

*DL-threo-2-Dimethylamino-1.2-diphenyl-äthanol (IX)*: In eine Aufschwemmung von 0.5 g  $\text{LiAlH}_4$  in 30 ccm Äther werden 0.5 g VIII unter Rühren eingetragen, über Nacht stehengelassen, 1 Stde. zum Sieden erhitzt und schließlich durch Zugabe von 0.5 ccm Wasser, 0.5 ccm 20-proz. Natronlauge und 1.5 ccm Wasser zersetzt. Es wird filtriert, mit 50 ccm Äther nachgewaschen, die trockenen Ätherfiltrate werden eingedampft. Aus 0.437 g Rückstand erhält man nach Umkristallisieren aus 3 ccm Petroläther 0.31 g (70% d. Th.) IX vom Schmp. 97–98° (Lit.<sup>15)</sup>: 97–98.5°).

*Jodmethylat*: Der nach zweitägigem Stehenlassen mit äther. *Methyljodid*-Lösung ausgefallene Niederschlag bildet nach Umfällen aus Äthanol/Äther Kristalle vom Schmp. 221–222° (Lit.<sup>13)</sup>: 219°).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NOJ}$  (383.3) Ber. C 53.27 H 5.79 N 3.66 Gef. C 53.15 H 5.72 N 3.85

Die *IR-Spektren* wurden in Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff ( $c = 5 \cdot 10^{-3}$  Mol/l) mit dem Zeiss-Spektralphotometer UR 10 aufgenommen. Schichtdicke 10 mm, LiF-Prisma. Möglicher Fehler  $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$ . Eine Zusammenstellung der charakteristischen Hydroxybanden siehe Tab. 1 der vorstehenden Mitteilung.

ERNST BIEKERT, DIETER HOFFMANN und FRIEDRICH J. MEYER

Über 1.4-Oxazine, I

## Darstellung kondensierter 1.4-Oxazinone-(2) durch Umsetzung von *o*-Aminophenolen mit $\alpha$ -Ketoestern

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München,  
und der Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Abteilung der Farbenfabriken Bayer AG,  
Werk Wuppertal-Elberfeld

(Eingegangen am 28. November 1960)

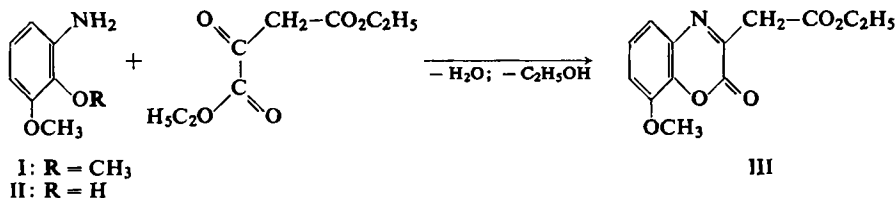
*o*-Aminophenole, Aminonaphthole und andere aromatische Hydroxy-amino-Verbindungen setzen sich mit  $\alpha$ -Ketocarbonsäureestern in hohen Ausbeuten zu kondensierten 1.4-Oxazinonen-(2) um. Diese eignen sich wegen ihrer hervorragenden Kristallisationseigenschaften sowohl zur Charakterisierung aromatischer Hydroxy-amino-Verbindungen als auch zur Charakterisierung von  $\alpha$ -Ketoestern.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Chemie der Polyhydroxy-chinoline wurde die Synthese der 4.7.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) beschrieben<sup>1)</sup>. Die Darstellung dieser Verbindung beginnt mit der Kondensation von 3-Amino-veratrol (I) mit Oxalessigester nach der von M. CONRAD und L. LIMPACH angegebenen Chinolinsynthese<sup>2)</sup>. Setzt man nun statt des *o*-Aminophenol-methyläthers (I) das freie

1) E. BIEKERT und L. ENSLEIN, Chem. Ber. 93, 634 [1960].

2) Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 944 [1887]; L. LIMPACH, ebenda 64, 969 [1931].

*o*-Aminophenol, in diesem Fall das Aminogujacol (II), mit Oxalessigester um, so verläuft die Reaktion grundsätzlich anders als mit 3-Amino-veratrol beschrieben<sup>1)</sup>:



Schon beim Zusammengeben der Komponenten erwärmt sich das Gemisch spontan, und nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad kristallisiert der zuerst flüssige Ansatz durch. Die dabei entstehende Verbindung kristallisiert aus Methanol in langen, gelben Nadeln und schmilzt mit 119° niedriger, als von einem 4-Hydroxychinolin-Derivat zu erwarten ist.

Das IR-Spektrum der Verbindung zeigt eine C=O-Valenzschwingungsbande bei 5.68  $\mu$  (1761/cm), die ihrer kurzwelligen Lage nach auf das Vorliegen einer Lactongruppe hinweist.

Aus der Elementaranalyse, die für die Zusammensetzung C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> sprach, und aus den IR- und UV-Spektren der Verbindung konnte geschlossen werden, daß sich unter Wasser- und Alkoholabspaltung ein 8-Methoxy-1.4-benzoxazinon-(2) (III) gebildet hat \*).

Die Klasse der 1.4-Benzoxazinone-(2) ist in der Literatur bisher fast unbekannt. Von W. WISLICENUS wurde die Umsetzung von *o*-Aminophenol mit Oxalessigester<sup>3)</sup> und mit *p*-Nitrophenyl-brenztraubensäureester<sup>4)</sup> im Sinne des obigen Reaktionsschemas beschrieben. Weitere Benzoxazinone, vor allem auch ausgehend von substituierten *o*-Aminophenolen, sind bisher weder beschrieben noch in ihrem chemischen Verhalten untersucht worden.

Die Umsetzung von substituierten *o*-Aminophenolen mit  $\alpha$ -Ketoestern schien aus folgenden Gründen bemerkenswert: Einmal liefert diese Reaktion eine Methode zur Isolierung und zur Charakterisierung von *o*-Aminophenolen<sup>5)</sup>. Zum anderen ist sie zur Trennung von isomeren *o*-Aminophenolen geeignet<sup>5)</sup>, und schließlich läßt sich das Oxazinon-(2)-System durch geeignete Reaktionsfolgen in Morpholone, *N*-substituierte Aminoalkohole und andere, bisher schwer zugängliche Verbindungstypen von synthetischem und pharmakologischem Interesse umwandeln<sup>6)</sup>.

Eine besondere Bereicherung dieser Möglichkeiten ergab sich, nachdem gezeigt werden konnte, daß auch beliebig substituierte aliphatische 1.2-Aminoalkohole bei Kondensation mit  $\alpha$ -Ketoestern unter besonderen Reaktionsbedingungen die bisher in der Literatur nicht beschriebenen 2.3-Dihydro-1.4-oxazinone-(6) (IV) liefern,

\* ) Zur Konstitution dieser Verbindungen vgl. die folgenden Mitteilungen dieser Reihe.

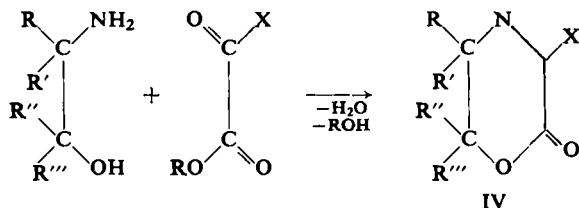
3) W. WISLICENUS und W. BECKH, Liebigs Ann. Chem. 295, 339 [1897].

4) W. WISLICENUS † und F. SCHULTZ, Liebigs Ann. Chem. 436, 55 [1924].

5) A. BUTENANDT, E. BIEKERT, M. DÄUBLE und K. H. KÖHRMANN, Chem. Ber. 92, 2172 [1959].

6) E. BIEKERT, Angew. Chem. 69, 103 [1957]; 69, 208 [1957]; 70, 168 [1958].

denen als Derivaten von 1.2-Aminoalkoholen großes pharmakologisches Interesse zukommt<sup>7)</sup>. Darüber soll jedoch später berichtet werden.



IV; R-R''' = H bzw. beliebige aliphatische, aromatische usw. Reste. X = Rest des  $\alpha$ -Ketoesters

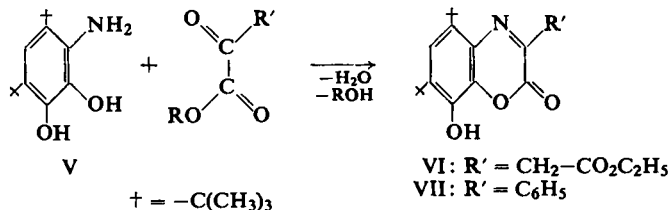
#### ANWENDBEREBEICH DER 1.4-OXAZINON-(2)-SYNTHESE

Der Anwendungsbereich der Kondensation von *o*-Aminophenolen mit  $\alpha$ -Ketoestern wurde unter breiter Variation der Reaktionspartner abgegrenzt. Angeregt durch die Ergebnisse der bakteriologischen Prüfungen<sup>8)</sup>, wurden eine große Zahl von Benzoxazinonen dargestellt, über die im folgenden zusammenfassend berichtet wird.

#### A. KONDENSATIONEN MIT OXALESSIGESTER

Da Oxalessigsäure-diäthylester aus seinem technisch dargestellten Na-Salz leicht zugänglich ist, wurde ein großer Teil der Kondensationen unter Variation der *o*-Aminophenol-Komponente mit ihm ausgeführt. Die Ausbeuten an Oxazinonen mit den verschiedenartig substituierten *o*-Aminophenolen sind durchweg sehr hoch.

Selbst bei starker sterischer Belastung verläuft der Ringschluß glatt und mit guten Ausbeuten. Das zeigt die Kondensation von 3-Amino-4.6-di-tert.-butyl-brenzcatechin (V) \*\*), die in 80-proz. Ausbeute 8-Hydroxy-5.7-di-tert.-butyl-1.4-benzoxazi-



non-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (VI) liefert. Mit Phenylglyoxylessigsäureester beträgt die Ausbeute an dem entsprechenden 3-Phenylderivat (VII) sogar 88%.

Sehr oxydationsempfindliche Aminophenole lassen sich zu den Oxazinonen umsetzen, wenn ihre nach Hydrierung der entsprechenden *o*-Nitrophenole erhaltenen Lösungen unter Wasserstoff in eine alkoholische Lösung von Oxalessigester einge-

<sup>7)</sup> E. BIEKERT, Angew. Chem. 71, 375 [1959].

<sup>8)</sup> Die bakteriologischen Prüfungen wurden in Elberfeld von Prof. Dr. G. DOMAGK und in München von Dr. G. LEBECK durchgeführt. Über ihre Ergebnisse wird an anderer Stelle berichtet werden.

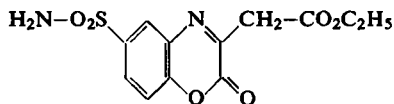
\*\*\*) Für Überlassung dieser Substanz sei den Herren Prof. Dr. E. MÜLLER und Dr. K. LEY gedankt.

saugt werden. Das äußerst empfindliche 2-Amino-resorcin läßt sich so z. B. in 80-proz. Ausbeute in sein völlig beständiges Benzoxazinonderivat (Tab., Nr. 12) überführen.

3-Hydroxy-anthranilsäure wird bei etwa 130° mit Oxallessigester umgesetzt. Auch hier liegt die Ausbeute an 5-Carboxy-1.4-benzoxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (Tab., Nr. 10) bei 80%.

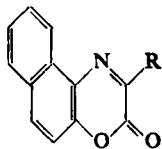
2-Amino-5-chlor-phenol, 2-Amino-4-chlor-phenol, 2-Amino-4.6-dichlor-phenol und 2-Amino-3.4.6-trichlor-phenol reagieren ebenfalls unter Bildung der Benzoxazinone (Tab., Nrr. 16, 17, 18, 19), wobei man die entsprechenden Nitroverbindungen nach katalytischer Hydrierung direkt in alkoholischer Lösung mit Oxallessigester umsetzen kann.

Unter Verwendung von 2-Amino-1-hydroxy-benzol-sulfonsäure-(4)-amid entsteht beim Erwärmen der Komponenten auf dem Wasserbad der 6-Aminosulfonyl-1.4-benzoxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (VIII) (Tab., Nr. 21).

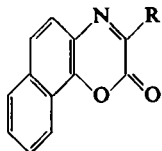


VIII

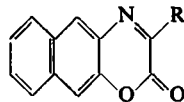
*Umsetzung mit isomeren Amino-naphtholen:* Wird 1-Nitroso-naphthol-(2) in Alkohol hydriert und diese Lösung mit Oxallessigester umgesetzt, so wird der Naphtho-[1'.2': 5.6]-1.4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (IX) (Tab., Nr. 23) erhalten. In gleicher Weise entstehen aus 2-Nitroso-naphthol-(1) und aus 2-Amino-naphthol-(3) die Isomeren X (Tab., Nr. 24) und XI (Tab., Nr. 22). Diese drei isomeren Naphthoxazinone sind gelb wie fast alle Verbindungen dieser Reihe.



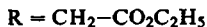
IX



X



XI



#### B. KONDENSATIONEN MIT ACETYL-BRENTZTRAUBENSÄURE-ÄTHYLESTER

Bei der Umsetzung von Acetyl-brenztraubensäure-äthylester mit *o*-Aminophenol bildet sich in etwa 90-proz. Ausbeute das gelborange 3-Acetyl-1.4-benzoxazinon-(2) (Tab., Nr. 25). Entsprechende 3-Acetyl-benzoxazinone lassen sich, ebenfalls in 70–90-proz. Ausbeuten aus substituierten *o*-Aminophenolen darstellen (Tab., Nrr. 26, 27, 28).

#### C. KONDENSATIONEN MIT PHENYLGLYOXYLSÄURE-ESTER

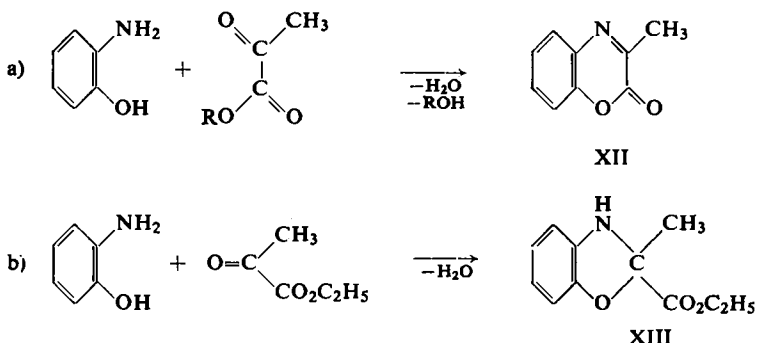
Phenylglyoxylsäure-ester setzt sich zwischen 90 und 140° mit beliebig substituierten *o*-Aminophenolen zu den 3-Phenyl-benzoxazinonen um. Wie schon oben am Beispiel des Amino-di-tert.-butyl-brenzcatechins (V) gezeigt wurde, verlaufen auch

diese Kondensationen mit Ausbeuten zwischen 80 und 90%. Die 3-Phenyl-Derivate eignen sich wegen des indifferenten Phenylsubstituenten besonders gut für weitere Umsetzungen am Benzoxazinonsystem.

Die Kondensationen können durch Erhitzen der Komponenten oder in indifferenten Lösungsmitteln, z. B. Toluol, durchgeführt werden.

#### D. BRENZTRAUBENSÄUREESTER

Brenztraubensäure-äthylester nimmt unter allen bisher untersuchten  $\alpha$ -Keto-carbonsäureestern eine gewisse Sonderstellung ein. Seine Reaktion mit *o*-Aminophenol verläuft ohne Lösungsmittel nicht einheitlich: Neben der erwarteten Sechsringsbildung (a) unter Wasser- und Alkoholabspaltung entsteht gleichzeitig unter Wasserabspaltung das Benzoxazolin-System (b):



Wasserabspaltungen dieser Art aus *o*-Aminophenolen und Ketonen sind als Darstellungsmethode für Benzoxazolinderivate beschrieben<sup>8)</sup>.

Der 2-Methyl-benzoxazolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XIII) wurde nach Verseifung zur freien Carbonsäure durch Analyse, UV- und IR-Spektren charakterisiert.

Einheitlicher verläuft diese Kondensation in Methanol, wobei das Methyl-benzoxazinon (XII) in Ausbeuten um 50% entsteht.

#### E. WEITERE $\alpha$ -KETOCARBONSÄUREESTER

Außer diesen etwas ausführlicher beschriebenen Ketoestern wurden u. a. noch folgende Verbindungen dieser Stoffklasse mit verschiedenen substituierten *o*-Aminophenolen umgesetzt: Phenyl-brenztraubensäureester, Benzoyl-brenztraubensäureester, [Chinoly-(2)]-brenztraubensäureester,  $\alpha$ -Keto-glutarsäure-diäthylester, Oxalbernsteinsäure-triäthylester und *o*-Nitrophenyl-glyoxyssäure-äthylester. Ein Teil der damit erhaltenen Benzoxazinone ist in der Tabelle aufgeführt.

#### VEREINFACHTE SYNTHESE VON BENZOXAZINONEN

In allen bisher beschriebenen Reaktionen zwischen *o*-Aminophenolen und  $\alpha$ -Keto-carbonsäureestern wurden die freien Verbindungen eingesetzt. Da die  $\alpha$ -Keto-carbonsäureester bei der Darstellung häufig als beständige Alkalisalze anfallen, die

<sup>8)</sup> F. I. KREYSA, V. F. MATURI, J. J. FINN, J. J. McCLARNON und F. LOMBARDO, J. Amer. chem. Soc. 73, 1155 [1951].

z. T., wie Na-Oxaloacetat, technische Produkte sind, und auch die *o*-Aminophenole in Form ihrer Hydrochloride leichter zu erhalten und aufzubewahren sind, lag es nahe, die *o*-Aminophenol-hydrochloride direkt mit Alkalisalzen von Ketoestern umzusetzen.

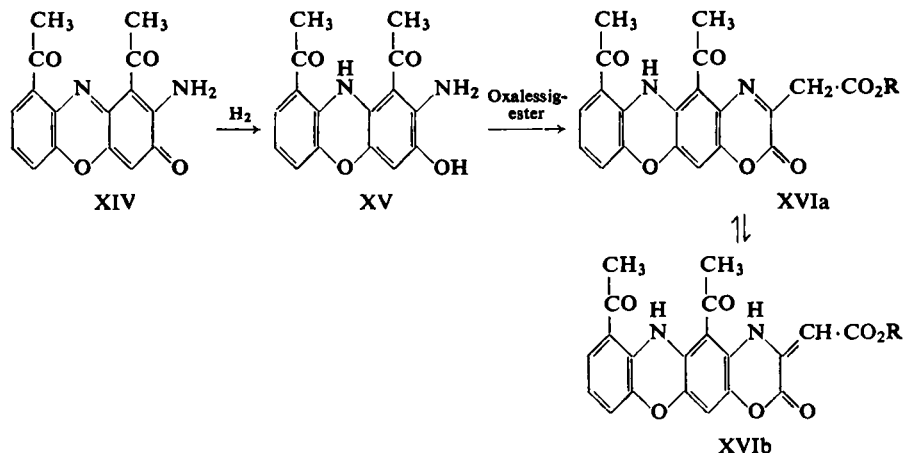
In der Tat reagieren *o*-Aminophenol-hydrochloride mit Na-Oxallessigester und Na-Acetyl-brenztraubensäureester in alkoholischen Lösungen innerhalb weniger Minuten in der gewünschten Weise.

Dieses Verfahren hat folgende Vorteile:

1. Die Darstellung der freien  $\alpha$ -Ketocarbonsäureester aus den Alkalisalzen, die meist mit erheblichen Verlusten verbunden ist, wird vermieden. Die Alkalisalze sind, im Gegensatz zu den freien Ketoestern, haltbar.
2. Die Hydrochloride der *o*-Aminophenole sind beständig und in der Regel leichter zugänglich.
3. Die Ausbeuten sind sehr hoch. Bei Verwendung von 80-proz. Methanol als Lösungsmittel kristallisieren die Oxazinone in so reiner Form aus, daß sich weiteres Umkristallisieren meist erübrigt.

#### ANWENDUNG DER OXAZINON-KONDENSATION

Wir haben die Kondensation von *o*-Aminophenolen und deren Abkömmlingen mit  $\alpha$ -Ketoestern in vielen Fällen dazu benutzt, solche Verbindungen zu charakterisieren und zu isolieren<sup>9)</sup>. Die dargestellten Oxazinone zeichnen sich vor allem durch ihr ausgezeichnetes Kristallisationsvermögen aus und fallen in sehr guten Ausbeuten an. Aus einer Vielzahl von Beispielen sei eines herausgegriffen, das die Anwendungsmöglichkeiten veranschaulichen soll<sup>9)</sup>.



Das von uns als Modellverbindung in der Chemie der Ommochrome untersuchte 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon-(2) (XIV) nimmt bei der katalytischen Hydrierung 1 Mol Wasserstoff auf und geht in seine autoxydable rote Dihydroform XV über<sup>10)</sup>.

<sup>9)</sup> Vgl. G. VON WETTSTEIN, Diplomarb. Univ. München 1960.

<sup>10)</sup> A. BUTENANDT, U. SCHIEDT und E. BIEKERT, Liebigs Ann. Chem. 588, 106 [1954].

Deren Struktur als *o*-Aminophenol-Derivat läßt sich nun durch die Darstellung des Oxazinonderivates XVIa bzw. XVIb festlegen, das bei der Umsetzung von XV mit Oxalessigester entsteht und dessen Struktur aus IR- und UV-spektroskopischen Vergleichen eindeutig gesichert ist<sup>9)</sup>.

Es sei hier schon darauf hingewiesen, daß Oxazinone mit einem zur Tautomerie befähigten Wasserstoffatom in der Seitenkette, wie die Analyse ihrer IR- und UV-Spektren zeigt, weitgehend in den tautomeren „Morpholonformen“ XVIb vorliegen. Die Spektren sollen später gesondert besprochen werden.

Herrn Prof. Dr. A. BUTENANDT danken wir herzlich für die Förderung dieser Arbeit, Frl. LORE ENSLEIN für ihre Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

#### A. Kondensationen mit Oxalessigester (Tab., Nrr. 1–24)

*8-Methoxy-1.4-benzoxazin-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (III)* (Tab., Nr. 7): 5 g *3-Nitro-guajacol* (0.03 Mol) werden in Äthanol mit Raney-Ni hydriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter N<sub>2</sub> wird das teils kristallisiert zurückbleibende *3-Amino-guajacol* mit 5.6 g *Oxalessigsäure-diäthylester* (0.03 Mol) versetzt und auf dem Wasserbad 1 Stde. erhitzt. Das erstarrte Reaktionsprodukt wird getrocknet und aus viel Methanol umkristallisiert. Der in hellgelben Nadelchen kristallisierte *Ester III* schmilzt bei 119°. Ausb. um 70%, bezogen auf Nitroguajacol.

*8-Hydroxy-5.7-di-tert.-butyl-1.4-benzoxazin-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (VI)* (Tab., Nr. 15): *3-Amino-4.6-di-tert.-butyl-brenzcatechin (V)* vom Schmp. 160° wird wie oben mit der äquiv. Menge *Oxalessigsäure-diäthylester* 30 Min. auf 100° erhitzt. Aus verd. Methanol kristallisiert das *Oxazinon VI* in zitronengelben Nadeln vom Schmp. 163°. Ausb. 79%.

*5-Carboxy-1.4-benzoxazin-(2)-essigsäure-(3)-äthylester* (Tab., Nr. 10): 241 mg *2-Amino-3-hydroxy-benzoessäure* (1.6 mMol) werden mit 700 mg *Oxalessigsäure-diäthylester* (3.7 mMol) im Ölbad langsam erhitzt. Bei 130° beginnt die heftige Reaktion unter starkem Aufschäumen, wobei Wasser und Äthanol abdestillieren. Die Temperatur wird 10 Min. auf 150–160° gehalten, die Mischung färbt sich braungelb. Nach Erkalten wird in salzsaurem Methanol aufgenommen und das hellgelbe *Oxazinon* aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 217°, Ausb. 87%.

#### *5-Hydroxy-1.4-benzoxazin-(2)-essigsäure-(3)-äthylester* (Tab., Nr. 12):

a) In einem Schenkel eines Doppel-Schlenk-Rohres, in dessen Brücke eine Filterplatte eingeschmolzen ist, werden 1.55 g *2-Nitro-resorcin* (10 mMol) in Äthanol mit Pd/Aktivkohle hydriert. Während der Hydrierung wird magnetisch gerührt.

Nach Beendigung der H<sub>2</sub>-Aufnahme wird ein geringer Unterdruck angelegt und die farblose, alkoholische Lösung des *2-Amino-resorcins* in den zweiten Schenkel übergeführt, in dem 2.0 g *Oxalessigester* (10.7 mMol) vorgelegt sind. Die Kondensation beginnt unter Erwärmung bereits bei Raumtemperatur und wird durch 1/2stdg. Erwärmen auf 50–60° beendet. Das *Oxazinon*, das aus Äthanol in gelben Nadeln vom Schmp. 172° kristallisiert, wird in einer Ausbeute von etwa 80% erhalten.

b) Die vorstehende Kondensation kann, vor allem mit größeren Mengen, auch so ausgeführt werden, daß die äthanolische Lösung des *Aminoresorcins* nach der katalyt. Hydrierung unter N<sub>2</sub> in eine Vorlage eingesaugt wird, in der sich *Oxalessigester* befindet. Beim langsamen Abdestillieren des Äthanol kristallisiert das *Oxazinon* aus.

*Naphtho-[2'.3': 5.6]-1.4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (XI)* (Tab., Nr. 22): 44.5 g *2-Amino-naphthol-(3)* (0.28 Mol) werden mit 70 g rohem *Oxalessigsäure-diäthylester* (0.37 Mol)  $1/2$  Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Ausb. 84% *XI*, tiefgelbe Nadeln vom Schmp. 173–175° (aus Benzol).

In gleicher Weise werden die Isomeren, *Naphtho-[1'.2': 5.6]-* und *Naphtho-[2'.1': 5.6]-1.4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester* (Tab., Nrr. 23, 24), dargestellt.

#### B. Kondensationen mit Acetyl-brenztraubensäure-äthylester (Tab., Nrr. 25–28)

*3-Acetyl-1.4-benzoxazinon-(2)* (Tab., Nr. 25): Zu 5.45 g *2-Amino-phenol* werden innerhalb 1 Stde. 7.9 g *Acetyl-brenztraubensäure-äthylester*<sup>11)</sup> unter Kühlung zugegeben und anschließend 1 Stde. auf 80° erwärmt. Beim Erkalten kristallisiert das Oxazinon in orange-farbenen Nadeln, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 159° schmelzen. Ausb. 88% d. Th.

In gleicher Weise werden die anderen *3-Acetyl-benzoxazinone* dargestellt.

#### Kondensationen mit den Na-Salzen der $\alpha$ -Ketoester und 2-Amino-phenol-hydrochloriden

a) *6-Methyl-1.4-benzoxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester* (Tab., Nr. 3): 3 g *2-Amino-4-methyl-phenol-hydrochlorid* werden in 30 ccm 90-proz. Methanol gelöst und 5.2 g techn. *Na-Oxalessigester* zugegeben. Beim Erwärmen auf 60–70° tritt zuerst klare Lösung ein, dann beginnt nach wenigen Minuten die Kristallisation des Oxazinons, das ohne weitere Reinigung bei 98° schmilzt. Ausb. 90%.

b) *7-Methyl-1.4-benzoxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester* (Tab., Nr. 2): Wie vorstehend ergeben *2-Amino-5-methyl-phenol-hydrochlorid* und techn. *Na-Oxalessigester* das *7-Methyl-oxazinon* in 90-proz. Ausbeute, das ohne weitere Reinigung bei 131° schmilzt.

c) *3-Acetyl-1.4-benzoxazinon-(2)* (Tab., Nr. 25) läßt sich in gleicher Weise darstellen: 1.47 g *2-Amino-phenol-hydrochlorid* werden in 20 ccm 85-proz. Methanol gelöst und 1.73 g *Na-Acetyl-brenztraubensäure-methylester* zugegeben. Nachdem beim Erwärmen zuerst klare Lösung eintritt, beginnt nach wenigen Minuten die Kristallisation des Oxazinons, das ohne Reinigung bei 158° schmilzt. Ausb. 70%.

d) 1 g *2-Amino-4-methyl-phenol-hydrochlorid* wird wie unter c) mit 1.04 g *Na-Acetyl-brenztraubensäureester* zum *6-Methyl-3-acetyl-1.4-benzoxazinon-(2)*, Tab., Nr. 27, umgesetzt. Schmp. 150°, Ausb. 75%.

#### C. Kondensationen mit Phenylglyoxylsäureester

##### *3-Phenyl-1.4-benzoxazinon-(2)* (Tab., Nr. 31)

a) *Ohne Lösungsmittel*: 17.8 g *Phenylglyoxylsäure-äthylester*<sup>12)</sup> (0.1 Mol) werden mit 10.9 g *2-Amino-phenol* (0.1 Mol)  $1 1/2$  Stdn. auf 110° erhitzt. Dabei destillieren Äthanol und Wasser ab. Beim Erkalten kristallisiert der Ansatz in hellrosa gefärbten Nadeln. Wird die Kondensation unter N<sub>2</sub> durchgeführt, so bleibt der Ansatz farblos. Das *3-Phenyl-benzoxazinon* wird aus Methanol umkristallisiert, die farblosen Nadeln schmelzen bei 117°. Ausb. 20.3 g (91% d. Th.).

b) *In Toluol*: Die vorstehende Umsetzung gelingt, ebenso wie die anderen Kondensationen, auch in indifferenten Lösungsmitteln. Beim Kochen der Komponenten in Toluol kann die Reaktion durch Messen des abgespaltenen Wassers in einem Wasserabscheider verfolgt werden. Die Ausbeuten betragen um 90%.

#### D. Kondensationen mit Brenztraubensäureester

a) 1 g *2-Amino-phenol* wird mit 1.06 g *Brenztraubensäure-äthylester* unter Rühren und Außenkühlung langsam vereint und anschließend 10 Min. auf siedendem Wasserbad erhitzt.

<sup>11)</sup> L. CLAISEN und N. STYLOS, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 2188 [1887].

<sup>12)</sup> L. CLAISEN, Ber. dtsh. chem. Ges. 12, 629 [1879].



## Reaktionspartner und isolierte Oxazine.

Die Ausbeuten liegen bei allen Kondensationen, je nach den Aufarbeitungsbedingungen, zwischen 75 und 90%. Lediglich die Reaktionen mit Brenztraubensäure-ester (Nrr. 29, 30) verlaufen uneinheitlich und liefern um 50% Oxazinon. Die Kondensation Nr. 44 wurde von Dr. TIMONEY Dublin, durchgeführt.

Nr.	Kondensationspartner		Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	isoliertes Oxazinon		
	<i>o</i> -Aminophenol	$\alpha$ -Ketoester			Ber.	Analysenwerte	
1	2-Amino-phenol	Die Versuche Nrr. 1—24 wurden mit Oxallessigester ausgeführt	112	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> (233.2)	Ber. C 61.79 Gef. C 61.55	H 4.75 H 4.74	N 6.01 N 6.17
2	2-Amino-5-methyl-phenol		132	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (247.2)	Ber. C 63.15 Gef. C 62.93	H 5.30 H 5.28	N 5.67 N 5.23
3	2-Amino-4-methyl-phenol		98	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (247.2)	Ber. C 63.15 Gef. C 63.54	H 5.30 H 5.69	N 5.67 N 5.38
4	2-Amino-4,5-dimethyl-phenol		112	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (261.3)	Ber. C 64.35 Gef. C 64.41	H 5.79 H 5.77	N 5.36 N 5.27
5	2-Amino-3,5-dimethyl-phenol		149	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (261.3)	Ber. C 64.35 Gef. C 64.08	H 5.79 H 5.65	N 5.36 N 5.49
6	2-Amino-4,6-dimethyl-phenol		115	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (261.3)	Ber. C 64.35 Gef. C 64.16	H 5.79 H 5.98	N 5.36 N 5.44
7	2-Amino-6-methoxy-phenol		119	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> (III) (263.2)	Ber. C 59.31 Gef. C 59.23	H 4.98 H 5.30	N 5.32 N 5.22
8	2-Amino-3-hydroxy-acetophenon		178	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> (275.2)	Ber. C 61.09 Gef. C 60.78	H 4.76 H 4.88	N 5.09 N 5.09
9	4-Amino-3-hydroxy-acetophenon		149	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> (275.2)	Ber. C 61.09 Gef. C 61.20	H 4.76 H 4.70	N 5.09 N 5.34
10	2-Amino-3-hydroxy-benzoesäure		217	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>6</sub> (277.2)	Ber. C 56.32 Gef. C 56.17	H 4.00 H 4.35	N 5.05 N 4.89
11	3-Amino-4-hydroxy-benzoesäure-äthylester		120	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub> (305.4)	Ber. C 58.99 Gef. C 59.56	H 4.95 H 5.28	N 4.59 N 4.51
12	2-Amino-resorcin		172	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> (249.2)	Ber. C 57.83 Gef. C 57.73	H 4.45 H 4.48	N 5.62 N 5.53
13	4-Amino-resorcin		135	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> (249.2)	Ber. C 57.83 Gef. C 57.62	H 4.45 H 4.58	N 5.62 N 5.66

14	Amino-hydrochinon	187	$C_{12}H_{11}NO_5$ (249.2)	Ber. C 57.83 Gef. C 58.13	H 4.45 H 4.77	N 5.62 N 5.65
15	3-Amino-4,6-di-tert.-butyl-brenzcatechin	163	$C_{20}H_{27}NO_5$ (VI) (361.4)	Ber. C 66.46 Gef. C 66.78	H 7.53 H 7.73	N 3.88 N 3.79
16	2-Amino-5-chlor-phenol	157	$C_{12}H_{10}ClNO_4$ (267.7)	Ber. N 5.23 Gef. N 5.33	Cl 13.25 Cl 13.84	
17	2-Amino-4-chlor-phenol	120	$C_{12}H_{10}ClNO_4$ (267.7)	Ber. N 5.23 Gef. N 5.29	Cl 13.25 Cl 13.35	
18	2-Amino-4,6-dichlor-phenol	160	$C_{12}H_8Cl_2NO_4$ (302.1)	Ber. N 4.64 Gef. N 4.87	Cl 23.47 Cl 23.02	
19	2-Amino-3,4,6-trichlor-phenol	164	$C_{12}H_6Cl_3NO_4$ (336.5)	Ber. N 4.36 Gef. N 4.41	Cl 31.61 Cl 31.30	
20	2-Amino-5-nitro-phenol	195	$C_{12}H_{10}N_2O_6$ · $\frac{1}{2}$ Dioxan (322.3)	Ber. C 52.17 Gef. C 52.25	H 4.38 H 4.56	N 8.70 N 8.98
21	2-Amino-1-hydroxy-benzol-sulfonsäure-(4)-amid	234	$C_{12}H_{12}N_2O_6S$ (VIII) (312.3)	Ber. N 8.97 Gef. N 9.09	S 10.27 S 10.24	
22	2-Amino-naphthol-(3)	173—175	$C_{16}H_{13}NO_4$ (XI) (283.3)	Ber. C 67.84 Gef. C 67.94	H 4.63 H 5.05	N 4.95 N 4.95
23	1-Amino-naphthol-(2)	160	$C_{16}H_{13}NO_4$ (IX) (283.3)	Ber. C 67.84 Gef. C 67.64	H 4.63 H 4.78	N 4.95 N 4.98
24	2-Amino-naphthol-(1)	145—147	$C_{16}H_{13}NO_4$ (X) (283.3)	Ber. C 67.84 Gef. C 67.80	H 4.63 H 5.12	N 4.95 N 4.89
25	2-Amino-phenol	160	$C_{11}H_9NO_3$ (203.2)	Ber. C 65.02 Gef. C 64.69	H 4.46 H 4.40	N 6.89 N 6.70
26	2-Amino-5-methyl-phenol	202	$C_{12}H_{11}NO_3$ (217.2)	Ber. C 66.35 Gef. C 66.27	H 5.10 H 5.36	N 6.45 N 6.61
27	2-Amino-4-methyl-phenol	148—152	$C_{12}H_{11}NO_3$ (217.2)	Ber. C 66.35 Gef. C 66.55	H 5.10 H 4.97	N 6.45 N 6.61
28	2-Amino-6-methoxy-phenol	212	$C_{12}H_{11}NO_4$ (233.2)	Ber. C 61.79 Gef. C 61.61	H 4.75 H 4.84	N 6.01 N 6.27
29	2-Amino-phenol	98—99	$C_9H_7NO_2$ (XII) (161.2)	Ber. C 67.07 Gef. C 66.77	H 4.38 H 4.65	N 8.69 N 9.03
	Acetyl-brenztraubensäure-äthylester					
	Acetyl-brenztraubensäure-äthylester					
	Acetyl-brenztraubensäure-äthylester					
	Acetyl-brenztraubensäure-äthylester					
	Brenztraubensäure-äthylester					

Nr.	Kondensationspartner		Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	isoliertes Oxazinon		
	<i>o</i> -Aminophenol	$\alpha$ -Ketoester			Analysenwerte		
30	2-Amino-6-methoxyphenol	Brenztraubensäure- äthylester	137	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> (191.2)	Ber. C 62.82 Gef. C 62.61	H 4.75 H 4.94	N 7.33 N 7.43
31	2-Amino-phenol	Phenyl-glyoxylsäure- äthylester	117	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>2</sub> (223.2)	Ber. C 75.33 Gef. C 75.44	H 3.90 H 3.90	N 6.28 N 6.46
32	2-Amino-4-methylphenol	Phenyl-glyoxylsäure- äthylester	135	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (237.2)	Ber. C 75.82 Gef. C 75.52	H 4.67 H 4.70	N 5.91 N 6.11
33	2-Amino-4-methyl-6-methoxyphenol	Phenyl-glyoxylsäure- äthylester	182	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (267.3)	Ber. C 71.88 Gef. C 71.88	H 5.17 H 5.17	N 5.32 N 5.32
34	4-Amino-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon	Phenyl-glyoxylsäure- äthylester	166	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (279.3)	Ber. C 73.11 Gef. C 73.11	H 4.69 H 4.76	N 5.14 N 5.10
35	2-Amino-4,6-di-tert.-butyl-brenzcatechin	Phenyl-glyoxylsäure- äthylester	174	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> (VII) (351.4)	Ber. C 75.18 Gef. C 75.03	H 7.17 H 7.44	N 3.88 N 3.79
36	2-Amino-naphthol(3)	Phenyl-glyoxylsäure- äthylester	190	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (273.3)	Ber. C 79.11 Gef. C 79.03	H 4.06 H 4.22	N 5.12 N 5.07
37	2-Amino-phenol	2-Nitrophenyl-glyoxylsäure- äthylester	170	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (268.2)	Ber. C 62.69 Gef. C 62.88	H 3.01 H 3.15	N 10.44 N 10.39
38	2-Amino-4-methylphenol	2-Nitrophenyl-glyoxylsäure- äthylester	185	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (282.2)	Ber. C 63.83 Gef. C 63.84	H 3.57 H 3.67	N 9.92 N 9.89
39	2-Amino-4,6-dichlor-phenol	2-Nitrophenyl-glyoxylsäure- äthylester	173	C <sub>14</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (337.1)	Ber. C 49.88 Gef. C 50.03	H 1.79 H 2.06	N 8.31 N 7.70
40	2-Amino-phenol	Phenyl-brenztraubensäure- äthylester	125	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (237.2)	Ber. C 75.94 Gef. C 75.94	H 4.79 H 4.79	N 5.90 N 5.80
41	2-Amino-phenol	$\alpha$ -Keto-glutarsäure- diäthylester	84	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (247.2)	Ber. C 63.15 Gef. C 63.81	H 5.30 H 5.26	N 5.67 N 5.73
42	2-Amino-phenol	Benzoyl-brenztraubensäure- äthylester	201	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (265.3)	Ber. C 72.45 Gef. C 72.24	H 4.18 H 4.13	N 5.28 N 5.23
43	2-Amino-phenol	Oxalbernstensäuretriäthylester	120	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub> (319.3)	Ber. C 60.19 Gef. C 60.17	H 5.37 H 5.49	N 4.39 N 4.67
44	2-Amino-phenol	[Chinolyl-(2)]-brenztraubensäure- äthylester	219	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (288.3)	Ber. C 74.99 Gef. C 74.93	H 4.20 H 4.35	N 9.72 N 9.88

Dabei färbt sich die Mischung orangerot. Nach Erkalten kristallisiert der Ansatz durch. Es wird in wenig Methanol aufgenommen; bei 0° scheiden sich 370 mg orangerote Kristalle vom Schmp. 91–95° ab, die aus Benzol über saurem Aluminiumoxyd (Woelm) chromatographiert werden. Die Benzolfractionen hinterlassen beim Eindampfen das *3-Methyl-1.4-benzoxazinon-(2)* (XII) (Tab., Nr. 29) in blaßgelben Kristallen, die nach Umkristallisation aus Methanol bei 98–99° schmelzen.

b) Wird der gleiche Ansatz wie oben nach 1/2 stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad und nach Erkalten mit Essigester versetzt, so scheiden sich 400 mg hellgelbe Kristalle vom Zers.-P. 135–140° ab. Nach dem IR-Spektrum handelt es sich dabei um den *2-Methyl-benzoxazolin-carbonsäure-(2)-äthylester* (XIII), der sich jedoch sehr schwer reinigen läßt. Zur Charakterisierung wird der Ester in 1 n HCl verseift, die freie *2-Methyl-benzoxazolin-carbonsäure-(2)* bildet aus 1 n HCl schwach rötliche Tetraeder vom Schmp. 182–183°.

$C_9H_9NO_3$  (179.2) Ber. C 60.33 H 5.06 N 7.82 Gef. C 59.81 H 5.25 N 7.78

c) Die Lösung von 15 g *2-Amino-phenol* in 200 ccm Methanol wird mit 16 g *Brenztraubensäure-äthylester* in 100 ccm Methanol 1/2 Stde. unter Rückfluß und Durchleiten von N<sub>2</sub> gekocht, filtriert und kalt eingeeengt. Dabei kristallisiert das *Oxazinon XII* aus; aus der Mutterlauge wird nach längerem Aufbewahren bei –20° weiteres Produkt erhalten. Ausb. 10.3 g (45%).

*8-Methoxy-3-methyl-1.4-benzoxazinon-(2)* (Tab., Nr. 30): 1 g *3-Nitro-guajacol* wird mit Raney-Ni in Äthanol hydriert und das *Aminoguajacol* wie vorstehend mit 0.7 g *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt. Dabei färbt sich das Gemisch rot. Man erwärmt kurz und kristallisiert nach dem Erkalten aus Methanol um. Zur weiteren Reinigung wird das *Oxazinon* in Benzol aufgenommen und über saurem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Woelm) chromatographiert. Mit Benzol werden hellgelbe Kristalle isoliert, die nach weiterem 2maligem Umkristallisieren aus Methanol bei 137° schmelzen.

#### E. Kondensationen mit verschiedenen $\alpha$ -Ketosäureestern

Die Kondensationen mit *2-Nitrophenyl-glyoxylsäureester*, Tab., Nrr. 37, 38, 39, erfordern höhere Reaktionstemperaturen als die bisher beschriebenen Umsetzungen. So beginnt z. B. die Kondensation des *2-Amino-4.6-dichlor-phenols* erst bei 170–180°, das *6.8-Dichlor-3-[2-nitro-phenyl]-1.4-benzoxazinon-(2)* (Tab., Nr. 39) wird in der üblichen Weise isoliert und gereinigt.

Die Umsetzungen von *Phenyl-brenztraubensäureester*, *Benzoyl-brenztraubensäureester*,  *$\alpha$ -Keto-glutarsäure-diäthylester*, *Oxalbernsteinsäure-triäthylester* und [*Chinolyl-(2)*]-*brenztraubensäure-äthylester* mit *o-Aminophenol* werden bei 90–100° durchgeführt, die Oxazinone lassen sich aus Methanol oder Äthanol umkristallisieren (Tab., Nrr. 40–44).

*Kondensation von 3-Amino-2-hydroxy-4.5-diacetyl-phenoxazin (XV) mit Oxalessigester*<sup>10)</sup>: 500 mg (1.69 mMol) *3-Amino-4.5-diacetyl-phenoxazin* (XIV) werden in 130 ccm Äthanol suspendiert und bei 20° über Raney-Ni hydriert. Dabei tritt unter Rotfärbung Lösung ein. H<sub>2</sub>-Verbrauch 94%, berechnet auf 1 Mol H<sub>2</sub>.

Die tiefrote Lösung von XV wird unter Wasserstoff vom Katalysator abfiltriert. In die Vorlage werden zuvor 1 g *Oxalessigester* eingetragen. Dann wird die Hauptmenge des Äthanol abdestilliert, wobei ein roter Niederschlag ausfällt. Nach mehrstündigem Aufbewahren bei 0° wird von den roten Nadeln abfiltriert und mit Äthanol und Äther gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Benzol schmilzt das *Oxazinon XVIa* bzw. *XVIb* bei 221–222°. Ausbeute an papierchromatographisch einheitlichem Produkt 61%, bezogen auf XIV.

$C_{22}H_{18}N_2O_7$  (422.4) Ber. C 62.55 H 4.29 N 6.63 Gef. C 62.95 H 4.59 N 6.15