

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

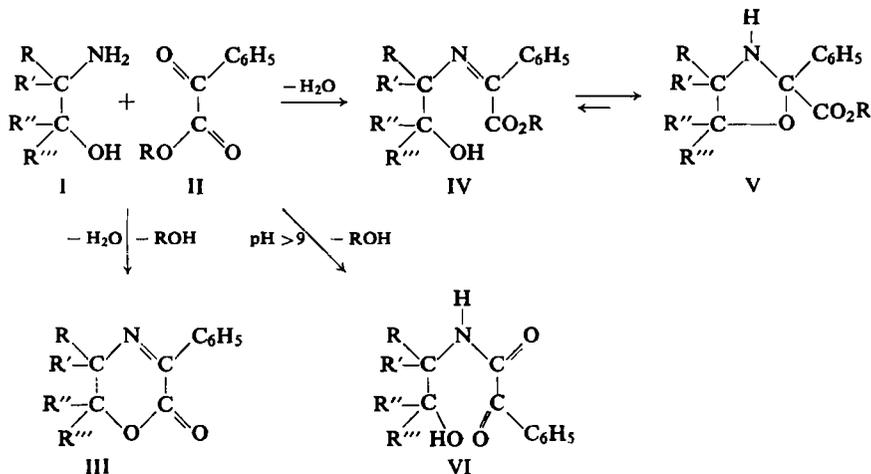
(Eingegangen am 15. April 1961)

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.

Die Bildung der Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-alkylamide] VI läßt sich weitgehend dadurch vermeiden, daß die Kondensationen bei pH 6–7 durchgeführt werden¹⁾. Die



Ausbeuten an 3-Phenyl-dihydro-oxazinonen III liegen dabei jedoch nur bei durchschnittlich 30% und der zum Abpuffern eingesetzte Eisessig führt bei der Aufarbeitung (Abdestillieren des Lösungsmittels) zu beträchtlicher Verharzung.

Kondensiert man aber in hochsiedenden Lösungsmitteln, so kann der Eisessig noch während der Umsetzung abdestilliert werden. Dadurch werden höhere Anfangskonzentrationen an Säure möglich, und die konkurrierende Amidbildung läßt sich weiter zurückdrängen. Kondensationen, die bei 100° in Xylol mit Eisessig bei pH 4–5 durchgeführt werden, ergeben etwa doppelt so hohe Ausbeuten an 3-Phenyl-dihydro-oxazinonen als bei pH 6 ohne Lösungsmittel. Amide als Nebenprodukte treten meist nicht mehr auf.

Die mit Phenylglyoxylsäureester und verschiedenen 1.2-Amino-alkoholen erhaltenen Reaktionsprodukte zeigt die Tabelle (S. 2787).

Die in der Tabelle aufgeführten 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) fallen als blaßgelbe Öle an, die zwischen 100 und 150°/0.1 Torr siedend sind. Sie erstarren erst in sehr reinem Zustand zu farblosen Kristallen, die zwischen 50 und 80° schmelzen.

In den üblichen organischen Lösungsmitteln sind die Verbindungen beständig. Eine Ausnahme bilden hydroxylgruppenhaltige Lösungsmittel, wie Alkohole und wäßrige Alkohole, in denen schon bei Raumtemperatur langsam Spaltprodukte entstehen. Die Spaltungen verlaufen, wie UV-spektroskopische Messungen zeigten, weitgehend im umgekehrten Sinne der Kondensation. Durch Säuren- und Laugenzusatz erhöht sich die Geschwindigkeit der Aufspaltung beträchtlich.

IR-Spektren: Wie schon oben erwähnt, müssen die 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) in der reinen Oxazinonform vorliegen. Dies gibt sich in ihren IR-Spektren durch das Fehlen einer N–H-Valenzschwingungsbande zu erkennen¹⁾. Charakteristisch sind die intensive C=O-Valenzschwingungsbande bei 1745–1736/cm, sowie zwei mittelstarke Banden zwischen 1626 und 1608/cm (–C=N–) sowie 1580 und

1.2-Amino-alkohole und ihre Kondensationsprodukte mit Phenylglyoxylsäureester

Aminoalkohol I	3-Phenyl-5.6-dihydro- 1.4-oxazinon-(2) III	Phenylglyoxyl- säureamid VI
1-Amino-2-hydroxy-äthan (Colamin)	VII: $R-R''=H$	VIII: $R-R''=H$
1-Amino-2-hydroxy-propan	IX: $R-R''=H$ $R'''=CH_3$	X: $R-R''=H$ $R'''=CH_3$
2-Amino-3-hydroxy-butan	XI: $R, R''=H$ $R', R'''=CH_3$	
2-Amino-1-hydroxy-2-methyl-propan	XII: $R, R'=CH_3$ $R'', R'''=H$	XIII: $R, R'=CH_3$ $R'', R'''=H$
2-Amino-1-hydroxy-butan ¹⁾	XIV: $R=C_2H_5$ $R'-R''=H$	XV: $R=C_2H_5$ $R'-R''=H$
2-Amino-1-hydroxy-1-phenyl-propan	XVI: $R, R''=H$ $R'=CH_3$ $R'''=C_6H_5$	
1-Amino-2-hydroxy-2-methyl-pentan		XVII: $R, R'=H$ $R''=CH_3$ $R'''=C_3H_7$

1572/cm. Eine weitere intensive Bande, die teilweise auch aufspaltet, liegt zwischen 1212 und 1156/cm. Die γ -Schwingungen des monosubstituierten Phenylkerns werden um 769–741/cm und 704–690/cm sichtbar.

Bildung des 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidins

Bei der Umsetzung von 1-Amino-2-hydroxy-2-methyl-pentan mit Phenylglyoxylsäure-äthylester unter Zusatz von Eisessig entsteht statt des erwarteten Dihydro-oxazinons III das 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin (vgl. V: $R=H$, $R'=H$, $R''=CH_3$, $R'''=C_3H_7$). Wird die Kondensation ohne Abpuffern vorgenommen, so bildet sich vorwiegend das Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-2-methyl-pentylamid] (XVII).

Die Charakterisierung des Oxazolidins V stützt sich vor allem auf sein IR-Spektrum. Es steht in guter Übereinstimmung mit Befunden von BERGMANN und Mitarbb.²⁾, die sich eingehend mit spektroskopischen Untersuchungen von Oxazolidinen beschäftigt haben. Die Bildung von Oxazolidinen aus 1.2-Aminoalkoholen und Ketonen ist eine allgemein bekannte Reaktion²⁻⁵⁾.

Beiden Reaktionen ist die Bildung einer Azomethinstruktur IV gemeinsam, der bei der Oxazolidinbildung die Einlagerung der Hydroxylgruppe in die C=N-Bindung folgt, während auf dem Wege zu den Dihydro-oxazinonen Alkohol unter Ausbildung eines Lactons abgespalten wird.

Das gesuchte Dihydro-oxazinon läßt sich im Modell spannungsfrei aufbauen, der Sechsring scheint also sterisch nicht gehindert zu sein. Man darf aber annehmen, daß die sehr schwer veresterbare tertiäre Hydroxylgruppe des 1-Amino-2-hydroxy-2-

²⁾ E. D. BERGMANN, E. ZIMKIN und S. PINCHAS, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* 71, 168, 229 [1951].

³⁾ L. KNORR und H. MATHES, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 34, 3484 [1901].

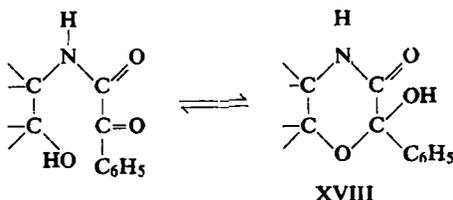
⁴⁾ A. C. COPE und E. M. HANCOCK, *J. Amer. chem. Soc.* 64, 1503 [1942].

⁵⁾ M. MELTSNER, E. WALDMAN und C. B. KREMER, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 3494 [1940].

methyl-pentans unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen keine Lactonbildung eingehen kann. Es erfolgt somit zwischen dem Aminoalkohol und dem Phenylglyoxylsäureester nur eine Wasserabspaltung zur Schiffschen Base IV, die mit dem Oxazolidin V im tautomeren Gleichgewicht steht. Solche Gleichgewichte sind eingehend untersucht worden⁶⁻⁸⁾.

2-Hydroxy-alkylamide der Phenylglyoxylsäure

Wie eingangs beschrieben, entstehen bei der Kondensation von 1,2-Aminoalkoholen und Phenylglyoxylsäureester ohne Eisessig überwiegend die 2-Hydroxy-alkylamide der Phenylglyoxylsäure. Aus ihren IR- und UV-Spektren ergibt sich, daß die „offene“ Amidform im tautomeren Gleichgewicht mit der halbacetalischen Ringstruktur XVIII steht:



Das Gleichgewicht zwischen offener und cyclischer Amidform ist vom Substitutionsgrad und vom Lösungsmittel abhängig. Dies soll an den folgenden beiden Beispielen gezeigt werden:

a) Das Phenylglyoxylsäure-[1-hydroxymethyl-propylamid] (XV) liegt im festen Zustand und in alkoholischer Lösung hauptsächlich in der „offenen“ Form vor, wie bei der Analyse seines in KBr gemessenen IR-Spektrums und seines in Äthanol gemessenen UV-Spektrums deutlich wird.

Eine intensive Doppelbande bei 1677–1652/cm weist auf das Vorliegen von zwei C=O-Funktionen hin; die Bande bei 1677/cm ist auf die zum Phenylkern konjugierte Carbonylgruppe, die Bande bei 1652/cm auf die Amidgruppe zurückzuführen (Amid-I-Bande). Die mittelstarke Amid-II-Bande liegt bei 1552/cm. Bei 1043/cm tritt die C–O-Valenzschwingung des primären Alkohols stark in Erscheinung.

Im UV-Spektrum der Verbindung XV macht sich die zum Phenylkern in Konjugation stehende C=O-Bindung in äthanolischer Lösung durch eine hohe Extinktion ($\epsilon = 11380$) bei 257 μ bemerkbar.

b) Das Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-1,1-dimethyl-äthylamid] (XIII) bevorzugt im festen Zustand die halbacetalische Ringform.

Eine intensive Bande bei 1663/cm deutet auf das Vorliegen einer cyclischen Lactamgruppierung mit weniger als 9 Ringgliedern hin, da gleichzeitig die Amid-II-Bande fehlt⁹⁾. Zwischen 1075/cm und 1030/cm liegen scharfe und intensive Banden, die für die Halbacetalstruktur charakteristisch sind¹⁰⁾.

6) E. D. BERGMANN, E. GIL-AY und S. PINCHAS, J. Amer. chem. Soc. 75, 358 [1953].

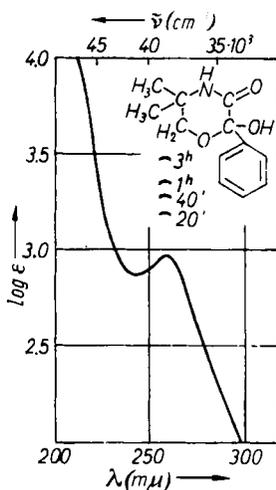
7) E. MCCASLAND und E. C. HORSWILL, J. Amer. chem. Soc. 73, 3923 [1951].

8) E. P. GOLDBERG und H. R. NACE, J. Amer. chem. Soc. 75, 6260 [1953].

9) Vgl. U. SCHIEDT, Angew. Chem. 66, 609 [1954].

10) L. J. BELLAMY, The Infrared Spectra of Complex Molecules, S. 116 Methuen & Co., Ltd., London, 1958.

In äthanolischer Lösung steht die Ringform des Amids in beträchtlichem Maß im Gleichgewicht mit der offenen Struktur. Die Gleichgewichtseinstellung läßt sich UV-spektroskopisch verfolgen.



UV-Spektrum des
Phenylglyoxylsäure-amids XIII,
gemessen in Äthanol
in Abhängigkeit von der Zeit
nach dem Lösen

Aus der Abbildung ergibt sich, daß das Spektrum des Amids gleich nach dem Lösen in Äthanol nur die Extinktion des unkonjugierten Phenylkerns bei 258 $m\mu$ zeigt (Ringform). Mit der Zeit verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der offenen Form, was sich im Auftreten einer Bande höherer Extinktion bei 257 $m\mu$ ausdrückt.

Ähnliche Ring-Ketten-Tautomerien wurden schon mehrfach beschrieben, z. B. von R. E. LUTZ und R. H. JORDAN am α -[Äthyl-(β -hydroxyäthyl)-amino]-aceton¹¹⁾.

Herrn Professor Dr. A. BUTENANDT danken wir herzlich für Unterstützung und Förderung dieser Arbeit, Herrn Professor Dr. H. DANNENBERG für Anregungen bei der Diskussion der UV-Spektren. Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sei für die Bereitstellung von Mitteln, den CHEMISCHEN WERKEN HÜLS für Überlassung von Aminoalkoholen gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Phenylglyoxylsäure-äthylester wird am besten aus käuflicher Mandelsäure dargestellt¹²⁾.

Eine sehr bequem erscheinende Darstellungsweise von T. POSNER und G. ASCHERMANN¹³⁾, die durch Einleiten von nitrosen Gasen in eine Suspension von Indigo in Äthanol direkt den Phenylglyoxylsäure-äthylester liefern soll, konnte trotz mehrfacher Wiederholung der Versuche nicht reproduziert werden.

Darstellung der 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) und Phenylglyoxylsäure-amide der 1.2-Aminoalkohole

Man löst 0.1 Mol des *1.2-Aminoalkohols* in 100 ccm Xylol, säuert mit ca. 25 ccm Eisessig bis etwa pH 4 an, und gibt 80 ccm Chloroform zu, wobei meist klare Lösung eintritt.

11) J. Amer. chem. Soc. 71, 996 [1949].

12) Org. Syntheses, Coll. Vol. I, S. 242, 2nd Edit., New York 1948.

13) Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 1931 [1920].

Hierzu fügt man schnell eine Lösung von 17.8 g (= 16 ccm, 0.1 Mol) *Phenylglyoxylsäure-äthylester* in 30 ccm Xylol und erhitzt 3 Stdn. am siedenden Wasserbad. Um alles Lösungsmittel abzudestillieren, wird nach etwa 1 Stde. ein schwaches Vakuum angelegt, zuletzt bis 15 Torr. Nach Beendigung der Reaktion bleibt ein gelbes, zähes Öl zurück.

Zur *Reinigung* löst man das Öl in ca. 100 ccm Benzol und läßt einige Zeit bei 0° stehen. Evtl. entstandenes *Phenylglyoxylsäure-amid* fällt dabei aus und wird abgetrennt. Seine weitere Reinigung wird unten besprochen.

Hat man mehr als 0.2 Mol kondensiert, so empfiehlt sich die Reinigung der *3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2)* durch *Destillation* bei vermindertem Druck. Die Siedepunkte liegen bei 0.01 Torr zwischen 100 und 160°, wobei allerdings der nicht umgesetzte Phenylglyoxylsäure-äthylester mit den ersten Anteilen Dihydro-oxazinon überdestilliert und nur durch mehrmalige Fraktionierung sauber abgetrennt werden kann. Substanzverluste sind dabei unvermeidbar.

Für kleinere Mengen ist unbedingt die *säulenchromatographische Reinigung* vorzuziehen: *Neutrales Aluminiumoxyd* (nach Woelm), mit 4.5 Gewichtsprozent Chloroform inaktiviert, wird in Benzol entlüftet und eingeschlämmt. Säulenlänge für 0.1 Mol etwa 25 cm. Bezogen auf rohes Öl wird die 16–18fache Gewichtsmenge an Aluminiumoxyd eingesetzt.

Diese Angaben sind genau einzuhalten. Weniger Adsorbens führt zu unreinen Produkten, zu viel Aluminiumoxyd zu einem beträchtlichen Ausbeuteverlust, der an sich bei dieser Trennung zwischen 10 und 20% liegt.

Die *3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2)* lassen sich mit Benzol schnell und sehr rein eluieren. Alle Verunreinigungen bleiben auf der Säule. Der *Phenylglyoxylsäure-äthylester* wandert erst mit polareren Lösungsmitteln wie Essigester.

Zur *Kontrolle der Reinigungseffekte* sind IR-spektroskopische Messungen empfehlenswert. Der Phenylglyoxylsäureester hat zwei sehr charakteristische Carbonylbanden bei 1739/cm und 1695/cm. Außerdem hat sich die Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in Benzol bewährt.

Die reinen Dihydro-oxazinone kristallisieren meist und lassen sich dann aus Petroläther/Benzolgemischen umkristallisieren.

Analysen, Schmelz- bzw. Siedepunkte und Ausbeuten der dargestellten *Dihydro-oxazinone*:

3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (VII): Schmp. 74°. Ausb. 42% d. Th.

$C_{10}H_9NO_2$ (175.2) Ber. C 68.56 H 5.18 N 7.99 Gef. C 68.61 H 5.49 N 7.83

6-Methyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (IX): Schmp. 64°. Ausb. 62% d. Th.

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189.2) Ber. C 69.82 H 5.86 N 7.40 Gef. C 69.87 H 6.00 N 7.41

5.6-Dimethyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (XI): Schmp. 64°. Ausb. 67% d. Th.

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 71.19 H 6.76 N 7.13

5.5-Dimethyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (XII): Schmp. 55°, Sdp._{0.1} 105°. Ausb. 50% d. Th.

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 70.78 H 6.33 N 6.91

5-Äthyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (XIV): Sdp.₁ 142°. Ausb. 49% d. Th. Analyse vgl. l. c. ¹⁾.

5-Methyl-3.6-diphenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (XVI): Schmp. 81°. Ausb. 67% d. Th.

$C_{17}H_{15}NO_2$ (265.3) Ber. C 76.96 H 5.70 N 5.28 Gef. C 77.15 H 5.76 N 5.36

Bei den nachfolgend angeführten *Phenylglyoxylsäure-amiden* der 1.2-Aminoalkohole sind keine Ausbeuten angegeben, da diese sehr von den Reaktionsbedingungen abhängen.

Nach der vorstehenden Synthesevorschrift für Dihydro-oxazinone entstehen die Amide in der Mehrzahl der Fälle nicht mehr. Kondensiert man dagegen *Phenylglyoxylsäure-äthylester* mit *1.2-Aminoalkoholen* bei 80° in Benzol ohne Eisessig, so bilden die *Phenylglyoxylsäure-amide* die Hauptprodukte und können durch Vakuumdestillation bzw. Umkristallisieren aus Benzol gereinigt werden.

Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-äthylamid] (VIII): Sdp._{0.02} 170°.

C₁₀H₁₁NO₃ (193.2) Ber. C 62.16 H 5.74 N 7.25 Gef. C 62.06 H 5.94 N 7.02

Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-propylamid] (X): Schmp. 71°.

C₁₁H₁₃NO₃ (207.2) Ber. C 63.75 H 6.32 N 6.76 Gef. C 63.83 H 6.14 N 7.02

Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-1.1-dimethyl-äthylamid] (XIII): Schmp. 122°.

C₁₂H₁₅NO₃ (221.3) Ber. C 65.13 H 6.83 N 6.33 Gef. C 65.27 H 6.85 N 6.22

Phenylglyoxylsäure-[1-hydroxymethyl-propylamid] (XV): Schmp. 103°. Analyse vgl. l. c.¹⁾.

Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-2-methyl-pentylamid] (XVII): Sdp._{0.1} 168°.

C₁₄H₁₉NO₃ (249.3) Ber. C 67.45 H 7.68 N 5.62 Gef. C 67.80 H 7.69 N 5.72

5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin: 11.7 g (0.1 Mol) *1-Amino-2-hydroxy-2-methyl-pentan* werden in etwa 20 ccm Äthanol gelöst und mit Eisessig auf pH 6–7 gebracht (Tüpfeln auf feuchtem Indikatorpapier). Zu dieser Lösung gibt man ein Gemisch von 16 ccm (0.1 Mol) *Phenylglyoxylsäure-äthylester* und 10 ccm Äthanol und erhitzt 3 Stdn. am siedenden Wasserbad, davon 2 Stdn. bei vermindertem Druck (bis 15 Torr), wobei Äthanol, Eisessig und Reaktionswasser abdestillieren. Zur Entfernung von Spuren zurückgebliebenen Eisessigs, der bei der anschließenden Destillation Anlaß zu Polymerisationen gibt, setzt man dann 50 ccm Benzol zu und destilliert erneut ab. Man erhält das *5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin* durch Vakuumdestillation als blaßgelbes Öl. Sdp._{0.1} 128–132°. Ausb. 20–21 g, 90–95% d. Th.

C₁₆H₂₃NO₃ (277.4) Ber. C 69.29 H 8.36 N 5.05 Gef. C 69.70 H 8.31 N 5.10

Arbeitet man ohne Eisessig, so erhält man in 60-proz. Ausbeute das oben beschriebene Amid XVII.