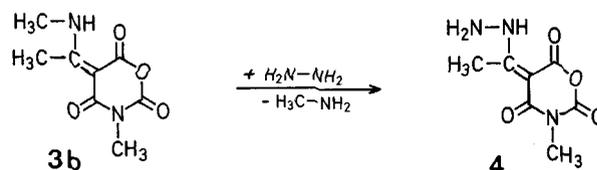


Die Bildung der Tetrahydro-1,3-oxazine **3** aus **1** und **2** lässt sich ¹H-N.M.R.- und I.R.-spektrometrisch belegen. Das Verschwinden des am β-C-Atom des Enamin-Systems gebundenen Protons sowie des Alkyl-Restes der Ester-Gruppe beweisen eindeutig die neuartige C,O-Cycloacylierung von **1**. Zudem konnte das aus der Ester-Gruppe entstehende Alkylchlorid präparativ isoliert und spektroskopisch identifiziert werden.

Für R¹=H in **3** beobachtet man in den ¹H-N.M.R.-Spektren für das betreffende Alkyl-Signal in den meisten Fällen nur eine schwache NH—CH-Kopplung (Beweis durch H/D-Austausch). Nur im Fall R²=—CH₂—C₆H₅ (**3d**) ist J_{CH—NH}=5.6 Hz gut messbar (δ=4.72 ppm in CDCl₃). In den I.R.-Spektren von **3** treten regelmäßig drei starke Carbonyl-Absorptionen um 1630–1650, 1700–1720 und 1750–1765 cm⁻¹ auf.

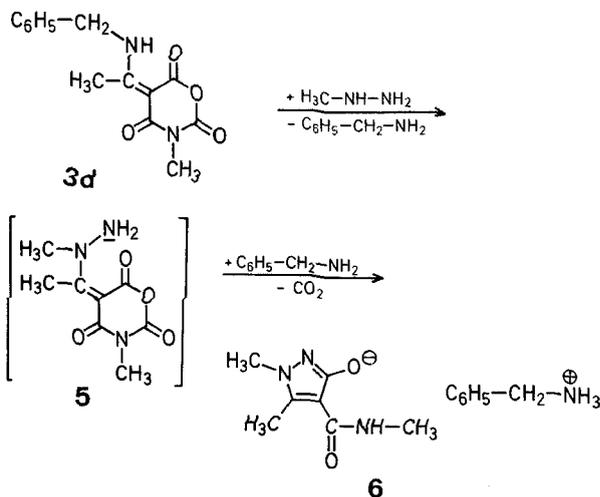
Wir nehmen einen Reaktionsmechanismus an, bei dem die β-Enaminoester **1** zunächst durch **2** C-aminocarbonyliert werden. Der elektrophile Sekundärangriff erfolgt anschließend an der Ester-Gruppe. Unter Abspaltung von Alkylhalogenid werden dann die push-pull-stabilisierten Tetrahydro-1,3-oxazin-enamine **3** gebildet.

Obwohl die Tetrahydro-1,3-oxazine **3** formal eine Anhydrid-Gruppierung enthalten, erfolgt der Angriff durch Nucleophile am 1-ständigen C-Atom der Seitenkette. So erhält man bei der Umsetzung von **3b** mit Hydrazinhydrat unter Austausch der Methylamino- gegen die Hydrazino-Gruppe die Verbindung **4**.



Mit Benzylamin erfolgt bei höherer Temperatur eine Spaltung von **3b**. Als Reaktionsprodukt wurde N,N'-Dibenzylacetamidin-hydrochlorid⁴ isoliert.

Bei der Umsetzung von **3d** mit Methylhydrazin konnte das zu **4** analoge Substitutionsprodukt **5** nicht gefaßt werden; es entstand, wahrscheinlich nach dem folgenden Mechanis-



Cycloacylierung von β-Enaminoestern mit N-Methyliminodicarbonylchlorid¹

Klaus GROHE, Helmut HEITZER

Zentrale Forschung, Wissenschaftliches Hauptlaboratorium und Ingenieurabteilung für Angewandte Physik der Bayer AG, D-5090 Leverkusen

Über die zu 2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-carbonsäureestern führende C,N-Cycloacylierung von tautomeriefähigen β-Aminocrotonsäureestern mit Chlorocarbonylsulfenylchlorid [(Chlorothio)-carbonylchlorid] haben wir berichtet². Verwendet man als Cycloacylierungsmittel N-Trichloromethyl-dichloromethanimin („Trichloromethyl-isocyanid-dichlorid“), so werden nach dem gleichen Reaktionsprinzip 2,4-Dichloropyrimidin-5-carbonsäure-ester³ erhalten.

Wir haben nun gefunden, daß bei der Umsetzung von primären und sekundären β-Aminocrotonsäure-estern (**1**) mit Bis[chlorocarbonyl]-methylamin (N-Methyliminodicarbonylchlorid, **2**) die Ester-Gruppe angegriffen wird, wobei unter C,O-Cycloacylierung neuartige 5-(1-Aminoäthyliden)-2,4,6-trioxotetrahydro-1,3-oxazine (**3**) in guten Ausbeuten (60 bis 80%) entstehen.

Die Umsetzung von **1** mit **2** wird normalerweise bei 80–100° in Dioxan vorgenommen. Auch in Gegenwart einer Base wie z.B. Pyridin oder Triäthylamin wird stets nur das C,O-Cycloacylierungsprodukt **3** erhalten. Die Reaktion kann auf tertiäre β-Enaminoester (vgl. **3h–j**) ausgedehnt werden.

Tabelle. 5-(1-Aminoäthyliden)-2,4,6-trioxotetrahydro-1,3-oxazine (**3**) durch Cycloacylierung von β -Aminocrotonsäure-estern (**1**) mit *N*-Methyliminodicarbonylchlorid (**2**)

3	R ¹	R ²	R ³ in 1	Ausbeute ^a [%]	F	Bruttoformel ^b
a	H	H	C ₂ H ₅	60	210–211° (Eisessig)	C ₇ H ₈ N ₂ O ₄ (184.2)
b	H	CH ₃	CH ₃	76	139–140° (Äthanol)	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄ (210.2)
c^c	H	–CH ₂ – 	C ₂ H ₅	80	230–231° (Zers.) (Eisessig/Äthanol)	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₄ ·HCl (311.7)
d	H	–CH ₂ – 	<i>n</i> -C ₃ H ₇	70	129–130° (Äthanol)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ (274.3)
e	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	88	172–173° (Butanol)	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₄ (266.3)
f	H		C ₂ H ₅	65	167–168° (Toluol)	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄ (260.3)
g	H		C ₂ H ₅	62	150–151° (Acetonitril)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₅ (290.3)
h	CH ₃	CH ₃	CH ₃	66	175–176° (Äthanol)	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ (212.2)
i	–(CH ₂) ₄ –		C ₂ H ₅	72	149–151° (Äthanol)	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ (238.2)
j	–(CH ₂) ₅ –		C ₂ H ₅	68	148–149° (Butanol)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ (252.3)

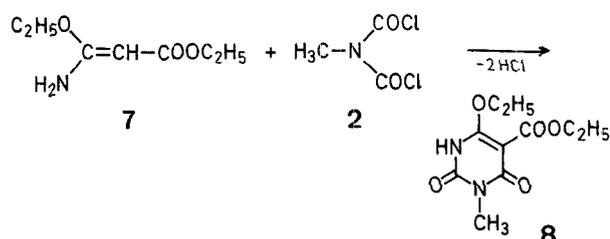
^a Die Ausbeuten beziehen sich auf umkristallisiertes Produkt.

^b Die gefundenen Analysenwerte (C, H, N) stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein.

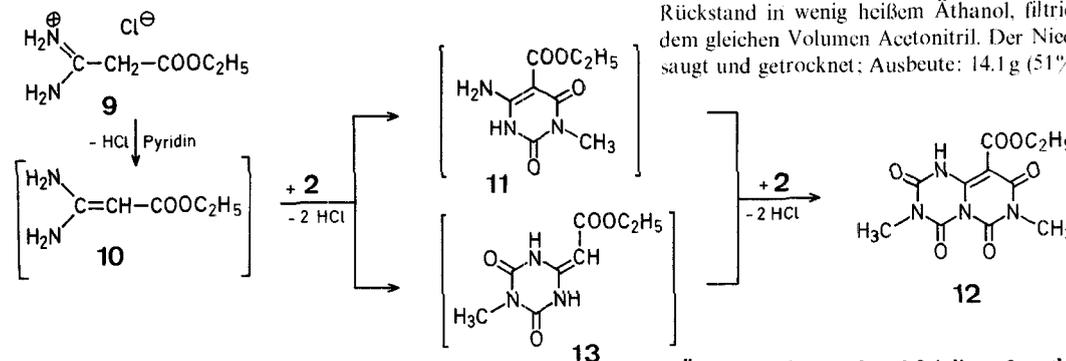
^c Verbindung **3e** wurde als Hydrochlorid isoliert.

mus, das Benzylamin-Salz des 1,5-Dimethyl-3-hydroxy-4-methylaminocarbonylpyrazols (**6**).

Der mit **1** strukturverwandte β -Amino- β -äthoxyacrylsäure-ester **7** sowie sein Hydrochlorid reagieren mit **2** dagegen normal, d. h. unter *C,N*-Cycloacylierung zu 6-Äthoxy-5-äthoxycarbonyl-2,4-dioxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**8**).



Analog wird der aus dem Hydrochlorid des Äthoxycarbonylacetamidins (**9**) mit Pyridin *in situ* freigesetzte β,β -Diaminoacrylsäureester **10** durch **2** vermutlich primär *C,N*-cycloacyliert. Die Reaktion bleibt aber nicht auf der Stufe des Monocycloacylierungsproduktes **11** stehen; vielmehr wird durch Zweit-Cycloacylierung der Amino-Gruppierung von **11** der 1,3,4,6,7,8-Hexahydropyrimido-2*H*-[3,4-*a*][1,3,5]triazin-9-carbonsäureester **12** gebildet.



Nicht auszuschließen ist allerdings, daß zunächst die Cycloacylierung der Amino-Gruppierung von **10** durch **2** zu **13** erfolgt und anschließend unter *C,N*-Cycloacylierung der zu **12** führende zweite Ring an **13** angegliedert wird.

Die beiden letztgenannten Beispiele zeigen, daß beim Ersatz der β -ständigen Methyl-Gruppe des β -Aminocrotonesters durch eine Gruppe mit $-I$ und $+M$ -Effekt, wie z. B. eine Amino- oder Äthoxy-Gruppe, die normale *C,N*-Cycloacylierungsreaktion wieder zum Zuge kommt.

Herstellung von 5-(1-Aminoäthyliden)-2,4,6-trioxotetrahydro-1,3-oxazin (**3a–j**); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung eines β -Aminocrotonsäureesters (**1a–j**; 0,5 mol) in absolutem Dioxan (150 ml) wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit *N*-Methyliminodicarbonylchlorid⁵ (**2**; 0,5 mol) versetzt. Man erhitzt bis zur Beendigung der Gas-Entwicklung zum Rückfluß, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand um (Tabelle).

5-(1-Hydrazinoäthyliden)-3-methyl-2,4,6-trioxotetrahydro-1,3-oxazin (**4**):

Eine Lösung von **3b** (39,6 g, 0,2 mol) und Hydrazin-hydrat (10 g, 0,2 mol) in Äthanol (120 ml) wird 5 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Wasser (60 ml) gelöst, die Lösung filtriert und tropfenweise mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Verbindung **4** fällt als farblos Niederschlag aus und wird über Calciumchlorid getrocknet; Ausbeute an Rohprodukt: 18 g (36%); aus Äthanol farblose Kristalle, F: 171–172°.

Benzylamin-Salz des 1,5-Dimethyl-3-hydroxy-4-methylaminopyrazols (**6**):

Die Suspension von **3d** (27,4 g, 0,1 mol) in Äthanol (80 ml) wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit Methylhydrazin (9,2 g, 0,2 mol) versetzt, wobei **3d** allmählich in Lösung geht. Man erhitzt 3 h zum Sieden, zieht dann den Alkohol ab, löst den Rückstand in wenig heißem Äthanol, filtriert und versetzt mit dem gleichen Volumen Acetonitril. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet; Ausbeute: 14,1 g (51%); F: 182–183°.

6-Äthoxy-5-äthoxycarbonyl-2,4-dioxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (4-Äthoxy-1-methyluracil-5-carbonsäure-äthylester, **8**): Eine Suspension von β -Amino- β -äthoxyacrylsäure-äthylester hydrochlorid (Äthyl-äthoxycarbonylacetimidat-hydrochlorid **7**; 39,1 g, 0,2 mol) in Dioxan (120 ml) versetzt man unter Rühren

zunächst mit Pyridin (47.6 g, 0.6 mol) und dann mit *N*-Methyliminodicarbonylchlorid (**2**; 31.2 g, 0.2 mol). Anschließend wird 30 min zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 11 g (23%); farblose Kristalle, F: 165–166°.

9-Äthoxycarbonyl-3,7-dimethyl-2,4,6,8-tetraoxo-1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-pyrimido[3,4-*a*][1,3,5]triazin (12**):**

Äthoxycarbonylacetamidin-hydrochlorid (**9**; 33.2 g, 0.2 mol) und Pyridin (79 g, 1 mol) werden in Dioxan (150 ml) gelöst. Unter Rühren läßt man bei 60–70° *N*-Methyliminodicarbonylchlorid (**2**; 62.4 g, 0.4 mol) zutropfen, wobei man gelegentlich mit Eis kühlt. Anschließend wird 1 h zum Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Eiswasser suspendiert, abgesaugt und aus 75%igem Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 36 g (61%); F: 219–220°.

Diese Arbeit ist Herrn Prof. Dr. S. Petersen zum 65. Geburtstag gewidmet.

Eingang: 29. Juli 1975

- ¹ Cycloacylierung von Enaminen, V; IV. Mitteilung: K. Grohe, *Synthesis* **1975**, voranstehend.
- ² K. Grohe, H. Heitzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1018.
- ³ K. Grohe, H. Heitzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1025.
- ⁴ E. C. Taylor, W. A. Ehrhart, *J. Org. Chem.* **28**, 1108 (1963).
- ⁵ G. Zumach, E. Kühle, *Synthesis* **1970**, 542.