

Cyclisierende Carbonylierung von Glykolyhydroximsäure-estern zu 3-Alkoxy-4H-1,5,2-dioxazin-6-onen

Gabriele Schwarz^{a)} und Detlef Geffken^{b*)}

^{a)} Institut für Pharmazeutische Chemie der Techn. Universität Braunschweig, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

^{b)} Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn

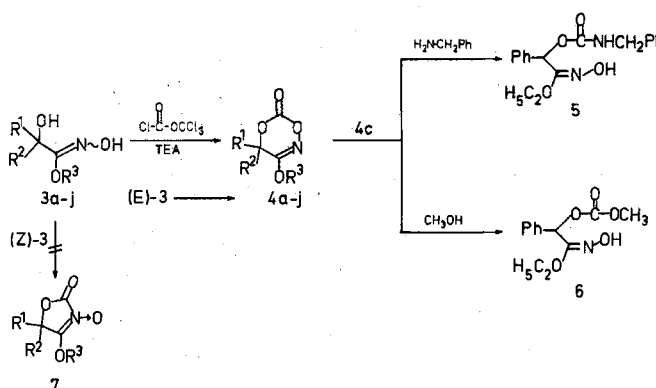
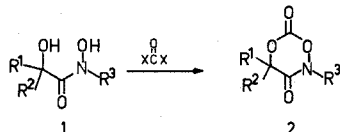
Eingegangen am 29. Mai 1987

(E)-2-Hydroxycarbohydroximsäure-ester **3** reagieren mit Chlorameisensäuretrichlormethylester zu 3-Alkoxy-4H-1,5,2-dioxazin-6-onen **4**. Aus der Benzylaminolyse von **4c** geht das Carbamat **5** hervor; die Methanololyse von **4c** erbringt das Carbonat **6**.

Cyclic Carbonylation of Glycolhydroxamic Esters to 3-Alkoxy-4H-1,5,2-dioxazine-6-ones

Reactions of the (E)-2-hydroxy carbohydroxamic esters **3** with trichloromethyl chloroformate produce the 3-alkoxy-4H-1,5,2-dioxazine-6-ones **4**. Treatment of **4c** with benzylamine gives compound **5**, and methanolysis of **4c** affords the carbonate **6**.

Perhydro-1,5,2-dioxazin-3,6-dione **2** sind hochreaktive Verbindungen, die interessante Ringumwandlungen unter Verlust oder Erhalt der Hydroxamsäureteilstruktur eingehen¹⁻³. Noch unerforscht waren bislang die zu **2** isomeren 3-Alkoxy-4H-1,5,2-dioxazin-6-one **4**, über deren Synthese und Eigenschaften nachfolgend berichtet wird.



Als aussichtsreicher Syntheseweg zu **4** erschien uns die cyclisierende Carbonylierung von 2-Hydroxycarbohydroximsäure-estern **3**, deren Herstellung in der voranstehenden Mitt. abgehandelt wird. Molekülmodelle von **3** lehren, daß eine Ringschlußreaktion unter Beteiligung beider Hydroxylfunktionen nur von den (E)-Formen eingegangen werden kann. Für die (Z)-Isomere käme theoretisch – in Analogie zu Cyclisierungen von Amino-oximen⁴ – eine Heterocyclisierung zum Typ **7** in Betracht. Ließ man die (E)-konfigurierten **3a-d, i-j** in einem Benzol/Ether-Gemisch bei Anwesenheit von Triethylamin mit Diphosgen reagieren, so resultierten erwartungsgemäß die 1,5,2-Dioxazine **4** in guten Ausbeuten von 66–84 %. Brachte man hingegen die bei der Herstellung von **3** zunächst anfallenden Isomerengemische zur Reaktion, so entstanden die angestrebten Heterocyclen in deutlich geringerer Menge; Verbindungen des Typs **7** ließen sich nicht nachweisen. Aus diesem Befund folgt einerseits, daß die (Z)-Formen von **3** unter den Reaktionsbedingungen nicht isomerisieren⁵ und damit keinen Beitrag zur Bildung von **4** leisten; andererseits bestätigen diese Ergebnisse die für **3** auf spektroskopischem Wege getroffene Konfigurationszuordnung (s. voranstehende Mitt.). Kontrollexperimente mit rein dargestellten (Z)-**3i, j** ergaben im übrigen weder eine Heterocyclisierung zu **4** noch zu **7**.

3, 4	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	C ₂ H ₅
b	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅
c	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅
d	C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅
e	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
f	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅
g	– (CH ₂) ₅ –	–	C ₂ H ₅
h	– (CH ₂) ₅ –	–	CH ₂ C ₆ H ₅
i	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
j	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅

Eigenschaften und spektroskopische Daten der hergestellten Heterocyclen **4**

Mit Nucleophilen reagiert das heterocyclische System **4** unter Ringöffnung. So resultierte aus **4c** mit der äquimolaren Menge Benzylamin in Dichlormethan binnen weniger min in 90 % Ausb. das Carbamat **5**. Deutlich langsamer verlief dagegen die Methanololyse von **4c**: nach 14stdg. Stehenlassens äquimolarer Mengen in Dichlormethan lag **4c** nach dem IR-Spektrum unverändert vor, mit einem großen Überschuß an Methanol wurde nach 6 d in 15proz. Ausb. das acyclische Carbonat **6** gewonnen.

Die Heterocyclen **4** sind mit Ausnahme von **4e** (farbloses Öl) kristalline und bei kühler Lagerung beständige Verbindungen, deren IR-Spektren die (C=O)-Valenzschwingung bei 1780–1760 cm⁻¹ und die (C=N)-Bande bei 1630 cm⁻¹ zeigen. Wie für offenkettige O-Acylhydroximsäureabkömmlinge bereits dokumentiert⁷⁾, wird also auch beim Übergang **3** → **4** eine bathochrome Verschiebung der (C=N)-Bande hervorgerufen. In den ¹H-NMR-Spektren von **4** werden die Signale der (OCH₂)-Protonen im Vergleich zu den Edukten um ca. 0.3 ppm im tieferen Feld gefunden. Die in den ¹³C-NMR-Spektren erscheinenden Signale bei ca. 148 ppm (C=O) und 164–167 ppm (C=N) stehen in Einklang mit der Konstitution **4**. Die IR-Spektren der ringgeöffneten Derivate **5** und **6** zeigen (NH)- und (OH)-Banden zwischen 3430–3300 cm⁻¹, sowie das Carbonatcarbonyl von **6** bei 1760 cm⁻¹ und das Carbamatcarbonyl von **5** bei 1712 cm⁻¹; die (C=N)-Bande erscheint wieder hypsochrom verschoben bei 1665 bzw. 1678 cm⁻¹. Aufgrund der übereinstimmenden chem. Verschiebung der (OCH₂)-Protonen von **5** und **6** einerseits und dem (E)-konfigurierten **3c** andererseits, darf angenommen werden, daß sich die Ringöffnungen unter Konfigurationserhalt vollzogen.

Experimenteller Teil

Geräte und Herstellung der 2-Hydroxycarbohydroximsäure-ester **3** s. vorangehende Mitt.; es wurden entweder reine (E)-Isomere von **3** oder Diastereomerenmischungen mit definiertem (E)/(Z)-Verhältnis eingesetzt.

1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cyclisierung von 3 mit Diphosgen*: 5 mmol **3** werden in 40 ml absol. Et₂O gelöst und nach Zugabe von 1 g Triethylamin und 20 ml Benzol tropfenweise unter heftigem Rühren mit einer Lösung von 1.0 g Diphosgen (Chlorameisensäure-trichlormethylester) in 30 ml absol. Benzol versetzt. Nach 6 h Rühren läßt man noch 30 h bei Raumtemp. stehen, trennt vom Salz ab und verdampft das Filtrat i. Vak. Der verbleibende Rückstand wird an Kieselgel (Silica, Woelm, Akt. I) chromatographiert: 30 g Kieselgel, Ø = 3.8 cm, Elution mit CH₂Cl₂, bei **4j** mit Benzol.

a) *3-Ethoxy-4H-1,5,2-dioxazin-6-on (4a)*: Aus (E)-**3a**. – Ausb. 66 %. Schmp. 34 °C (CH₂Cl₂/CCl₄/Petrolether). – IR (KBr): 1870 (C=O), 1640 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.40 (t, CH₃), 4.22 (q, OCH₂), 4.77 (s, CH₂O). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.90 (q), 63.18 (t), 65.78 (t), 148.24 (s), 164.71 (s). – C₅H₇NO₄ (145.1) Ber. C 41.4 H 4.86 N 9.7 Gef. C 41.4 H 4.91 N 9.63.

b) *3-Benzoyloxy-4H-1,5,2-dioxazin-6-on (4b)*: Aus (E)-**3b**. – Ausb. 63 %. Schmp. 75 °C (Petrolether/CCl₄/CH₂Cl₂). – IR (KBr): 1780 (C=O), 1645 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.10 (s, CH₂O), 5.15 (s, CH₂O), 7.20–7.50 (5 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 63.10 (t), 71.23 (t), 128.67, 129.08 (d), 133.85 (s), 147.96 (s), 164.42 (s). – C₁₀H₉NO₄ (207.2) Ber. C 58.0 H 4.38 N 6.8 Gef. C 57.9 H 4.38 N 6.7.

c) *3-Ethoxy-4-phenyl-4H-1,5,2-dioxazin-6-on (4c)*: Aus (E)-**3c**. – Ausb. 72 %. Schmp. 51 °C (CCl₄/Petrolether). – IR (KBr): 1765 (C=O), 1630 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.36 (t, CH₃), 4.25 (q, CH₂O), 5.70 (s, CH), 7.20–7.50 (m, 5 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.85 (q), 65.85 (t), 76.63 (d), 126.91, 129.35, 130.41 (d), 131.58 (s), 147.87 (s), 164.99 (s). – C₁₁H₁₁NO₄ (221.2) Ber. C 59.7 H 5.01 N 6.3 Gef. C 59.7 H 5.02 N 6.31.

d) *3-Benzoyloxy-4-phenyl-4H-1,5,2-dioxazin-6-on (4d)*. Aus (E)-**3d**. – Ausb. 71 %. – Aus Isomerengemisch **3d** [(E)/(Z) = 87:13] resultierte

0.86 g (61 %) **4d**. – Schmp. 106 °C (CH₂Cl₂/Petrolether). – IR (KBr): 1760 (C=O), 1632 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.26 (s, CH₂O), 5.80 (s, CH), 7.23–7.57 (m, 10 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 71.21 (t), 76.58 (d), 126.91, 130.44 (d), 131.40, 133.90 (s), 147.65 (s), 164.68 (s). – C₁₆H₁₃NO₄ (283.3) Ber. C 67.8 H 4.63 N 4.9 Gef. C 68.0 H 4.60 N 4.9.

e) *3-Ethoxy-4,4-dimethyl-4H-1,5,2-dioxazin-6-on (4e)*: Aus Isomerengemisch **3e** [(E)/(Z) = 65:35]. – Ausb. 55 %. Farbloses Öl mit Sdp_{0.35} 75 °C; n_D²⁰ = 1.4439. – IR (Film): 1780 (C=O), 1630 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 (t, CH₃), 1.57 (s, CH₃, 6H), 4.23 (q, CH₂O). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.79 (q), 23.75 (q), 63.35 (t), 78.65 (s), 148.86 (s), 167.86 (s). – C₇H₁₁NO₄ (173.2) Ber. C 48.6 H 6.40 N 8.1 Gef. C 48.9 H 6.55 N 8.2.

f) *3-Benzoyloxy-4,4-dimethyl-4H-1,5,2-dioxazin-6-on (4f)*: Aus Isomerengemisch **3f** [(E)/(Z) = 72:28]. – Ausb. 61 %. Schmp. 48 °C (CCl₄/Petrolether). – IR (KBr): 1775 (C=O), 1650 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.60 (s, CH₃, 6H), 5.13 (s, CH₂O), 7.23 (s, 5 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 24.01 (q), 70.98 (t), 78.83 (s), 128.39, 128.79, 129.03 (d), 134.36 (s), 148.53 (s), 167.71 (s). – C₁₂H₁₃NO₄ (235.2) Ber. C 61.3 H 5.57 N 6.0 Gef. C 61.4 H 5.55 N 6.0.

g) *3-Ethoxy-4,4-pentamethylen-4H-1,5,2-dioxazin-6-on (4g)*: Aus Isomerengemisch **3g** [(E)/(Z) = 45:55]. – Ausb. 29 %. Schmp. 75 °C (CCl₄/Petrolether). – IR (KBr): 1770 (C=O), 1625 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (t, CH₃), 1.00–2.10 (m, CH₂, 10 H), 4.17 (q, CH₂O). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.88 (q), 19.93, 24.23, 31.38 (t) 65.24 (t), 79.96 (s), 148.76 (s), 167.93 (s). – C₁₀H₁₅NO₄ (213.2) Ber. C 56.3 H 7.09 N 6.6 Gef. C 56.3 H 7.22 N 6.6.

h) *3-Benzoyloxy-4,4-pentamethylen-4H-1,5,2-dioxazin-6-on (4h)*: Aus Isomerengemisch **3h** [(E)/(Z) = 50:50]. – Ausb. 36 %. Schmp. 72–74 °C (Petrolether/CCl₄). – IR (KBr): 1765 (C=O), 1632 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.00–2.10 (m, CH₂, 10 H), 5.11 (s, CH₂O), 7.33 (s, 5 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 19.82, 24.11, 31.34 (t), 70.66 (t), 80.02 (s), 128.17, 128.58, 128.78 (d), 134.31 (s), 148.53 (s), 167.64 (s). – C₁₅H₁₇NO₄ (275.3) Ber. C 65.4 H 6.22 N 5.1 Gef. 65.8 H 6.28 N 5.0.

i) *3-Ethoxy-4-methyl-4-phenyl-4H-1,5,2-dioxazin-6-on (4i)*: Aus (E)-**3i**. – Ausb. 84 %. – Aus Isomerengemisch **3i** [(E)/(Z) = 20:80]. – Ausb. 18 %. Schmp. 66 °C (CCl₄/Petrolether). – IR (KBr): 1775 (C=O), 1630 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.44 (t, CH₃), 1.82 (s, CH₃), 4.30 (q, CH₂O), 7.32 (s, 5 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.96 (q), 25.14 (q), 65.86 (t), 81.78 (s), 123.85, 129.14, 129.45 (d), 137.67 (s), 148.96 (s), 167.53 (s). – C₁₂H₁₃NO₄ (235.2) Ber. C 61.3 H 5.57 N 6.0 Gef. C 61.1 H 5.59 N 5.8.

j) *3-Benzoyloxy-4-methyl-4-phenyl-4H-1,5,2-dioxazin-6-on (4j)*: Aus (E)-**3j**; Ausb. 73 %. – Aus Isomerengemisch [(E)/(Z) = 67:33]; Ausb. 27 %. Schmp. 60 °C (CCl₄/Petrolether). – IR (KBr): 1770 (C=O), 1628 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.82 (s, CH₃), 5.23 (s, CH₂O), 7.28 (s, 5 arom. H), 7.33 (s, 5 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 24.95 (q), 71.15 (t), 81.83 (s), 123.89, 129.41 (d), 134.14, 137.56 (s), 148.56 (s), 167.19 (s). – C₁₇H₁₅NO₄ (297.3) Ber. C 68.7 H 5.09 N 4.7 Gef. C 68.9 H 5.09 N 4.7.

2) *Benzylaminolyse von 4c*: 2 mmol **4c** werden in 30 ml CH₂Cl₂ mit 2 mmol Benzylamin 40 min bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend verdampft man das Lösungsmittel i. Vak. – 0.59 g (90 %) (E)-Ethyl-2-(benzylcarbamoyloxy)-2-phenylacethydroximat (**5**). – Schmp. 124 °C (CHCl₃/Petrolether). – IR (KBr): 3430, 3370 (NH, OH), 1712 (C=O), 1665 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.23 (t, CH₃), 3.98 (q, OCH₂), 4.34 (d, CH₂NH), 5.40 (t, NH), 6.90 (s, CH), 7.27–7.60 (m, 10 arom. H). – C₁₈H₂₀N₂O₄ (328.4) Ber. C 65.8 H 6.14 N 8.5 Gef. C 65.9 H 6.10 N 8.5.

3) *Methanolyse von 4c*: 2 mmol **4c** werden in 30 ml CH_2Cl_2 mit 2.5 ml Methanol 6 d bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand chromatographiert. Ein Eluat mit CH_2Cl_2 erbringt unverändertes **4c**, Elution mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ ergibt 75 mg (15 %) (*E*)-Ethyl-2-(methoxycarbonyloxy)-2-phenylacethydroximat (**7**). Schmp. 93–94 °C (CH_2Cl_2 /Petrolether). – IR (KBr): 3300 (OH), 1760 (C=O), 1678 (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.30 (t, CH_3), 3.74 (s, OCH_3), 4.05 (q, CH_2O), 6.82 (s, CH), 7.32–7.63 (m, 5 arom. H). – $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (253.3) Ber. C 56.9 H 5.97 N 5.5 Gef. C 56.6 H 5.95 N 5.4.

Literatur

- 1 D. Geffken, *Synthesis* 1981, 38; D. Geffken, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 315, 802 (1982).
- 2 D. Geffken, *Chemiker-Ztg.* 106, 442 (1982); D. Geffken, *ibid.* 108, 293 (1984).
- 3 T. Lauterbach und D. Geffken, *Z. Naturforsch.* 41b, 1186 (1986); T. Lauterbach und D. Geffken, *Chemiker-Ztg.* 110, 459 (1986).
- 4 H. Gnichtel, R. Walentowski und K.-E. Schuster, *Chem. Ber.* 105, 1701 (1972); H. Gnichtel und M. Beier, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 312.
- 5 Über (Z) → (E)-Isomerisierungen bei Acylierungen von Hydroximsäureestern s. Lit.⁶⁾
- 6 A. Werner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 26, 1561 (1892); O. Exner, V. Jehlicka und A. Reiser, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 24, 3207 (1959); J. E. Johnson, J. R. Springfield, J. S. Hwang, L. J. Hayes, W. C. Cunningham und D. L. McClaugherthy, *J. Org. Chem.* 36, 284 (1971).
- 7 G. Zinner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 293, 42 (1960); E.-U. Ketz und G. Zinner, *ibid.* 313, 525 (1978).

[Ph 350]