

E geklärt und gereinigt. Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand mit heißem Propanol-(1) extrahiert. Nach Zugabe von Äther fällt ein farbloses Produkt aus, das aus Propanol-(1)/Äther umkristallisiert wird. Ausb. 52% d. Th. Nadeln. Schmp. 228–233° (Zers.).

$C_{18}H_{17}N_5O_6 \cdot H_2O$ (417.4) Ber. C 51.80 H 4.38 N 16.78 Gef. C 51.64 H 4.70 N 16.85

17b. *Glycyl-glycyl-L-histidin*: Vorstehende Verbindung wird mit einem Überschuß an Hydrazinhydrat über Nacht stehengelassen. Nach Zugabe von Äthanol wird noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft i. Vak. ein und kristallisiert aus Propanol-(1)/Äther um. Ausb. 85% d. Th., Schmp. unscharf bei 100°.

$C_{10}H_{15}N_5O_4 \cdot N_2H_4$ (301.3) Ber. N 32.54 Gef. N 32.50

ERNST BIEKERT, DIETER HOFFMANN und LORE ENSLEIN

Über 1.4-Oxazine, IV¹⁾

Kondensation von 1.2-Amino-alkoholen mit α -Ketocarbonsäure-estern zu 5.6-Dihydro-1.4-oxazinonen-(2)

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 15. April 1961)

Aus 1.2-Amino-alkoholen und α -Ketoestern entstehen unter Wasser- und Alkoholabspaltung Derivate des bisher nicht beschriebenen 5.6-Dihydro-1.4-oxazinons-(2). Um die Bildung von Amidn zu vermeiden, werden die Kondensationen unter Zusatz von Eisessig durchgeführt. Die Dihydro-oxazinone lassen sich alkalisch unter Regeneration der eingesetzten Aminoalkohole spalten, wobei Synthese und Spaltung bei optisch aktiven Aminoalkoholen ohne Konfigurationsänderung erfolgen.

Wie wir in den vorhergehenden Mitteilungen dieser Reihe zeigen konnten²⁾, bilden sich bei der Umsetzung von *o*-Aminophenolen mit α -Ketoestern unter Abspaltung von Wasser und Alkohol 1.4-Benzoxazinone-(2) in meist hohen Ausbeuten. Diese sehr gut kristallisierenden Verbindungen können sowohl zur Charakterisierung von α -Ketoestern als auch zur Charakterisierung von *o*-Aminophenolen verwendet werden³⁾ und lassen sich reduktiv in Morpholone und *N*-substituierte Aminoalkohole überführen²⁾. Im folgenden soll mitgeteilt werden, daß sich, ähnlich wie *o*-Aminophenole, auch 1.2-Amino-alkohole mit α -Ketoestern unter Wasser- und Alkoholabspaltung umsetzen⁴⁾. Damit wird der Anwendungsbereich dieser „Ketoesterkondensation“ beträchtlich erweitert.

¹⁾ III. Mittel.: E. BIEKERT und L. ENSLEIN, Chem. Ber. **94**, 1851 [1961].

²⁾ I. und II. Mittel.: E. BIEKERT, D. HOFFMANN und F. J. MEYER, Chem. Ber. **94**, 1664, 1676 [1961].

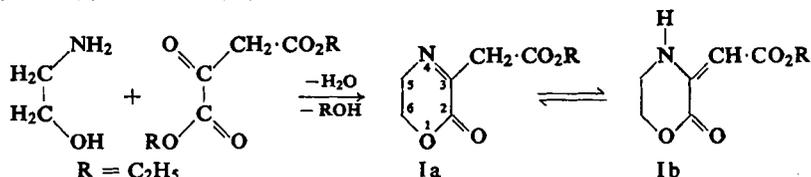
³⁾ A. BUTENANDT, E. BIEKERT, M. DÄUBLE und K. H. KÖHRMANN, Chem. Ber. **92**, 2172 [1959].

⁴⁾ Vgl. E. BIEKERT, Angew. Chem. **71**, 375 [1959].

5.6-DIHYDRO-1.4-OXAZINONE-(2)

Aminoalkohole sind sehr viel stärker basisch als Aminophenole. Es war daher zu erwarten, daß bei ihrer Umsetzung mit α -Ketosäureestern neben dem Oxazinonring-schluß oder sogar als einzige Reaktion Aminolyse der Esterbindung unter Ausbildung von Säureamiden erfolgt.

Um so überraschender war der Befund, daß Äthanolamin mit Oxalessigester in stark exothermer Reaktion in 90-proz. Ausbeute den 5.6-Dihydro-1.4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (Ia, b) bildet:



Die Konstitution des Kondensationsproduktes I – dessen analytische Zusammensetzung C₈H₁₁NO₄ zeigt, daß es aus Äthanolamin und Oxalessigester unter Abspaltung von Wasser und Äthanol entstanden ist – läßt sich aus seinem IR-Spektrum ableiten. Wie bei den Benzoxazinonen liegen diese Verbindungen immer dann, wenn in der Seitenkette tautomeriefähiger Wasserstoff vorhanden ist, in den tautomeren Morphonolformen vor^{1,2)}.

Tatsächlich läßt sich auch das IR-Spektrum des 5.6-Dihydro-1.4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylesters nicht mit der Formel Ia in Einklang bringen.

Das Spektrum zeigt bei 3311/cm (3.02 μ) eine mittelstarke Bande, die nach Lage und Form auf die Anwesenheit einer N–H-Gruppierung schließen läßt. Die starke und sehr scharfe C=O-Valenzschwingung der Lactongruppe bei 1745/cm (5.73 μ) tritt an der erwarteten Stelle auf. Eine sehr intensive, scharfe Bande liegt bei 1669/cm (5.99 μ), eine weitere bei 1631/cm (6.13 μ). Beide sind nur unter der Annahme einer konjugiert ungesättigten C=O-Gruppe verständlich.

Daß die Bande bei 3311/cm einer N–H-Valenzschwingung angehört, läßt sich durch Deuterierung der Substanz nachweisen. Das IR-Spektrum des deuterierten Oxazinons Ib zeigt, wie erwartet, bei 2475/cm (4.04 μ) eine N–D-Valenzschwingung⁵⁾, während die entsprechende N–H-Bande bei 3311/cm weitgehend verschwunden ist.

Alle diese Befunde lassen sich zwanglos deuten, wenn dem Oxazinon I die tautomere Struktur des 3.4.5.6-Tetrahydro-3-carbäthoxymethylen-1.4-oxazinons-(2) (Ib) zugeordnet wird.

Das Ringsystem des 5.6-Dihydro-1.4-oxazinons-(2) ist, ebenso wie das zugrunde liegende 5.6-Dihydro-1.4.2-oxazin-System bisher nicht beschrieben⁶⁾.

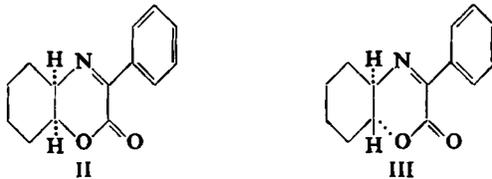
In prinzipiell gleicher Weise, wie oben gezeigt, verlaufen die Kondensationen mit *cis*- und *trans*-2-Amino-cyclohexanol-(1)⁷⁾:

⁵⁾ Vgl. W. BRÜGEL, Einführung in die IR-Spektroskopie, S. 212, Verlag D. Steinkopff Darmstadt, 1954.

⁶⁾ R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. 6, S. 501, John Wiley & Sons, Chapman & Hall, New York-London, 1957.

⁷⁾ Dargestellt nach: GESELLSCHAFT FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE IN BASEL, Engl. Pat. 454 042 [1935]; C. 1937, 2260.

Aus *cis*-2-Amino-cyclohexanol-(1) und Phenylglyoxylsäureester wird bei einer Reaktionstemperatur von 110° die *cis*-Verbindung II vom Schmp. 121°, aus *trans*-Cyclohexanolamin und Phenylglyoxylsäureester in gleicher Weise das *trans*-Isomere III vom Schmp. 130° gebildet.



Da in diesen Verbindungen keine Tautomerie im Sinne $Ia \rightleftharpoons Ib$ möglich ist, liegen hier echte Dihydro-oxazinone vor.

DIE pH-ABHÄNGIGKEIT DER 5,6-DIHYDRO-OXAZINON-BILDUNG

Während die vorerwähnten Kondensationen praktisch einheitlich zu Oxazinonen verlaufen, ist das in anderen Beispielen nicht der Fall⁸⁾.

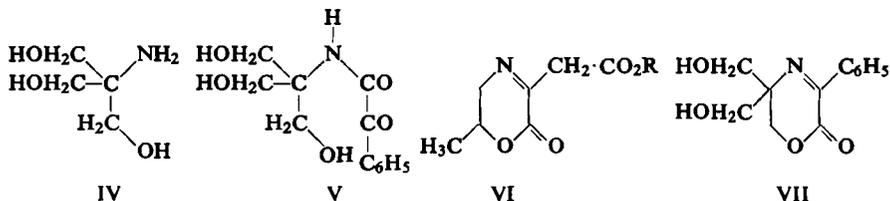
So entsteht beim Erhitzen von 2-Amino-butanol-(1) mit Phenylglyoxylsäureester neben 5-Äthyl-3-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2) das Phenylglyoxylsäureamid des Aminobutanols.

Unter Verwendung von 2-Amino-2-hydroxymethyl-propandiol-(1,3) (IV) (Tris-puffer) bildet sich ausschließlich das Amid V, aus 1-Amino-propanol-(2) und Oxal-essigester vorwiegend ein Diamid $C_8H_{18}N_2O_5$, dessen Struktur noch nicht bestimmt ist.

Offensichtlich ist diese Konkurrenzreaktion zum Oxazinonringschluß auf die stärkere Basizität der Aminoalkohole zurückzuführen: Die Aminolyse der Esterbindung tritt in Konkurrenz zur Ausbildung der Schiffschen Basen, die den Ringschluß einleitet.

Damit zeigt sich auch die Möglichkeit, die gewünschte Oxazinonbildung zu erzwingen, indem durch Erniedrigen der pH-Werte der vorgelegten Aminoalkohole auf etwa 6–8 zu Beginn der Reaktion die Geschwindigkeit der Aminolyse gegenüber der säurekatalysierten Wasserabspaltung zur Schiffschen Base vermindert wird.

Während der Kondensationen sinken die pH-Werte durch Verbrauch der Aminogruppen weiter ab, und es kann jetzt der ebenfalls säurekatalysierte Lactonringschluß vor sich gehen.



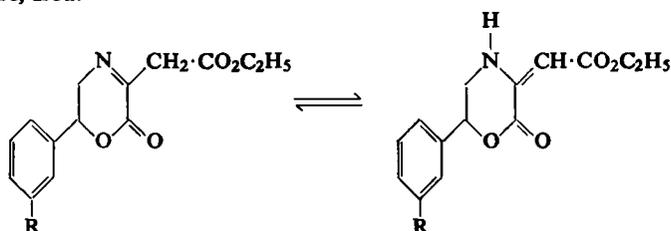
⁸⁾ Vgl. dazu die V. Mitteil.: E. BIEKERT und J. SONNENBICHLER, Chem. Ber. 94, 2785 [1961], nachstehend.

Die Umsetzungen mit 1-Amino-propanol-(2) und 2-Amino-2-hydroxymethyl-propandiol-(1.3) (IV) führen so in 60–70-proz. Ausbeuten zu den gewünschten Oxazinonen VI und VII.

6-PHENYL-5.6-DIHYDRO-1.4-OXAZINONE-(2)

Die große physiologische und pharmakologische Bedeutung der 1-Phenyl-äthanolamine-(2) ließ es reizvoll erscheinen, Oxazinonderivate solcher Aminoalkohole darzustellen und pharmakologisch zu untersuchen. Es ist denkbar, daß die 6-Phenyl-oxazinone im Organismus in die Komponenten aufgespalten werden; damit eröffnet sich die Möglichkeit, Sympathicomimetica der Adrenalinreihe mit Depotwirkung darzustellen.

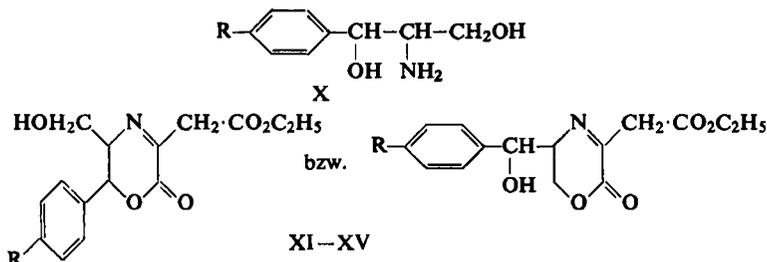
DL-1-Phenyl-äthanolamin-(2) gibt bei der Kondensation mit Oxalessigester bei pH 7–8 DL-6-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (VIII, VIIIa). Entsprechend erhält man aus 1-[3-Benzoyloxy-phenyl]-äthanolamin-(2) das Oxazinon IX, IXa.



VIII, VIIIa: R = H
IX, IXa: R = -O-CH₂-C₆H₅

UMSETZUNG DER STEREOISOMEREN 1-[*p*-NITROPHENYL]-2-AMINO-PROPANDIOLE-(1.3)

Ebenfalls aus pharmakologischem Interesse wurden Oxazinone dargestellt, deren Aminoalkoholkomponente X im Antibioticum Chloramphenicol vorgebildet ist⁹⁾. Die Umsetzungen mit Oxalessigester verlaufen hier in etwa 60-proz. Ausbeute. Die Frage, ob sich dabei der Lactonring unter Einbeziehung des endständigen, primären oder des sekundären α -ständigen Hydroxyls schließt, bedarf noch der Klärung.



Die dargestellten Dihydro-oxazinone und zwei Dihydro-oxazinone aus 1-Phenyl-2-amino-propandiol-(1.3) haben folgende Eigenschaften:

⁹⁾ M. C. REBSTOCK, H. M. CROOKS, J. CONTROULIS und Q. R. BARTZ, J. Amer. chem. Soc. 71, 2458 [1949].

Dihydro-oxazinon		aus	Schmp.	$[\alpha]_D^{25}$ (Essigester)
XI	R = NO ₂	DL- <i>threo</i> -1-[<i>p</i> -Nitro-phenyl]-2-amino-propandiol-(1.3)	190°	
XII	R = NO ₂	D-(−)- <i>threo</i> -1-[<i>p</i> -Nitro-phenyl]-2-amino-propandiol-(1.3)	157–161°	+52°
XIII	R = NO ₂	L-(+)- <i>threo</i> -1-[<i>p</i> -Nitro-phenyl]-2-amino-propandiol-(1.3)	160–161°	−53°
XIV	R = H	DL- <i>threo</i> -1-Phenyl-2-amino-propandiol-(1.3)	125–129°	
XV	R = H	DL- <i>erythro</i> -1-Phenyl-2-amino-propandiol-(1.3)	99°	

ALKALISCHE SPALTUNG DER 5.6-DIHYDRO-1.4-OXAZINONE-(2)

Alkalisch lassen sich die optisch aktiven Oxazinone XII und XIII unter Erhalt der Konfiguration wieder in die Aminoalkohole aufspalten. Die Spaltung erfolgt in guten Ausbeuten durch Erwärmen in 2*n* NaOH. Damit ist bei den Dihydro-oxazinonen die Möglichkeit zur Regeneration der Aminoalkoholkomponente gegeben, wie sie für die Benzoxazinone in einer der folgenden Mitteilungen dieser Reihe noch beschrieben werden soll.

Wir danken Herrn Professor Dr. A. BUTENANDT herzlich für die großzügige Förderung dieser Arbeit, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Bereitstellung von Mitteln. Den CHEMISCHEN WERKEN HÜLS und den FARBENFABRIKEN BAYER sei für die Überlassung von Aminoalkoholen gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

5.6-Dihydro-1.4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (1a) bzw. 3.4.5.6-Tetrahydro-3-carb-äthoxymethylen-1.4-oxazinon-(2) (1b): Zu 1.6 ccm Oxalessigsäure-diäthylester läßt man innerhalb weniger Min. unter Rühren 0.6 ccm Äthanolamin zutropfen. Infolge der sofort einsetzenden sehr stark exothermen Reaktion muß zur Vermeidung zu starker örtlicher Überhitzung gut gekühlt werden. Der Ansatz kristallisiert in kurzer Zeit völlig durch. Das Oxazinon I wird durch Umkristallisieren aus Methanol in langen, weißen Nadeln vom Schmp. 75° erhalten. Ausb. 1.65 g (89% d. Th.).

C₈H₁₁NO₄ (185.2) Ber. C 51.88 H 5.99 N 7.56 Gef. C 51.97 H 6.27 N 7.60

cis-3-Phenyl-4a.5.6.7.8.8a-hexahydro-1.4-benzoxazinon-(2) (II): 1.3 g *cis*-2-Amino-cyclohexanol-(1) (Schmp. 65°)⁷⁾ werden mit 2.2 g Phenylglyoxylsäure-äthylester 1 Stde. auf 110° erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisiert der Ansatz durch. Aus Methanol wird das Oxazinon II in farblosen Blättchen vom Schmp. 121° erhalten. Ausb. 1.8 g (72% d. Th.).

C₁₄H₁₅NO₂ (229.3) Ber. C 73.34 H 6.60 N 6.11 Gef. C 73.49 H 6.68 N 5.88

trans-3-Phenyl-4a.5.6.7.8.8a-hexahydro-1.4-benzoxazinon-(2) (III): In gleicher Weise wie vorstehend wird aus *trans*-2-Amino-cyclohexanol-(1) (Schmp. 72°)⁷⁾ und Phenylglyoxylsäure-äthylester das *trans*-Oxazinon III erhalten, das aus Methanol in farblosen Blättchen vom Schmp. 130° kristallisiert. Ausb. 70% d. Th.

C₁₄H₁₅NO₂ (229.3) Ber. C 73.34 H 6.60 N 6.11 Gef. C 73.29 H 6.83 N 5.83

Der Misch-Schmelzpunkt der beiden Isomeren zeigt eine deutliche Depression (113–115°), die IR-Spektren sind verschieden.

Umsetzung von 2-Amino-butanol-(1) mit Phenylglyoxylsäureester: 5 g 2-Amino-butanol-(1) werden mit 9.9 g Phenylglyoxylsäure-äthylester 1 Stde. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten erhält man ein hellgelbes, dickes Öl, das dreimal mit je 15 ccm trockenem Benzol extrahiert wird. Die vereinigten Benzolauszüge werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Aus dem zurückbleibenden, fast farblosen Öl wird das 5-Äthyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) durch Destillation gewonnen. Sdp.₁ 142–144°. Ausb. etwa 40%.

C₁₂H₁₃NO₂ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 70.64 H 6.40 N 6.84

Der Rückstand der Benzolextraktion besteht aus dem Phenylglyoxylsäureamid des 2-Amino-butanols-(1), das aus Benzol in farblosen Nadelchen vom Schmp. 103° kristallisiert. Ausb. etwa 30%.

C₁₂H₁₅NO₃ (221.2) Ber. C 65.13 H 6.83 N 6.33 Gef. C 65.13 H 6.80 N 6.35

Phenylglyoxylsäureamid des 2-Amino-2-hydroxymethyl-propandiols-(1.3) (V): 23.9 g Phenylglyoxylsäure-äthylester (0.13 Mol) werden mit 17 g (0.14 Mol) reinem 2-Amino-2-hydroxymethyl-propandiol-(1.3) (IV, Trispuffer) auf 110–115° erhitzt. Nach etwa 20 Min. beginnt unter Abdestillieren von Äthanol eine heftige Reaktion, wobei sich der Ansatz verflüssigt. Nach insgesamt 50 Min. Erhitzen ist die Reaktion beendet. Beim Abkühlen kristallisiert das Amid V. Es läßt sich aus Methanol/Essigester oder Wasser umkristallisieren, die farblosen Blättchen schmelzen bei 159°. Ausb. um 90%.

C₁₂H₁₃NO₅ (253.2) Ber. C 56.91 H 5.97 N 5.53 O 31.59

Gef. C 57.12 H 5.99 N 5.61 O 31.47 Mol.-Gew. 235

Das IR-Spektrum des Amids V zeigt O–H- und N–H-Valenzschwingungsbanden bei 3484/cm, 3300/cm und 3205/cm. Zwischen 2000 und 1666/cm tritt keine Absorption auf, die Amid-I-Bande liegt bei 1656/cm. Eine Schulter bei 1667/cm ist auf die mit dem aromatischen Ring konjugierte C=O-Gruppe zurückzuführen.

Kondensationen unter Erniedrigung der pH-Werte

3-Phenyl-5.5-bis-hydroxymethyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (VII): 0.6 g 2-Amino-2-hydroxymethyl-propandiol-(1.3) (IV) werden in 20 ccm Butanol heiß gelöst, mit Eisessig auf pH 7–8 eingestellt und 0.9 g Phenylglyoxylsäure-äthylester zugegeben. Nach 2-stdg. Kochen unter Rückfluß läßt man erkalten; dabei kristallisiert das Oxazinon VII in feinen Nadelchen, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 125°. Ausb. 60%.

C₁₂H₁₃NO₄ (235.2) Ber. C 61.26 H 5.57 N 5.96 Gef. C 61.26 H 5.46 N 5.99

6-Methyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (VI): 0.6 g 1-Amino-propanol-(2) werden in 5 ccm Methanol gelöst, durch Zugabe von Eisessig auf pH 7 gebracht und mit 1.5 g Oxalessigester versetzt. Dann wird während 1 Stde. das Methanol langsam abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird über KOH getrocknet und über saurem Al₂O₃ (Woelm, Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol/Essigester (2:1) erhält man das Dihydro-oxazinon VI, das aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wird. Schmp. 57°, Ausb. 63%.

C₉H₁₃NO₄ (199.2) Ber. C 54.26 H 6.58 N 7.03 Gef. C 54.49 H 6.60 N 6.65

DL-6-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (VIII, VIIIa): 1.6 g DL-1-Phenyl-äthanolamin-(2)-hydrochlorid werden in 10 ccm absol. Äthanol warm gelöst, mit 8.4 ccm 1 n Na-Methylatlösung ($f = 1.1$) versetzt und nach einiger Zeit vom ausgeschiedenen NaCl abgesaugt. Die Lösung wird durch Zusatz von Eisessig auf pH 7–8 gebracht, mit 2.2 g Oxalessigsäure-diäthylester versetzt und auf 100° Außentemperatur erhitzt, wobei das Lösungsmittel im Verlauf von 2 Stdn. langsam abdestilliert. Dann werden restliches Äthanol und Eisessig im Vak. vollends abgezogen und noch 1 Stde. bei 110–120° belassen. Nach Erkalten kristallisiert der Ansatz teilweise durch. Beim Aufnehmen in Benzol bleiben

160 mg einer Verbindung vom Schmp. 203° ungelöst, die abgetrennt werden. Nach Umkristallisieren aus Eisessig zeigen die farblosen Kristalle einen Zers.-P. von 222°. Das IR-Spektrum der Verbindung deutet auf Amidstruktur hin, doch wurde sie noch nicht weiter untersucht.

$C_{18}H_{22}N_2O_5$ (346.4) Ber. C 62.41 H 6.40 N 8.09 Gef. C 62.22 H 6.47 N 7.99

Die benzolische Lösung wird über saurem Al_2O_3 (Woelm, Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol werden 1.3 g des *DL-6-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylesters* (VIII, VIIIa) vom Schmp. 132° eluiert. Das Dihydro-oxazinon wird aus Benzol/Petrol-äther umkristallisiert, die fast farblosen schillernden Blättchen schmelzen bei 133°.

$C_{14}H_{15}NO_4$ (261.3) Ber. C 64.35 H 5.79 N 5.36 Gef. C 64.52 H 5.88 N 5.74

DL-6-[3-Benzoyloxy-phenyl]-5,6-dihydro-1,4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-äthylester (IX, IXa): 5 g *DL-1-[3-Benzoyloxy-phenyl]-2-amino-äthanol-(1)* werden in möglichst wenig Äthanol warm gelöst, die Lösung mit Eisessig auf pH 7 gebracht und 4.5 g *Oxalessigester* zugegeben. Bei einer Badtemperatur von 110° wird das Lösungsmittel im Verlauf von 1/2 Stde. abdestilliert und noch weitere 15 Min. bei 110° belassen. Nach Abkühlen wird mit Methanol versetzt; beim Reiben kristallisiert der Ansatz durch. Das hellgelbe *Dihydro-oxazinon IX* läßt sich aus Äthanol umkristallisieren. Schmp. 138°, Ausb. 5.3 g.

$C_{21}H_{21}NO_5$ (367.4) Ber. C 68.65 H 5.76 N 3.81 Gef. C 68.52 H 6.10 N 3.96

*Umsetzung der stereoisomeren 1-[p-Nitro-phenyl]-2-amino-propandiol-(1.3) (X)
mit Oxalessigsäure-diäthylester*

a) 5 g *DL-threo-1-[p-Nitro-phenyl]-2-amino-propandiol-(1.3)* werden in Butanol heiß gelöst, mit Eisessig auf pH 6 gebracht und nach Zugabe von 5 g *Oxalessigester* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz bleibt anschließend noch 2 Tage bei Raumtemperatur stehen. Das dabei auskristallisierte *Dihydro-oxazinon XI* wird aus viel Aceton umkristallisiert. Schmp. 189–190°. Ausb. 60%. Aus der Mutterlauge läßt sich noch weiteres Oxazinon isolieren.

$C_{15}H_{16}N_2O_7$ (336.3) Ber. C 53.56 H 4.80 N 8.33 Gef. C 53.70 H 4.84 N 8.67

b) Wie unter a) wird aus *D-(–)-threo-1-[p-Nitro-phenyl]-2-amino-propandiol-(1.3)* und *Oxalessigester* in 60-proz. Ausbeute ein hellgelbes *Dihydro-oxazinon XII* vom Schmp. 157 bis 161° erhalten (aus Methanol). $[\alpha]_D^{25}$: +52° (in Essigester).

$C_{15}H_{16}N_2O_7$ (336.3) Ber. C 53.56 H 4.80 N 8.33 Gef. C 53.40 H 5.18 N 8.22

c) Aus *L-(+)-threo-1-[p-Nitro-phenyl]-2-amino-propandiol-(1.3)* und *Oxalessigester* entsteht unter gleichen Bedingungen ein *Dihydro-oxazinon XIII* vom Schmp. 160–161° (aus Äthanol). $[\alpha]_D^{25}$: –53° (in Essigester).

$C_{15}H_{16}N_2O_7$ (336.3) Ber. C 53.56 H 4.80 N 8.33 Gef. C 53.65 H 4.68 N 8.52

Regeneration des eingesetzten Aminoalkohols

Spaltung der optisch aktiven Oxazinone XII und XIII

b) 342 mg des unter b) beschriebenen *Dihydro-oxazinons XII*, $[\alpha]_D^{25}$ = +52°, werden in 1.5 ccm 2*n* NaOH auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich eine klare Lösung bildet. Nach 10 Min. wird abgekühlt und vom auskristallisierten *D-(–)-threo-1-[p-Nitro-phenyl]-2-amino-propandiol-(1.3)* abgesaugt, das aus Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 162–164°; Misch-Schmp. 161–163°. Ausb. 70%. $[\alpha]_D^{25}$: –21° (in Äthanol).

Spezif. Drehung des zur *Dihydro-oxazinonsynthese* eingesetzten *D-(–)-threo-Aminoalkohols*: $[\alpha]_D^{25}$: –19.1° (in Äthanol).

c) 336 mg des unter c) beschriebenen *Oxazinons XIII*, $[\alpha]_D^{25}$: -53° , werden wie oben alkalisch gespalten. Das *L-(+)-threo-1-[p-Nitro-phenyl]-2-amino-propandiol-(1.3)* wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. $160-162^\circ$, Misch-Schmp. $160-162^\circ$. $[\alpha]_D^{25}$: $+21.4^\circ$ (in Äthanol).

Drehwert des zur Dihydro-oxazinonsynthese eingesetzten *L-(+)-threo-Aminoalkohols*: $[\alpha]_D^{25}$: $+24.8^\circ$ (in Äthanol).

Kondensationen von 1-Phenyl-2-amino-propandiolen-(1.3) mit Oxalessigester

a) *DL-threo-1-Phenyl-2-amino-propandiol-(1.3)* wird in Methanol bei pH 7 mit *Oxalessigester* unter Abdestillieren des Lösungsmittels kondensiert und das zurückbleibende Öl in Benzol über saures Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert. Mit Essigester wird ein *Dihydro-oxazinon XIV* vom Schmp. $125-129^\circ$ isoliert, das aus Äthanol/Wasser gereinigt wird.

$C_{15}H_{17}NO_5$ (291.3) Ber. C 61.84 H 5.88 N 4.81 Gef. C 62.24 H 6.15 N 5.00

b) Aus *DL-erythro-1-Phenyl-2-amino-propandiol-(1.3)* wird wie unter a) ein *Dihydro-oxazinon XV* vom Schmp. 99° (aus Äthanol/Wasser) erhalten.

$C_{15}H_{17}NO_5$ (291.3) Ber. C 61.84 H 5.88 N 4.81 Gef. C 61.97 H 5.93 N 4.93

ERNST BIEKERT und JOHANN SONNENBICHLER

Über 1.4-Oxazine, V¹⁾

3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) und Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-alkylamide]

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 15. April 1961)

Zum Studium des 5.6-Dihydro-1.4-oxazinon-(2)-Systems werden 3-Phenylderivate durch Kondensation von 1.2-Aminoalkoholen mit Phenylglyoxylsäureester dargestellt. Im Falle des 1-Amino-2-hydroxy-2-methyl-pentans, das eine tertiäre Hydroxylgruppe trägt, führt die Umsetzung zum Oxazolidinderivat. Die als Nebenprodukte bei den Kondensationen auftretenden Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-alkylamide] liegen, wie sich spektroskopisch zeigen läßt, im Gleichgewicht mit cyclischen Halbactalstrukturen vor.

Wie in der IV. Mitteil. beschrieben, entstehen bei der Kondensation von 1.2-Aminoalkoholen mit Oxalessigester substituierte 5.6-Dihydro-1.4-oxazinon-(2)-essigsäure-(3)-ester, die weitgehend in den tautomeren Morpholonformen vorliegen¹⁾. Zum Studium des Dihydrooxazinon-Systems eignen sich deswegen solche Kondensationsprodukte, die in 3-Stellung einen tautomeriefähigen Rest tragen, nur bedingt. Die 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) sind dagegen in der reinen Oxazinonform festgelegt; deshalb wurde ihre Bildung aus Phenylglyoxylsäureester und 1.2-Aminoalkoholen sowie die Eigenschaften der Kondensationsprodukte eingehend untersucht.

¹⁾ IV. Mitteil.: E. BIEKERT, D. HOFFMANN und L. ENSLEIN, Chem. Ber. **94**, 2778 [1961], vorstehend.