

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 324–330 (1982)

Synthese von potentiell biologisch aktiven 1,3-Oxazinonen

Walter Ried^{*)}**, Gerhard Oremek und Roland Pauli

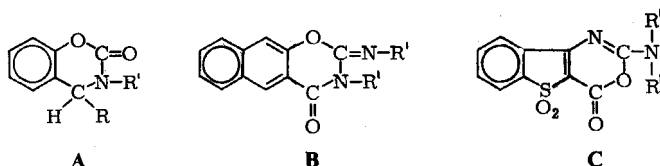
Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, Laboratorium Niederrad,
Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt/Main 70
Eingegangen am 21. April 1981

Die Synthese von substituierten Oxazinonen durch Cyclisierungsreaktion von Cyanamiden **3a–f** und Carbodiimiden **4a–d** wird beschrieben.

Synthesis of Potentially Biologically Active 1,3-Oxazinones

The synthesis of substituted oxazinones by cyclisation of the cyanamides **3a–f** and the carbodiimides **4a–d** is described.

In Anbetracht der biologischen Aktivität von Benzooxazinonen des Typs **A** als Reserpinantagonisten^{1,2,3)} im Tierversuch schien es interessant, ihre Naphthylanaloga des Typs **B** bzw. die Thionaphthenanaloga des Typs **C** zu synthetisieren.



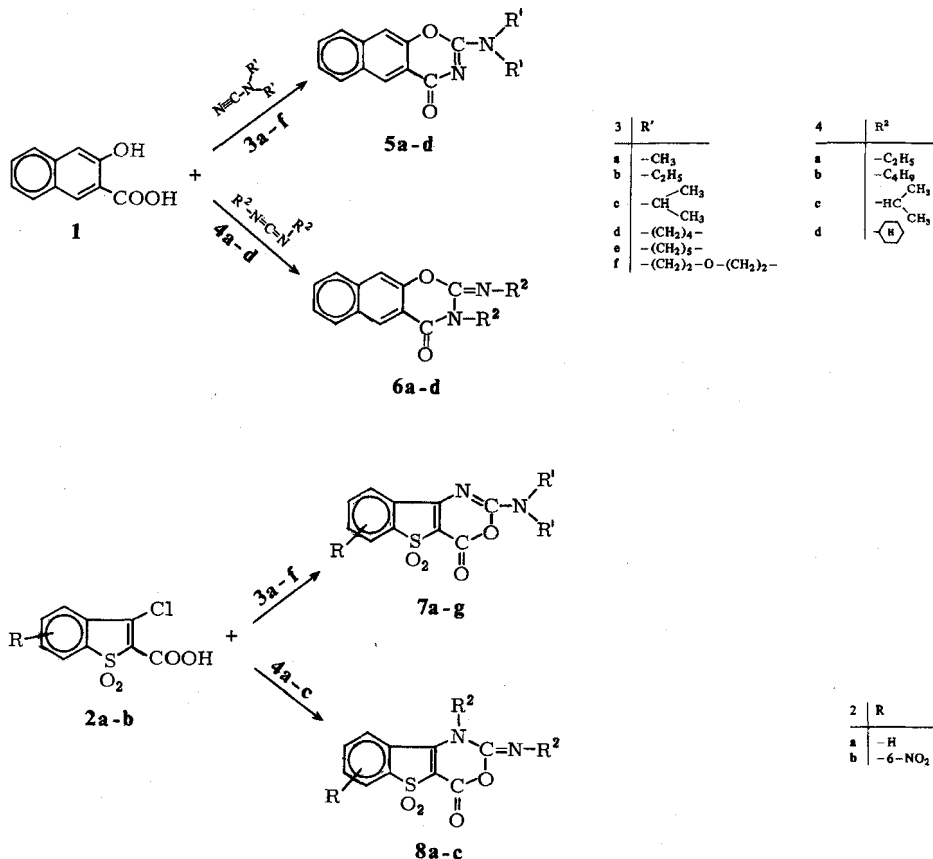
2-Hydroxy-3-naphthocarbonsäure **1** bzw. die 3-Chlor-benzo(b)thiophen-2-carbonsäure-1,1-dioxide^{4,5)} **2** reagieren in aprotischen Lösungsmitteln wie absol. Tetrahydrofuran oder absol. Benzol bzw. in der Schmelze mit Cyanamiden **3a–f** bzw. Carbodiimiden **4a–d** zu den potentiell biologisch aktiven Oxazinonen **5a–d** und **6a–d** bzw. **7a–f** und **8a–d**.

Die Reaktionsprodukte **5–8** wurden säulenchromatographisch gereinigt, die Konstitution der Verbindungen wurde anhand ihrer IR-, ¹H-NMR-, UV- und analytischer Daten gesichert⁶⁾.

Die Oxazine **5** und **6** absorbieren im IR in dem charakteristischen Bereich für cyclische Carbonate⁷⁾. Bei 1685 cm⁻¹ treten die Carbonylbanden auf, die C=N-Bande bei 1655 bzw. 1660 cm⁻¹. Den Reaktionsprodukten **7** bzw. **8** kann die Lacton-Konstitution zugeordnet werden. Die Lacton-Carbonylgruppe absorbiert im Bereich von 1765–1785 cm⁻¹, die C=N-Banden treten im Bereich von 1615–1650 cm⁻¹ in Erscheinung (weitere Daten in Tab. 1).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Überlassung eines Gitterspektrographen, der Hoechst AG und Degussa AG für Chemikalienspenden.

** Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger zum 60. Geburtstag mit guten Wünschen freundlichst gewidmet.



Experimenteller Teil

Schmp.: Electrothermal Apparatus 6304, London, uncorr. – *IR-Spektren*: Perkin Elmer 177, KBr-Preßlinge. – *¹H-NMR-Spektren*: Varian 360 und 270 MHz, CDCl₃ Lösungsmittel, TMS inn. Stand. – *UV-Spektren*: Varian Techtron 635. – *CHN-Analyse*: Carlo Erba Analyser mode 1104

Allgemeine Vorschrift für die Herstellung der 1,3-Oxazinone 5–8

Variante A: Die Lösung von 5,0 mmol **1** bzw. **2a-b** in 50 ml absol. Benzol bzw. absol. Tetrahydrofuran wird mit 5,0 mmol des Cyanamids **3a-f** bzw. Carbodiimids **4a-d** 3 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird i. Vak. verdampft, der Rückstand mit CHCl₃/Essigester (9:1) aufgenommen und an Kieselgel (Woelm 63-200) chromatographiert.

Variante B: 5,0 mmol von **1** bzw. **2a-b** werden mit 5,0 mmol des Cyanamids **3a-f** bzw. Carbodiimids **4a-d** bei 80° 3 h zusammengeschmolzen. Die Schmelze wird mit CHCl₃/Essigester (9:1) aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert.

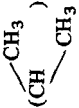
Variante C: Analog zu Variante B wird das Reaktionsgemisch 12 h bei Raumtemp. gehalten.

Tab. 1: Spektroskopische und analytische Daten der Oxazine

Name	Variante	Schmp.° (Ausb. %)	UV-Daten $\lambda_{\max}$ (E) (Ethanol)	IR-Daten (cm ⁻¹) (KBr)	¹ H-NMR-Daten (δ -Werte 60 und 270 MHz)	Summenformel (Molmasse)	Ber. Analyse Gef. C H N
2-Dimethyl- amino-2H- naphth[2,1-e]- [1,3]oxazin-4-on (5a)	A, B C	237,4 (33)	248 nm (37656)	3060 (C-H) 2920, 2880 (CH ₃) 1685 (C=O) 1605 (C=N) 1600 (C=C)	3,75 (s, 6H, CH ₃) 7,35–7,95 (m, 6H, ArH)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ (240,2)	70,0 5,00 11,7 69,8 4,90 11,5
2-Pyrrolidino- 2H-naphth[2,1-e]- [1,3]oxazin-4-on (5b)	A, B	279,3 (34)	248 nm (27640)	3040 (C-H) 2980, 2895 (CH ₂) 1685 (C=O) 1605 (C=N) 1600 (C=C)	1,95–2,10 (m, 4H, CH ₂) 3,60–3,85 (m, 4H, CH ₂) 7,75–7,90 (m, 6H, ArH)	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ (266,3)	72,2 5,26 10,5 72,0 5,26 10,4
2-Piperidino- 2H-naphth[2,1-e]- [1,3]oxazin-4-on (5c)	A, B	251 (27,8)	248 nm (46535)	3060, 3020 (C-H) 2940, 2920, 2860 (CH ₂) 1675 (C=O) 1595 (C=N)		C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ (280,3)	72,9 5,71 10,0 72,7 5,72 9,8
2-Morpholino- 2H-naphth[2,1-e]- [1,3]oxazin-4-on (5d)	A, B	245 (32)		3040, 3020 (C-H) 2960, 2880 (CH ₂) 1685 (C=O) 1605 (C=N)		C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ (282,3)	68,1 4,99 9,9 68,0 4,95 9,9
3-Cyclohexyl-2- cyclohexylimino- 2H-naphth[2,1-e]- [1,3]oxazin-4-on (6a)	A, B C	162,5 (20)		3050, 3020 (C-H) 2930, 2860 (CH ₂) 1685 (C=O) 1605 (C=N) 1600 (C=C)	1,22–2,65 (m, 22H, Cyclohexyl) 7,55–7,75 (m, 6H, ArH)	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₂ (376,5)	76,6 7,45 7,4 76,4 7,15 7,3

3-Isopropyl-2-isopropyl-imino-2 <i>H</i> -naphth[2,1- <i>e</i>] [1,3]oxazin-4-on (6b)	A, C	296.4 (Zers.) (34)	244 nm (52500)	2980, 2920 (CH ₃) 1685 (C=O) 1605 (C=N) 1600 (C=C)	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ (296.4)	73.0 73.1	6.76 6.92	9.5 9.5
3-Butyl-2-butyl-imino-2 <i>H</i> -naphth[2,1- <i>e</i>] [1,3]oxazin-4-on (6c)	A, C	89.5 (38)	244 nm (52500)	3060 (C-H) 2960, 2940, 2880 (CH ₂) 1670 (C=O) 1600 (C=N)	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ (324.4)	74.0 74.2	7.41 7.25	8.6 8.5
3-Ethyl-2-ethyl-imino-2 <i>H</i> -naphth[2,1- <i>e</i>] [1,3]oxazin-4-on (6d)	A, C	139 (33,8)		3060 (C-H) 2980, 2960, 2880 (C ₂ H ₅) 1675 (C=O) 1605 (C=N) 1600 (C=C)	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ (268.3)	71.6 71.5	5.97 5.93	10.5 10.2
2-Dimethylamino-4 <i>H</i> -benzo[4,5]-thien[3,2- <i>d</i>] [1,3]-oxazin-4-on-5,5-dioxid (7a)	A, B	315 (Zers.) (45)	245 nm (38900)	3080 (C-H) 2950, 2880 (CH ₃) 1765 (C=O) 1630 (C=N) 1310, 1160 (SO ₂)	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄ S (278.3)	51.8 51.9	3.62 3.82	10.1 10.2
2-Diethylamino-4 <i>H</i> -benzo[4,5]-thien[3,2- <i>d</i>] [1,3]oxazin-4-on-5,5-dioxid (7b)	A, B	236.2 (16.8)		3075 (C-H) 2960, 2940 (C ₂ H ₅) 1770 (C=O) 1650 (C=N) 1310, 1155 (SO ₂)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ S (306.3)	54.9 54.8	4.58 4.72	9.2 9.1

Tab. 1: Spektroskopische und analytische Daten der Oxazine

Name	Variante	Schmp. ° (Ausb. %)	UV-Daten $\lambda_{\max}$ (E) (Ethanol)	IR-Daten (cm ⁻¹) (KBr)	¹ H-NMR-Daten (δ -Werte 60 und 270 MHz)	Summenformel (Molmasse)	Ber. Analyse Gef. C H N
2-Diisopropyl- amino-4 <i>H</i> -benzo- [4,5]thieno- [3,2-d][1,3]- oxazin-4-on- 5,5-dioxid (7c)	A, B C	212.8 (15)		3060 (C-H) 2940, 2880 (CH) 1765 (C=O) 1635 (C=N) 1310, 1155 (SO ₂)		C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (334.39)	57.5 5.39 8.4 57.3 5.20 8.2
2-Pyrrolidino- 4 <i>H</i> -benzo[4,5]- thieno[3,2-d]- [1,3]oxazin- 4-on-5,5-dioxid (7d)	A, B	273.3 (43)	255 nm (39717)	3080, 3060 (C-H) 2980, 2880 (CH ₂) 1765 (C=O) 1615 (C=N) 1300, 1150 (SO ₂)	1.95–2.20 (m, 4H, CH ₂) 3.75–3.85 (m, 4H, CH ₂) 7.95–8.15 (m, 4H, Ar-H)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ S (304.3)	55.3 3.97 9.2 55.4 4.12 9.0
7-Nitro-2-pyrroli- dino-4 <i>H</i> -benzo[4,5]- thieno[3,2-d][1,3]- oxazin-4-on-5,5- dioxid (7e)	A, B C	264.8 (35)	219 nm (32548)	3070, 3040 (C-H) 1785 (C=O) 1625 (C=N) 1575 (NO ₂) 1315, 1155 (SO ₂)	2.1–2.22 (m, 4H, CH ₂) 3.72–3.90 (m, 4H, CH ₂) 8.15–8.55 (m, 3H, Ar-H)	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₆ S (349.2)	48.1 3.17 12.0 48.2 3.29 12.0
2-Piperidino-4 <i>H</i> - benzo[4,5]thieno- [3,2-d][1,3]oxazin- 4-on-5,5-dioxid (7f)	A, B	231.8 (19)		3080, 3030 (C-H) 1765 (C=O) 1635 (C=N) 1310, 1155 (SO ₂)	1.65–2.0 (m, 6H, CH ₂) 3.75–4.13 (m, 4H, CH ₂) 7.4–8.10 (m, 4H, Ar-H)	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S (318.3)	57.0 4.40 8.8 56.7 4.27 8.6

2-Morpholino-4H-benzo[4,5-f]thieno-[3,2-d][1,3]oxazin-4-on-5,5-dioxid (7g)	A, B	252		3060, 3040 (C-H)	3.6-4.0 (m, 8H, CH ₂)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₅ S (320.3)	52.5	3.75	8.8
	C	(34)		2970, 2880 (CH ₂) 1770 (C=O) 1645 (C=N) 1300, 1160 (SO ₂)	7.4-8.0 (m, 4H, Ar-H)		52.7	3.94	8.8
3-Ethyl-2-ethyl-imino-4H-benzo-[4,5-f]thieno-[3,2-d][1,3]-oxazin-4-on-5,5-dioxid (8a)	A, B	293.6		3080, 3030 (C-H)	1.35-1.60 (t, 6H, C ₂ H ₅)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ S (306.3)	54.9	4.58	9.2
	C	(52)		2980, 2940 (C ₂ H ₅) 1720 (C=O) 1635 (C=N) 1310, 1155 (SO ₂)	3.55-3.92 (q, 4H, C ₂ H ₅) 7.45-7.75 (m, 4H, Ar-H)		54.7	4.37	9.1
3-Isopropyl-2-isopropylimino-4H-benzo[4,5-f]thieno[3,2-d][1,3]oxazin-4-on-5,5-dioxid (8b)	A, B	254		2980, 2920 (CH ₃) 1715 (C=O) 1640 (C=N) 1310, 1155 (SO ₂)		C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (334.4)	57.5	5.43	8.4
		(51)					57.2	5.37	8.1
3-Cyclohexyl-2-cyclohexylimino-4H-benzo-[4,5-f]thieno-[3,2-d][1,3]-oxazin-4-on-5,5-dioxid (8c)	A, B	270		3070, 3040 (C-H)	1.22-2.75	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄ S (414.5)	63.7	6.32	6.8
	C	(45)		2930, 2960 (CH ₂) 1720 (C=O) 1640 (C=N) 1315, 1160 (SO ₂)	(m, 22H, Cyclohexyl) 7.55-7.85 (m, 4H, Ar-H)		63.7	6.44	6.7

Literatur

- 1 L. Bernardi, S. Coda, L. Pergrassi und G.K. Suchowsky, *Experientia* 24, 774 (1968).
- 2 E. Costa, S. Garattini und L. Valzelli, *Experientia* 76, 461 (1960).
- 3 F. Sulser, J. Watts und B.B. Broodie, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 96, 279 (1962).
- 4 W. Ried, G. Oremek und R. Guryn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1981, 612.
- 5 E.L. May, *J. Med. Chem.* 10, 505 (1967).
- 6 D. H. Williams und J. Fleming, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, S. 23, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968.
- 7 P. Stoss, *Chem. Ber.* 111, 314 (1978).

[Ph 433]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 330–333 (1982)

Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 5-Nitrofuran Derivatives

Paola Roveri*, Vanni Cavrini, Rita Gatti

Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Bologna, Via Belmeloro 6, 40126 Bologna, Italy

Fabrizio Bianucci and Paolo Legnani

Institute of Hygiene, University of Bologna, Via S. Giacomo 12, 40126 Bologna, Italy.
Eingegangen am 21. April 1981

Starting from 5-nitro-2-furoyl azide (**1**), some new 5-nitro-2-furamides **2a–d**, *O*-alkyl *N*-(5-nitro-2-furyl)carbamates **3a,b** and 5-nitro-2-ureidofurans **4a,b** were synthesized and tested for in vitro antimicrobial activity. Compounds **2c** and **2d** exhibited appreciable activity against *S. pyogenes* and *S. aureus*.

Synthese und antimikrobielle Aktivität einiger neuer 5-Nitrofuran-Derivate

Ausgehend von 5-Nitro-2-furoylazid (**1**) wurden einige 5-Nitro-2-furoylamide **2a–d**, *O*-Alkyl *N*-(5-nitro-2-furyl)carbamate **3a,b** und 5-Nitro-2-ureidofurane **4a,b** hergestellt und auf ihre antimikrobielle in vitro-Aktivität untersucht. Die Verbindungen **2c** und **2d** zeigten eine signifikante Wirksamkeit gegen *S. pyogenes* und *S. aureus*.

5-Nitrofuran derivatives are well known for their antibacterial¹⁾ activity; recently they were also found to be very effective hypoxic-cell sensitizers in tissue-culture systems^{2,3)}. The presence of a nitro group at C-5 of the furan ring is essential for antimicrobial effectiveness, whereas substituent variations at C-2 appear to modify physicochemical parameters affecting absorption and activity, such as lipophilicity and redox potential^{4,5)}. As an extension of previous studies⁶⁾, it was considered of