



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 286 171 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 265/06
C 07 D 265/12
C 07 D 295/04
C 07 D 413/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 330 754 1	(22)	13.07.89	(44)	17.01.91
(71)	VEB Fahlberg-List Magdeburg, Chemische und pharmazeutische Fabriken, Alt-Salbkke 60-63, Magdeburg, 3013, DD				
(72)	Schroth, Werner, Prof. Dr. rer. nat. habil. Dipl.-Chem.; Rauch, Kathrin, Dipl.-Chem.; Jasche, Klaus, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Dietz, Hans-Jürgen, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Rieck, Gerhard, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD				
(73)	VEB Fahlberg-List, Chemische und pharmazeutische Fabriken, Magdeburg, 3013; Martin-Luther-Universität Halle, Sektion Chemie, Halle, 4010, DD				
(74)	siehe (71)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 2-Dialkylamino-5,6-dialkyl-substituierten-1,3-oxazin-4-onen				

(55) β -Ketocarbonsäureester; Enolisierung; Alkalisalze; Trimethylchlorsilan; Triethylamin; Silylierung; Dialkylcyanamid; Alkyltrimethylsilyl-ether; 1,3-Oxazin-4-on; Cycloaddition; Wirkstoffe

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 2-Dialkylamino-5,6-dialkylsubstituierten-1,3-oxazin-4-onen, die als Zwischenprodukte und als biologische Wirkstoffe vielfältige Verwendung finden. Erfindungsgemäß werden die Titelverbindungen durch Reaktion von β -Ketocarbonsäureestern oder deren Alkalisalze mit Trimethylchlorsilan und anschließender Umsetzung der Trimethylsiloxy-Verbindungen mit Dialkylcyanamiden hergestellt. Dabei sind verschiedene Varianten der Reaktionsbedingungen möglich. Die Titelverbindungen besitzen die allgemeine Formel I.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Dialkylamino-5,6-dialkylsubstituierten-1,3-oxazin-4-onen der allgemeinen Formel I, wobei R^1 und R^2 aliphatische, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochene Reste, R^3 und R^4 aliphatische Reste bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der allgemeinen Formel II oder der allgemeinen Formel IV, in denen R^3 und R^4 aliphatische Reste und R^5 Alkylreste sind, zunächst mit Trimethylchlorsilan zu Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen R^3 , R^4 und R^5 wiederum die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und diese anschließend mit Dialkylcyanamiden der allgemeinen Formel V, wobei R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, ohne Lösungsmittel bei höheren Temperaturen (bis etwa 200°C) umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der allgemeinen Formel II oder der allgemeinen Formel IV, in denen R^3 und R^4 aliphatische Reste und R^5 Alkylreste sind, zunächst mit Trimethylchlorsilan zu Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen R^3 , R^4 und R^5 wiederum die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und diese anschließend mit Dialkylcyanamiden der allgemeinen Formel V, wobei R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, ohne Lösungsmittel, bei höheren Temperaturen (bis etwa 200°C) und unter Entfernen des als Koproduct entstehenden Alkyl-trimethylsilyl-ethers während der Reaktion aus dem Reaktionsgemisch umgesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der allgemeinen Formel II oder der allgemeinen Formel IV, in denen R^3 und R^4 aliphatische Reste und R^5 Alkylreste sind, zunächst mit Trimethylchlorsilan zu Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen R^3 , R^4 und R^5 wiederum die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und diese anschließend mit Dialkylcyanamiden der allgemeinen Formel V, wobei R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, in einem Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur umgesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der allgemeinen Formel II oder der allgemeinen Formel IV, in denen R^3 und R^4 aliphatische Reste und R^5 Alkylreste sind, zunächst mit Trimethylchlorsilan zu Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen R^3 , R^4 und R^5 wiederum die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und diese anschließend mit Dialkylcyanamiden der allgemeinen Formel V, wobei R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, in einem Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur unter Entfernen des als Koproduct entstehenden Alkyl-trimethylsilyl-ethers während der Reaktion aus dem Reaktionsgemisch umgesetzt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 3 und 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß alle inerten Lösungsmittel mit einem Siedepunkt größer als 100°C eingesetzt werden können.

Hierzu 1 Seite Formeln und Reaktionsgleichungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 2-Dialkylamino-5,6-dialkylsubstituierten-1,3-oxazin-4-onen der allgemeinen Formel I, wobei R^1 und R^2 aliphatische, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochene Reste, R^3 und R^4 aliphatische Reste bedeuten. Diese Verbindungen können neben ihrem Einsatz in der Zwischenproduktenchemie vielfältige Verwendung als biologische Wirkstoffe finden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Bei dem bisher bekannten Verfahren zur Darstellung der 2-Dialkylamino-4,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[e][1,3]oxazin-4-one nach JÄGER und WENZELBURGER (G. JÄGER, J. WENZELBURGER, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1689-1712; G. JÄGER, Chem. Ber. 105, 137-149 (1972)) wird, ausgehend vom Adipinsäuredichlorid, durch Behandlung mit einer Eliminierungsbasis über Cyclisierung zum Fünfring und weitergehende HCl-Entbindung, ein hochreaktives cyclisches Acylketen gebildet, welches im Sinne einer 4 + 2-Cycloaddition durch eine Carbonylverbindung als Cyclopenten-anelliertes 1,3-Dioxin-4-on abgefangen wird. Das 1,3-Dioxin-4-on kann bei höheren Temperaturen wieder leicht in die Synthesekomponenten zerlegt werden, in Gegenwart von Dialkylcyanamid führt die Thermolyse zu den 2-Dialkylamino-4,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[e][1,3]oxazin-4-onen. Auf Grund des großen präparativen Aufwandes dieses Verfahrens und des langwierigen, komplizierten Reinigungsprozesses, dem das Produkt unterworfen werden muß, ist dieses Syntheseprinzip nur im Labormaßstab brauchbar und technisch problematisch und uneffektiv.

Darüber hinaus ist dieses Verfahren auf die Synthese von Fünfring-anellierten 2-Dialkylamino-1,3-oxazin-4-onen beschränkt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, 2-Dialkylamino-5,6-dialkylsubstituierte-1,3-oxazin-4-one unter technisch leicht zu beherrschenden Bedingungen und unter Verwendung verfügbarer Ausgangsmaterialien in einer weitgehend substituentenvariablen Synthese rationell zugänglich zu machen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues, weitgehend substituentenvariables Verfahren zur Herstellung von 2-Dialkylamino-5,6-dialkylsubstituierten-1,3-oxazin-4-onen der allgemeinen Formel I, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 oben angegebene Bedeutung besitzen, unter technisch zu beherrschenden Bedingungen und unter Verwendung verfügbarer Ausgangsstoffe zu entwickeln.

Erfindungsgemäß werden zunächst die entsprechenden Ausgangsverbindungen II mit Trimethylchlorsilan unter Zusatz von Basen (wie tertiäre Amine, Alkalihydroxide) in einem inerten Lösungsmittel (z. B. Benzen, Ether) bei Raumtemperatur umgesetzt. Es resultieren die Verbindungen der allgemeinen Formel III, als Koprodukt entsteht Chlorwasserstoff, der sofort durch die im Reaktionsgemisch vorliegende Base gebunden wird (Gleichung 1). Die Reaktionsführung erfolgt so, daß Ausgangsverbindung II, Base in geringem Überschuß und das Lösungsmittel vermengt werden und die Mischung bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise mit einem geringen Überschuß Trimethylchlorsilan versetzt wird. Das Gemisch läßt man über Nacht stehen, filtriert vom ausgeschiedenen Salz ab und wäscht mit dem verwendeten Lösungsmittel. Aus dem Filtrat entfernt man unter reduziertem Druck das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand fraktioniert (Variante A1).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III erhält man auch, wenn die Kalium- oder Natriumverbindungen IV der Ausgangsverbindungen II mit Trimethylchlorsilan in einem inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Die Reaktionsführung erfolgt hierbei so, daß Ausgangsverbindung IV mit dem Lösungsmittel vermengt wird und die Mischung unter Rühren tropfenweise mit einem geringen Überschuß Trimethylchlorsilan versetzt wird. Das anfallende Natrium- bzw. Kaliumchlorid wird abgesaugt, aus dem Filtrat unter reduziertem Druck weitestgehend das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert (Variante A2) (Gleichung 1).

Die Ausbeuten an Verbindung III sind größer als 90%.

Erfindungsgemäß werden weiterhin die entsprechenden Verbindungen III mit Dialkylcyanamid V ohne Lösungsmittel bei höheren Temperaturen oder in einem inerten Lösungsmittel mit einem Siedepunkt größer als 100°C (z. B. Xylen, Toluol oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie n-Nonan) bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Es resultieren die Verbindungen der allgemeinen Formel I, als Koprodukt entsteht Alkyl-trimethylsilyl-ether (Gleichung 2).

Die Reaktionsführung erfolgt so, daß Ausgangsverbindung III und das entsprechende Dialkylcyanamid V vermisch werden und die Mischung für 15 bis 30 Minuten bei höheren Temperaturen (etwa bis 200°C) gehalten wird. Das Koprodukt wird entweder während der Reaktion destillativ aus dem Gemisch oder nach beendeter Reaktion destillativ vom Produkt entfernt.

Beim Erkalten fällt Verbindung I aus, die mit n-Heptan gewaschen und bei Bedarf aus n-Heptan oder Benzin umkristallisiert wird (Variante B1 und B2).

Bei Verwendung eines Lösungsmittels werden Ausgangsverbindung III, das entsprechende Dialkylcyanamid V und das Lösungsmittel vermengt und die Mischung wird 3 bis 20 Stunden bei Rückflußtemperatur gehalten. Das Koprodukt wird wiederum entweder während der Reaktion destillativ aus dem Gemisch oder nach beendeter Reaktion vom Produkt abgetrennt.

Erfolgt die Reaktion in einem hochsiedenden aliphatischen Kohlenwasserstoff, so fällt beim Erkalten der Lösung Verbindung I kristallin an, erfolgt die Reaktion z. B. in Xylen oder Toluol, wird das Lösungsmittel verdampft. Verbindung I wird mit n-Heptan gewaschen und bei Bedarf umkristallisiert (Variante B3 und B4).

Die Daten einiger Verbindungen I sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle

Daten einiger Verbindungen I

Nr.	R^1, R^2	R^3, R^4	Fp (°C)	Ausbeute (%)
(1)	$R^1 = R^2 = CH_3$	$R^3 - R^4 = -(CH_2)_3-$	143-144	75
(2)	$R^1 = R^2 = C_2H_5$	$R^3 - R^4 = -(CH_2)_3-$	92-93	90
(3)	$R^1 - R^2 = -(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	$R^3 - R^4 = -(CH_2)_3-$	131-133	79
(4)	$R^1 - R^2 = -(CH_2)_4-$	$R^3 - R^4 = -(CH_2)_3-$	94-96	77
(5)	$R^1 - R^2 = -(CH_2)_6-$	$R^3 - R^4 = -(CH_2)_3-$	118-120	77
(6)	$R^1 = R^2 = CH_3$	$R^3 - R^4 = -(CH_2)_4-$	144-146	73
(7)	$R^1 = R^2 = C_2H_5$	$R^3 - R^4 = -(CH_2)_4-$	83-84	70
(8)	$R^1 - R^2 = -(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	$R^3 - R^4 = -(CH_2)_4-$	129-130	82
(9)	$R^1 - R^2 = -(CH_2)_4-$	$R^3 - R^4 = -(CH_2)_4-$	72-74	90
(10)	$R^1 - R^2 = -(CH_2)_6-$	$R^3 - R^4 = -(CH_2)_4-$	100-102	90
(11)	$R^1 = R^2 = C_2H_5$	$R^3 = CH_3, R^4 = H$	82-85	40
(12)	$R^1 = R^2 = CH_3$	$R^3 = CH_3, R^4 = H$	145-147	42

Ausführungsbeispiele

Die Varianten A1, A2, B1, B2, B3 und B4 der Erfindung werden nachstehend an einem Ausführungsbeispiel, der Darstellung von 2-Diethylamino-4,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[e] [1,3]oxazin-4-on (2), nacheinander näher erläutert.
2-Trimethylsiloxy-cyclopenten-1-carbonsäureethylester

Variante A1

31,2g (0,2 mol) Cyclopentan-2-on-carbonsäureethylester und 25g (0,25 mol) Triethylamin werden mit 200 ml Benzen gemischt und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 25g (0,23 mol) Trimethylchlorsilan tropfenweise versetzt. Anschließend rührt man 2 Stunden nach und läßt über Nacht stehen. Das Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert und mit 50 ml Benzen gewaschen. Aus dem Filtrat entfernt man unter reduziertem Druck weitestgehend das Benzen und destilliert den Rückstand fraktioniert.
Ausbeute: 43,3g (95%), Kp.: 97°C (0,06kPa)

Variante A2

35,6g (0,2 mol) Natriumsalz des Cyclopentan-2-on-carbonsäureethylesters werden mit 200 ml Benzen gemischt und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 25g (0,23 mol) Trimethylchlorsilan tropfenweise versetzt. Man rührt eine Stunde nach und filtriert vom Natriumchlorid ab. Aus dem Filtrat entfernt man unter reduziertem Druck weitestgehend das Benzen und destilliert den Rückstand fraktioniert.
Ausbeute: 41,5g (91%), Kp.: 97°C (0,06kPa)
2-Diethylamino-4,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[e] [1,3]oxazin-4-on

Variante B1

22,8g (0,1 mol) 2-Trimethylsiloxy-cyclopenten-1-carbonsäureethylester und 9,8g (0,1 mol) Diethylcyanamid werden 15 Minuten auf 160 bis 200°C erhitzt. Das bei der Reaktion entstandene Koprodukt, den Ethyl-trimethylsilyl-ether, destilliert man unter vermindertem Druck ab. Das 2-Diethylamino-4,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[e] [1,3]oxazin-4-on wird mit n-Heptan gewaschen und bei Bedarf aus n-Heptan oder Benzin (Fraktion 80 bis 110°C) umkristallisiert.
Ausbeute: 17,8g (85%), Fp.: 92-93°C

Variante B2

22,8g (0,1 mol) 2-Trimethylsiloxy-cyclopenten-1-carbonsäure-ethylester und 9,8g (0,1 mol) Diethylcyanamid werden langsam auf 160 bis 200°C erhitzt und 30 Minuten bei diesen Temperaturen belassen. Der mitentstehende Ethyl-trimethylsilyl-ether destilliert während der Reaktion aus dem Reaktionsgemisch über eine Kolonne ab. Das Produkt wird mit n-Heptan gewaschen und bei Bedarf aus n-Heptan oder Benzin (Fraktion 80 bis 110°C) umkristallisiert.
Ausbeute: 17g (82%), Fp.: 92-93°C

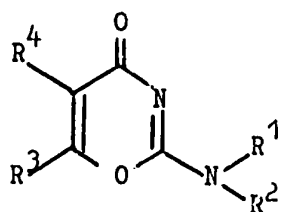
Variante B3

11,4g (0,05 mol) 2-Trimethylsiloxy-cyclopenten-1-carbonsäureethylester und 4,9g (0,05 mol) Diethylcyanamid werden mit 40 ml n-Nonan gemischt und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Ethyl-trimethylsilyl-ether wird anschließend abdestilliert, beim Erkalten der Lösung fällt 2-Diethylamino-4,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[e] [1,3]oxazin-4-on an, das isoliert, mit n-Heptan gewaschen und bei Bedarf aus n-Heptan oder Benzin (Fraktion 80 bis 110°C) umkristallisiert wird.
Ausbeute: 8,3g (80%), Fp.: 92-93°C

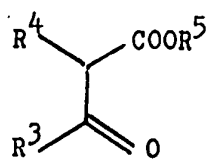
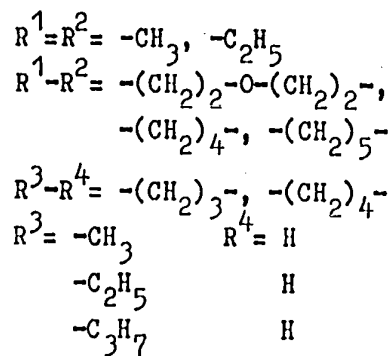
Variante B4

11,4g (0,05 mol) 2-Trimethylsiloxy-cyclopenten-1-carbonsäureethylester und 4,9g (0,05 mol) Diethylcyanamid werden mit 40 ml n-Nonan vermischt und 4 Stunden bis nahezu zum Sieden des Lösungsmittels erwärmt (etwa 145 bis 150°C). Der entstehende Ethyl-trimethylsilyl-ether destilliert sofort aus dem Reaktionsgemisch über eine Kolonne ab. Das Produkt wird abfiltriert, mit n-Heptan gewaschen und bei Bedarf aus n-Heptan oder Benzin (Fraktion 80-110°C) umkristallisiert.
Ausbeute: 10,5g (90%), Fp.: 92-93°C

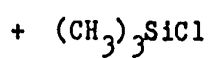
Formeln und Reaktionsgleichungen



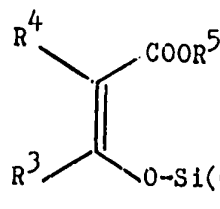
I



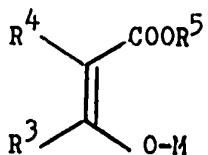
II



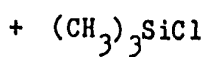
Base



III



IV

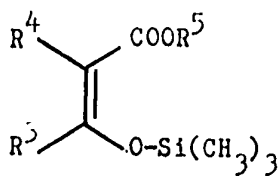


-MCl

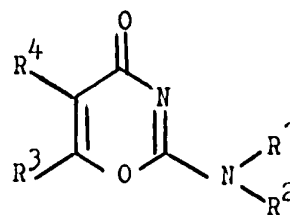
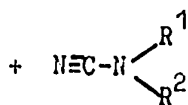
Gleichung 1

R⁵ = Alkyl

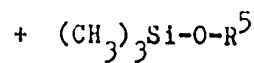
M = Na, K



III



I



Gleichung 2