

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 761–766 (1982)

Studien zur Chemie der 1,4-Oxazine, 8. Mitt.¹⁾

Untersuchungen zur Reaktivität des 5,6-Dihydro-2-methyl-5-oxo-4H-1,4-oxazin-3-carbonsäureethylesters

Herbert Bartsch* und Gerhard Haubold²⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Straße 10, A-1090 Wien
Eingegangen am 11. September 1981

Während der Oxazincarbonsäureester **1a** einer Allylbromierung zu **2** nicht zugänglich ist, führt die Addition von Br₂ zu **4**, das mit Hilfe der Dialkoxyderivate **5a** und **5b** charakterisiert wird. Die Reduktion von **1a** mit H₂/Pd-C liefert **6**, mit LiAlH₄ **8**. Bei Kondensationsversuchen von **1a** mit CH-aciden Verbindungen reagieren nur **9a** und **9b** zu **11a** bzw. **11b**. Der chemische Beweis für die Struktur von **11a** wird durch Hydrierung zu **12** geführt.

1,4-Oxazines, VIII: Investigations on the Reactivity of Ethyl 5,6-Dihydro-2-methyl-5-oxo-4H-1,4-oxazine-3-carboxylate

The addition of bromine onto **1a** leads to **4** which is characterized by the dialkoxy products **5a** and **5b**. Allylic bromination yielding **2** does not occur. Hydrogenation of **1a** with H₂/Pd-C yields **6**. Compound **8** is formed on reduction with LiAlH₄. Among several CH acidic compounds only **9a** and **9b** react with **1a** to give **11a** and **11b**, respectively. The structure of **11a** is established by hydrogenation to **12**.

Sowohl aus natürlichem Material als auch auf synthetischem Weg gewonnene Verbindungen mit dem 1,4-Oxazinringsystem als partiellem Strukturelement erwecken in zunehmendem Maße pharmakologisches Interesse. Im Rahmen von Arbeiten, welche die Synthese und Derivatisierung von 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Oxazingrundstrukturen, die zum Aufbau potentieller Arzneistoffe dienen können, zum Ziel haben, sollte in der vorliegenden Abhandlung die Bromierbarkeit und Reduktion des von Newbold et al.³⁾ erstmals synthetisierten 1,4-Oxazincarbonsäureesters **1a**⁺, sowie dessen Kondensationsfähigkeit mit CH-aciden Verbindungen näher untersucht werden.

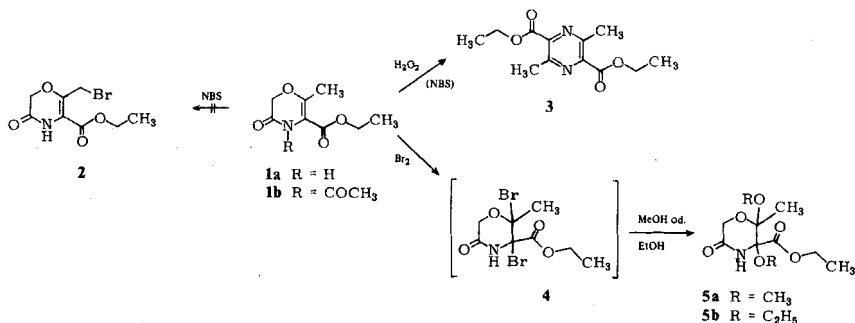
Einwirkung von radikalischem und elementarem Brom auf **1a**

Obwohl in **1a** die Methylgruppe am C-2 einer Allylbromierung zugänglich sein sollte, konnte weder mit N-Bromsuccinimid (NBS) noch mit anderen radikalischen Bromierungsmitteln unter Zusatz verschiedenster Radikalstarter eine Reaktion beobachtet

⁺ Die von Newbold et al.³⁾ als 5-Hydroxy-2-methyl-4H-1,4-oxazin-3-carbonsäureethylester beschriebene Verbindung konnte von Fraser et al.⁴⁾ durch IR-spektroskopische Messungen als 5,6-Dihydro-2-methyl-5-oxo-4H-1,4-oxazin-3-carbonsäureethylester (**1a**) identifiziert werden. Mit Hilfe des ¹H-NMR-Spektrums konnte von uns das Vorliegen der Verbindung in der Lactamform bestätigt werden.

werden. Lediglich bei der Umsetzung mit NBS/30proz. H_2O_2 konnte eine Verbindung isoliert werden, die jedoch nicht der erwarteten Brommethylverbindung **2** entsprach, sondern als Pyrazinderivat **3**⁵⁾ identifiziert wurde.

Die Entstehung von **3** ist dadurch erklärbar, daß unter den wäßrigen Reaktionsbedingungen Hydrolyse von **1a** eintritt. Der gebildete Aminoacetessigsäureethylester cyclisiert zum Dihydropyrazinderivat, welches durch H_2O_2 (oder auch Luftsauerstoff) zu **3** oxidiert wird.



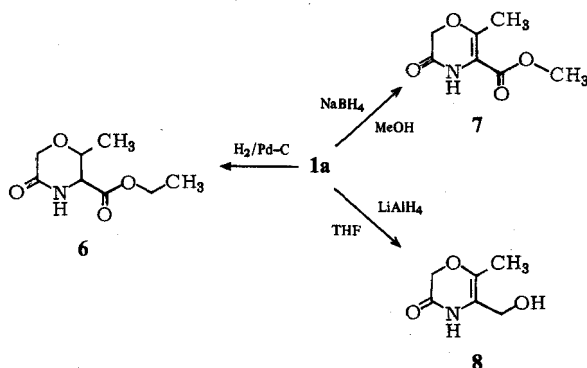
Wie schon früher gezeigt werden konnte⁶⁾, läßt sich 4-Acetyl-4H-1,4-benzoxazin mit elementarem Brom in das Dibromderivat, dessen Bromatome durch Zusatz von Alkoholen gegen die entsprechenden Alkoxyreste ausgetauscht werden, überführen.

In Anlehnung an diese Reaktion wurde eine Lösung von **1a** in Tetrachlorkohlenstoff mit der äquimolaren Menge Brom versetzt. Obwohl die spontane Entfärbung auf ein glattes Ablaufen der Reaktion schließen ließ, konnte das Additionsprodukt **4** in der Reaktionslösung nicht nachgewiesen werden. Wird jedoch unmittelbar nach beendeter Bromzugabe mit Methanol bzw. Ethanol versetzt, sind die Alkoxyverbindungen **5a** bzw. **5b**, die aus **4** entstanden sein mußten, isolierbar. **5a** und **5b** sind in besseren Ausbeuten durch Bromierung von **1a**, das in den entsprechenden Alkoholen gelöst wird, zugänglich.

Reduktionen von **1a**

Die katalytische Hydrierung von **1a** lieferte erwartungsgemäß in glatter Reaktion das Morpholinderivat **6**.

Um eine selektive Reduktion der Estergruppierung in **1a** zu erreichen, schien es zunächst zweckmäßig, unter möglichst milden Reaktionsbedingungen vorzugehen. Die von Payard und Couquelet⁷⁾ beschriebene Reduktion eines Chromon-2-carbonsäureesters mit NaBH_4 in Methanol zum entsprechenden Hydroxymethylchromon ließ sich jedoch nicht auf **1a** übertragen. Außer nicht umgesetztem Ausgangsprodukt war nach Durchführung der Reaktion in der Hitze lediglich das durch alkalische Katalyse entstandene Umesterungsprodukt **7** zu isolieren. Auch die Anwendung von $\text{NaBH}_4/\text{LiCl}$, das bei der Reduktion von 4-Acetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester die gewünschte Selektivität gezeigt hatte⁸⁾, führte in diesem Fall nur zur Rückgewinnung von **1a**.



Hingegen entstand bei der Einwirkung von LiAlH_4 auf **1a** ein Produkt, dem die Struktur **8** zugeordnet werden konnte. Die mäßige Ausbeute an **8** dürfte auf die geringe Selektivität des Reduktionsmittels zurückzuführen sein.

Kondensationsversuche mit CH-aciden Verbindungen

In Anlehnung an Arbeiten von Eiden et al.⁹⁾ sollte versucht werden, **1a** als Carbonylkomponente mit CH-aciden Verbindungen (Acetessigester, Malonester, Malonitril und **9a**) zu kondensieren.

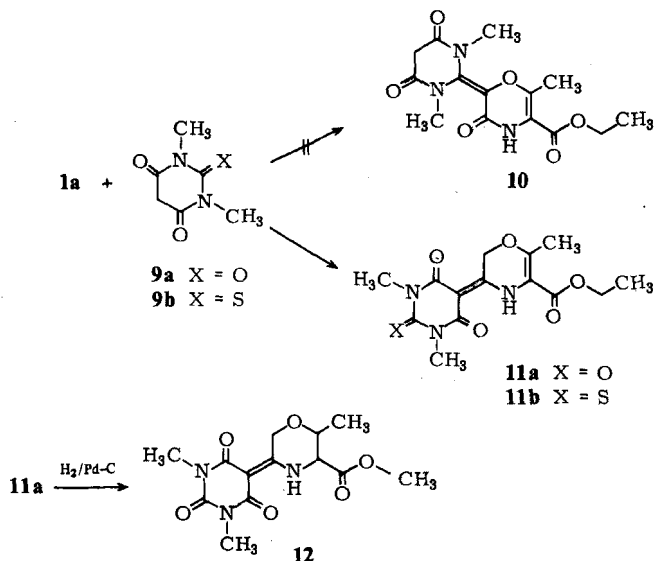
Die in Acetanhydrid/Eisessig durchgeführte Umsetzung von **1a** mit Acetessigester lieferte lediglich **1b**, das in guter Ausbeute aus **1a** mit Acetylchlorid/ NaH erhalten wurde. Auch bei Erhöhung des Acetessigesteranteils waren außer **1b** nur Selbstkondensationsprodukte des Acetessigesters¹⁰⁾ isolierbar. In gleicher Weise führten auch Umsetzungen mit Malonsäurederivaten zu keinen greifbaren Ergebnissen.

Wird **1a** hingegen mit **9a** zur Reaktion gebracht, kristallisieren aus der Reaktionslösung gelbe Kristalle, die auf Grund der Molekülmasse ein Kondensationsprodukt aus beiden Ausgangsverbindungen darstellen mußten.

Da mit Hilfe der spektroskopischen Daten der Verbindung nicht zweifelsfrei zwischen den Strukturen **10** und **11a** unterschieden werden konnte, wurde katalytisch hydriert. Aus der Reduktionslösung – die Hydrierung kam nach Aufnahme von 1 mol H_2 zum Stillstand – wurde eine Substanz isoliert, der die Struktur **12** zugeordnet werden konnte. Dadurch war auch eindeutig festzulegen, daß die beiden Kondensationspartner zu **11a** reagiert hatten.

Ein weiterer Beweis für die Entstehung von **11a** wurde durch Umsetzung von **1a** mit **9b** geführt. Unter der Annahme identischer Reaktionsabläufe zwischen **1a** und **9a** bzw. **1a** und **9b** mußte mit **9b** ein schwefelhaltiges Produkt erhalten werden. Auf Grund der Molekülzusammensetzung konnte der isolierten Verbindung die Struktur **11b** zugeordnet werden.

Orientierende Untersuchungen, ob das C-6 in **1a** bzw. **1b** mit Carbonsäureestern acyliert werden kann, brachten bisher keine greifbaren Ergebnisse. Eingehende Studien dieser Reaktion sollen jedoch Ziel weiterer Arbeiten sein.



Die vorliegende Abhandlung wurde durch Mittel aus einem Wissenschaftsstipendium des Magistrats der Stadt Wien unterstützt. Unser Dank gilt besonders Herrn Prof. Dr. M. Pailer für zahlreiche Anregungen. Herrn Dr. A. Nikiforov, Institut für Organische Chemie der Universität Wien, danken wir für die Aufnahme der Massenspektren mit dem Varian MAT 311A und Herrn Dr. J. Zak, Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien, für die Ausführung der Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.⁸⁾

4-Acetyl-5,6-dihydro-2-methyl-5-oxo-4H-1,4-oxazin-3-carbonsäureethylester (**1b**)

Die Mischung aus 185 mg (1 mmol) **1a** in 10 ml absol. THF und 24 mg (1 mmol) NaH in 5 ml absol. THF wird 20 min zum Sieden erhitzt. Nach Zutropfen von 78 mg (1 mmol) Acetylchlorid in 5 ml absol. THF wird weitere 3 h zum Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen. Nach dem Waschen mit $NaHCO_3$ -Lösung und H_2O wird das $CHCl_3$ abdestilliert und aus dem Rückstand durch präp. DC mit Benzol/Ethylacetat (6+4) **1b** ($R_f = 0.51$) gewonnen, das durch Kugelrohrdestillation bei $140^\circ_{0.005}$ (Badtemp.) gereinigt wird. Ausb. 144 mg (63 %). $C_{10}H_{13}NO_5$ (227.2) Ber. C 53.0 H 5.77 N 6.2 Gef. C 52.7 H 5.94 N 6.0 Mol.-Masse 227 (ms). – IR ($CHCl_3$): 1715 (CO Ester), 1700, 1680 cm^{-1} (CO Imid). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.23 (t; $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 2.26 (s; CH_3), 2.58 (s; $CH_3\text{-CO}$), 4.22 (q; $J=7\text{ Hz}$, CH_2), 4.50 (s; CH_2). – MS(70 eV): $m/e = 227$ (1 % M^+), 185 (100 % M^+ – Keten).

Dialkoxymorpholincarbonsäureester **5a** und **5b**, allg. Vorschrift

Zu 185 mg (1 mmol) **1a** in 10 ml des entsprechenden absol. Alkohols werden bei 10° 160 mg (1 mmol) Br_2 in 10 ml absol. CCl_4 getropft. Nach 1 h wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen und mit $Na_2S_2O_3$ -Lösung und H_2O gewaschen. Das nach dem Abdestillieren von $CHCl_3$ erhaltene Öl wird, wie im Einzelnen angegeben, aufgearbeitet.

2,3-Dimethoxy-2-methyl-5-oxomorpholin-3-carbonsäureethylester (5a)

Aus **1a** in Methanol nach präp. DC mit Benzol/Aceton (3+7) 140 mg (57 %) **5a**; Rf = 0.49; Schmp. 79–80° (Petroleumbenzin 60–80°). C₁₀H₁₇NO₆ (247.3) Ber. C 48.6 H 6.93 N 5.7 Gef. C 48.6 H 6.84 N 5.7 Mol.-Masse 247 (ms). – IR(KBr): 2840 (OCH₃), 1740 (CO Ester), 1680 cm⁻¹ (CO Lactam). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 1.36 (t; J = 7 Hz, CH₃), 1.68 (s; CH₃-C), 3.30 (s; 2 CH₃-O), 4.13 (s; CH₂), 4.31 (q; J = 7 Hz, CH₂), 7.3 (NH).

2,3-Diethoxy-2-methyl-5-oxomorpholin-3-carbonsäureethylester (5b)

Aus **1a** in Ethanol nach Kugelrohrdestillation bei 130°_{0.3} (Badtemp.) 60 mg (22 %) **5b**; Schmp. 95–97° (Petroleumbenzin 60–80°). C₁₂H₂₁NO₆ (275.3) Ber. C 52.4 H 7.68 N 5.1 Gef. C 51.9 H 7.63 N 5.1 Mol.-Masse 275 (ms). – IR(KBr): 1745 (CO Ester), 1680 (CO Lactam), 1095 cm⁻¹ (C-O). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 1.16 (t; J = 7 Hz, CH₃), 1.25 (t; J = 7 Hz, CH₃), 1.36 (t; J = 7 Hz, CH₃), 1.73 (s; CH₃), 3.61 (q; J = 7 Hz, 2 CH₂), 4.15 (s; CH₂), 4.34 (q; J = 7 Hz, CH₂), 7.3 (NH).

2-Methyl-5-oxomorpholin-3-carbonsäureethylester (6)

Die Lösung von 185 mg (1 mmol) **1a** in 20 ml Ethanol nimmt bei der Hydrierung unter Katalyse von 10proz. Pd-C 1 mmol H₂ auf. Durch Sublimation bei 125°_{0.005} wird **6** quantitativ erhalten. C₈H₁₃NO₄ (187.2) Ber. C 51.3 H 7.00 N 7.5 Gef. C 51.0 H 7.15 N 7.7 Mol.-Masse 187 (ms). – IR(CHCl₃): 1740 (CO Ester), 1685 cm⁻¹ (CO Lactam). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 1.23 (d; J = 6 Hz, CH₃), 1.26 (t; J = 7 Hz, CH₃), 4.13 (cm; CH-CH), 4.18 (s; CH₂), 4.28 (q; J = 7 Hz, CH₂), 7.7 (NH).

5,6-Dihydro-2-methyl-5-oxo-4H-1,4-oxazin-3-carbonsäuremethylester (7)

Die Mischung aus 100 mg (0.54 mmol) **1a** und 62 mg (1.62 mmol) NaBH₄ in 3 ml absol. Methanol wird 24 h auf 50° erwärmt. Der nach Abdestillieren des Methanols verbleibende Rückstand wird in CHCl₃ aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels sublimiert **7** bei 80–90°_{0.005}. Schmp. 118–120°; Ausb. 50 mg (54 %). C₇H₉NO₄ (171.2) Ber. C 49.1 H 5.30 N 8.2 Gef. C 49.4 H 5.16 N 8.0 Mol.-Masse 171 (ms). – IR(KBr): 1725 (CO Ester), 1660 cm⁻¹ (CO Lactam). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 2.26 (s; CH₃), 3.85 (s; CH₃), 4.45 (s; CH₂), 7.8 (NH).

5-Hydroxymethyl-6-methyl-2H-1,4-oxazin-3(4H)-on (8)

50 mg LiAlH₄ in 5 ml absol. THF werden unter N₂ mit 185 mg (1 mmol) **1a** in 5 ml absol. THF versetzt und 2.5 h zum Rückfluß erhitzt. Der LiAlH₄-Überschuß wird mit Eiswasser zersetzt und die filtrierte Lösung zur Trockene gebracht. Aus dem Rückstand werden durch präp. DC mit Benzol/Aceton (3+7) 30 mg (21 %) **8** erhalten. Rf = 0.25; Schmp. 138–140° (Ethylacetat). C₈H₉NO₃ (143.1) Ber. C 50.3 H 6.33 N 9.8 Gef. C 49.7 H 6.22 N 9.6 Mol.-Masse 143 (ms). – IR(KBr): 3400 (OH), 1660 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR(CD₃OD): δ (ppm) = 1.93 (s; CH₃), 4.19 (s; CH₂), 4.39 (s; CH₂), 4.83 (s; OH, NH). – MS(70 eV): m/e = 143 (54 % M⁺), 125 (64 % M⁺ – H₂O).

Umsetzung von 1a mit 9a bzw. 9b, allg. Vorschrift

1 mmol **1a** wird mit 1 mmol **9a** bzw. **9b** in 2 ml Acetanhydrid/Eisessig (2+1) 4 h zum Sieden erhitzt. Aus der eingeeengten Lösung kristallisiert das Kondensationsprodukt.

5,6-Dihydro-5-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-piperimidinyliden)-2-methyl-4H-1,4-oxazin-3-carbonsäureethylester (11a)

Aus 185 mg **1a** und 156 mg **9a**. Schmp. 201–202° (Ethanol); Ausb. 70 mg (22 %). C₁₄H₁₇N₃O₆ (323.3) Ber. C 52.0 H 5.29 N 13.0 Gef. C 51.8 H 5.15 N 12.8 Mol.-Masse 323 (ms). – IR (KBr): 1725 (CO

Ester), 1710, 1640, 1620 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 1.38 (t; J = 7 Hz, CH_3), 2.33 (s; CH_3), 3.28 (s; CH_3N), 3.36 (s; CH_3N), 4.38 (q; J = 7 Hz, CH_2), 5.53 (s; CH_2), 13.4 (NH).

5,6-Dihydro-5-(1,3-dimethyl-4,6-dioxo-2-thioxo-5-piperimidinyliden)-2-methyl-4H-1,4-oxazin-3-carbonsäureethylester (11b)

Aus 185 mg **1a** und 172 mg **9b**. Schmp. 215° (Ethanol); Ausb. 85 mg (25 %). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (339.4) Ber. C 49.6 H 5.05 N 12.4 Gef. C 49.1 H 5.02 N 12.0 Mol.-Masse 339 (ms). – IR (KBr): 1730 (CO Ester), 1660 (CO), 1090 cm^{-1} (C=S). – $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) = 1.40 (t; J = 7 Hz, CH_3), 2.39 (s; CH_3), 3.73 (s; CH_3N), 3.83 (s; CH_3N), 4.45 (q; J = 7 Hz, CH_2), 5.60 (s; CH_2), 13.8 (NH).

5-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-5-piperimidinyliden)-2-methylmorpholin-3-carbonsäureethylester (12)

Bei der katalytischen Hydrierung von 100 mg **11a** in 60 ml Ethanol mit 10proz. Pd-C wird nach Aufnahme eines Äquiv. H_2 **12** quantitativ erhalten. Schmp. 168–170° (Aceton). $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ (325.3) Ber. C 51.7 H 5.89 N 12.9 Gef. C 51.6 H 5.77 N 12.8 Mol.-Masse 325 (ms). – IR (KBr): 1740 (CO Ester), 1710, 1640, 1620 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}(\text{C}_6\text{D}_6)$: δ (ppm) = 0.80 (t; J = 7.5 Hz, CH_3), 0.99 (d; J = 6 Hz, CH_3), 3.22 (s; 2 CH_3N), 3.40 (cm; CH-CH), 3.79 (q; J = 7.5 Hz, CH_2), 4.98 und 5.44 (AB-System; J_{AB} = 19.5 Hz, CH_2), 12.9 (NH).

Literatur

- 1 7. Mitt.: H. Bartsch, Arch. Pharm. (Weinheim), 315, 684 (1982).
- 2 Teile der Dissertation G. Haubold, Wien 1980.
- 3 G.T. Newbold, F.S. Spring und W. Sweeny, J. Chem. Soc. 1954, 909.
- 4 E. Fraser, W. Paterson und G.R. Proctor, J. Chem. Soc. 1963, 5107.
- 5 S. Gabriel und Th. Posner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 1141 (1894).
- 6 Diplomarbeit O. Schwarz, Wien 1979.
- 7 M. Payard und J. Couquelet, Synthesis 1979, 889.
- 8 5. Mitt.: H. Bartsch und O. Schwarz, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 538 (1982).
- 9 F. Eiden, R. Wendt und H. Fenner, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 561 (1978).
- 10 A. Hantzsch, Justus Liebigs Ann. Chem. 222, 9 (1884); ibid. 222, 24 (1884); F. Feist, ibid. 257, 253 (1890).