgen. Im Gegenteil, wäre im Reaktionsgemisch das Natriumsalz /a/ im Überschuss, würde der entstehende Thioacylchlorid /b/ zu Bis/2-Carbomethoxyphenylester/ der Thiokohlensäure versetzt. Im Falle, wo bei

der Reaktion von Thioacylchlorid /b/ mit ätherischen Amin-Lösung ein Amin-überschuss vorhanden ist, folgt eine zur disubstituierten Thioharnstoff führende Amonolyse des primär entstehenden Monothiourethans.

Die Cyclisation der Monothiourethanen /c/ verläuft in erwähntem Medium bei Raumtemperatur einige Tage lang, wobei das cyclisierte Endprodukt sich aus dem Reaktionsgemisch teilweise ausscheidet. Die erwähnte Reaktion unserer Meinung nach verläuft nach dem Mechanismus $A_{Ac}2$.

Die Methode ist für N-alkylsubstituierte Derivate nicht geeignet, da es infolge der höheren Basizität des N-Alkylstickstoffs der Monothiourethanen im Reaktionsgemisch leichter zu seiner Protonisierung im Vergleich mit dem Sauerstoffatom der Carbonylgruppe kommt. Weder noch die Verwendung einer starken Base /z.B. Kalium-tert.-butylat, Phenyldiazomethan/, bei der wir die Abspaltung des Wasserstoffatoms aus Stickstoff erwarteten und die infolge dem eine erhöhte Nukleophilität des entstehenden N-Anions verursachen sollte, gab einen Erfolg. Bei der Cyclisation ist nämlich der Elektronendefizit auf dem Carbonyl-Kohlenstoff und nicht die Nukleophilität des angreifendes Atoms entscheidend, da diese durch eine amido-imido Tautomerie mehr oder weniger kompensiert werden kann.

LITERATUR

1. R. H. Rigterink, Amer. Pat. 2806031 /1957/, C.A. 52, 8210 /1958/.
2. G. Ohnacker, H. Scheffler, Amer. Pat. 2943087 /1960/, C.A. 54, 24818 /1960/.
3. R. Kadatz, Arzneimittel-Forsch. 7, 651 /1953/.
4. G. Wagner, P. Richter, Pharmaz. 24, /3/ 135 /1969/.