

## ERNST BIEKERT UND JOHANN SONNENBICHLER

Über 1.4-Oxazine, VII<sup>1)</sup>

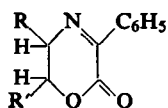
## Oxydation des 5.6-Dihydro-1.4-oxazinon-(2)-Systems zu 1.4-Oxazinonen-(2)

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

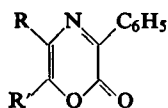
(Eingegangen am 4. Dezember 1961)

Durch Dehydrierung mit Chloranil lassen sich 5.6-Dihydro-1.4-oxazinone-(2) in den bisher noch nicht beschriebenen Verbindungstyp der 1.4-Oxazinone-(2) überführen. Das spektroskopische und chemische Verhalten solcher Verbindungen wird beschrieben.

Wie in früheren Mitteilungen dieser Reihe berichtet, bilden sich aus 1.2-Aminoalkoholen und Phenylglyoxylsäureester unter Wasser- und Alkoholabspaltung die 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2)<sup>2)</sup>. Die Betrachtung der Formeln und Kalottenmodelle der Dihydro-oxazinone I ließ es möglich erscheinen, in dieses Ringsystem durch Dehydrierung eine zusätzliche Doppelbindung einzuführen und damit zu 1.4-Oxazinonen-(2) II zu gelangen.



I, a—c



II, a—c

- a: R = R' = H  
 b: R = H; R' = CH<sub>3</sub>  
 c: R = R' = CH<sub>3</sub>

Dieser Verbindungstyp, der fixierte Enol- und Enaminstrukturen enthält, wurde unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben<sup>3)</sup>. Wie im folgenden gezeigt wird, konnten geeignete Dehydrierungsbedingungen gefunden und damit 1.4-Oxazinone-(2) erstmals dargestellt werden.

Versuche mit Quecksilberoxyd, Chromtrioxyd, Selendioxyd und Edelmetallkatalysatoren als Oxydations- bzw. Dehydrierungsmittel schlugen fehl. In all diesen Versuchen zeigte das Dihydro-oxazinonsystem eine bemerkenswerte Stabilität gegenüber oxydativen Angriffen.

Als Kriterium für die Bildung eines 1.4-Oxazinons-(2) dienten die UV-Spektren, da Verbindungen der Konstitution II Absorptionsmaxima zwischen 310 und 360 m $\mu$  erwarten lassen.

Bei Verwendung von Chloranil als Dehydrierungsmittel beobachteten wir das Auftreten eines Maximums in diesem Bereich. Systematische Versuche führten dann zur Ausarbeitung eines Dehydrierungsverfahrens, das mit Chloranil in siedendem Xylol die 1.4-Oxazinone-(2) II, a—c liefert:

<sup>1)</sup> VI. Mittel.: E. BIEKERT und J. SONNENBICHLER, Chem. Ber. **95**, 1451 [1962], vorstehend.

<sup>2)</sup> E. BIEKERT und J. SONNENBICHLER, Chem. Ber. **94**, 2785 [1961].

<sup>3)</sup> Vgl. R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, New York, Chapman & Hall Limited, London, 1957, Bd. 6, S. 499.

## UV-Spektroskopische Daten der 1.4-Oxazinone-(2) II, a—c, gemessen in Dioxan

	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon$
3-Phenyl-1.4-oxazinon-(2) (IIa)	234	7000
	321	11350
6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (IIb)	238	8300
	333	12500
5.6-Dimethyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (IIc)	242	7900
	356	11750

Schwierigkeiten bereitete die Isolierung und Reinigung der 1.4-Oxazinone-(2), die — allerdings mit beträchtlichen Verlusten — durch Umkristallisieren, Hochvakuum-Sublimation und mehrmalige Säulenchromatographie gelang. Alle Reinigungsschritte wurden durch UV-Messungen verfolgt.

Im Fall des 3-Phenyl-1.4-oxazinons-(2) (IIa) erzielten wir trotz Variation der Reaktionszeiten und Reaktionstemperaturen nur etwa 1 % Ausbeute. Da die Substanzmenge zur Analyse nicht ausreichte, ist IIa lediglich durch die analogen IR- und UV-Spektren sowie durch ein KMR-Spektrum charakterisiert.

Die 3-Phenyl-1.4-oxazinone-(2) kristallisieren in gelblichen Nadeln.

Ihre UV-Spektren entsprechen weitgehend der Erwartung. Die langwelligen Absorptionsmaxima liegen, wie vorausgesagt, im Bereich von 320—360 m $\mu$ .

Nimmt man die Lage des langwelligen Absorptionsmaximums der Dimethyl-Verbindung IIc als Grundlage, so kann man die Werte der Verbindungen IIa und IIb durch Subtraktion des Inkrements, dessen Wert für jeweils eine Methylgruppe in  $\gamma$ - bzw.  $\delta$ -Stellung zur Carbonylgruppe 18 beträgt, berechnen<sup>4)</sup>:

	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	
	Gef.	Ber.
IIc	356	
IIb	333	338
IIa	321	320

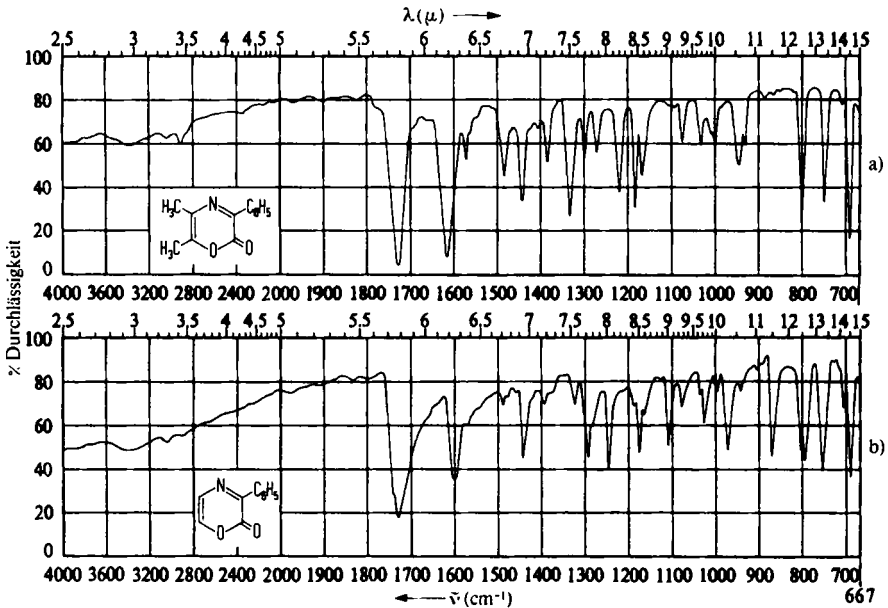
Die Übereinstimmung der berechneten mit den gefundenen Werten ist gut.

Die IR-Spektren der 3-Phenyl-1.4-oxazinone-(2) zeigen im Vergleich zu denen ihrer Dihydroderivate ein starkes Ansteigen der Bande bei 1613/cm (6.2  $\mu$ ), das auf die zusätzliche Konjugation in der C=N—C=C-Gruppierung zurückgeführt werden kann. Gleichzeitig geht die Intensität der C—H-Valenzschwingungsbanden zwischen 3077 und 2899/cm (3.25 und 3.45  $\mu$ ) stark zurück. Als Beispiel gibt Abbild. a) das IR-Spektrum von IIc. Zum Vergleich sei auf das IR-Spektrum des Dihydro-oxazinons Ic verwiesen, das in der V. Mitteil. dieser Reihe<sup>2)</sup> beschrieben ist.

Abbild. b) zeigt das IR-Spektrum des 3-Phenyl-1.4-oxazinons-(2) (IIa), dessen Identität sich, wie bereits angedeutet, bisher nur auf spektroskopische Vergleiche stützt. Auch das kernmagnetische Resonanzspektrum steht mit der Konstitution IIa in Einklang; die Protonen des Phenylkerns erscheinen als Singulett bei 435 Hz, wo-

<sup>4)</sup> L. F. FIESER, M. FIESER, Steroids, S. 19, Reinhold Publishing Corp., New York 1959.

bei das Signal dem gut aufgespaltenen Quadruplett der beiden Protonen an C-5 und C-6 überlagert ist. Die Messung wurde in Deuteriochloroform mit 1 mg Substanz und Tetramethylsilan als Standard bei 60 MHz ausgeführt \*).



IR-Spektren a) von 5,6-Dimethyl-3-phenyl-1,4-oxazinon-(2) (IIc), in KBr gepreßt, und b) von 3-Phenyl-1,4-oxazinon-(2) (IIa), Mikropreßling in KBr mit 210  $\gamma$  Substanz

*Hydrierung des 6-Methyl-3-phenyl-1,4-oxazinons-(2) (IIb):* Die Hydrierung von IIb sollte zum bereits beschriebenen 6-Methyl-3-phenyl-morpholon-(2) führen<sup>1)</sup>. Damit wäre die Konstitution IIb auch auf chemischem Weg bewiesen.

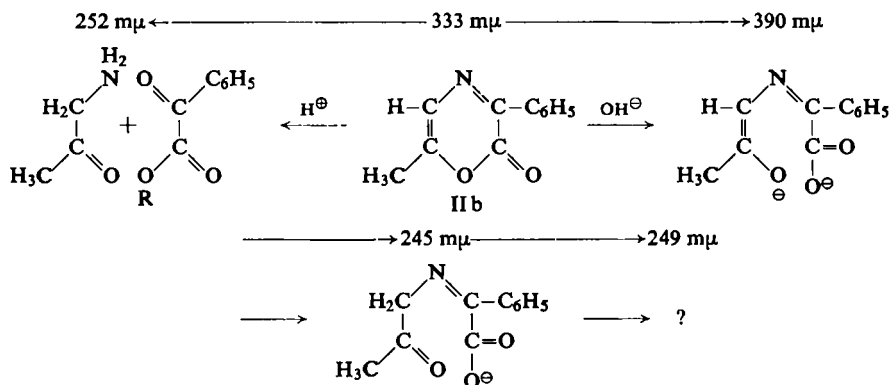
Die Hydrierung wurde mit Platinoxid in Dioxan unter verschiedenen Bedingungen versucht. Dabei entstand jedoch stets ein Gemisch von mindestens sechs Substanzen, aus dem die Isolierung des Morpholons nicht gelang. Durch vergleichende Papier- und Dünnschicht-Chromatographie in drei verschiedenen Systemen konnte seine Bildung jedoch wahrscheinlich gemacht werden.

*Solvolyse der 3-Phenyl-1,4-oxazinone-(2):* Die 3-Phenyl-1,4-oxazinone-(2) sind trotz ihrer Enol-lacton-Gruppierung bemerkenswert beständig in Alkohol und wäßrigem Alkohol. Erst nach Säurezugabe erfolgt eine Veränderung, wobei im Verlauf von 12 Tagen im UV-Spektrum der Chromophor der Phenylglyoxylsäure auftritt.

Im alkalischen Milieu erfolgt sofort eine Reaktion. Dabei erscheint im Spektrum vorübergehend ein langwelliges Absorptionsmaximum bei 390  $\mu$  ( $\epsilon = 15600$ ), das sich dann nach 245  $\mu$  und später nach 249  $\mu$  verlagert.

\*) Die Messung des Spektrums verdanken wir dem Entgegenkommen der Varian AG, Zürich.

Diese Reaktionen dürfen wohl folgendermaßen gedeutet werden:



Allgemein ist das stärker konjugierte System der 1.4-Oxazinone-(2) stabiler gegen solvolytische Agentien als das der 5.6-Dihydro-1.4-oxazinone-(2)<sup>2)</sup>, und erinnert in seinem Verhalten an die 1.4-Benzoxazinone-(2)<sup>5)</sup>.

Wir danken Herrn Professor Dr. A. BUTENANDT herzlich für die Förderung dieser Arbeit. Herrn Professor Dr. H. DANNENBERG danken wir für die Diskussion, Fräulein G. SCHILD für die Messung der UV-Spektren; dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für materielle Unterstützung.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### Erfolgreiche Dehydrierungsversuche

Folgende Dehydrierungs- bzw. Oxydationsversuche wurden mit 6-Methyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (Ib) ohne Erfolg ausgeführt.

1. Quecksilber(II)-oxyd in Benzol bei 80°: Nach 40 Stdn. war noch keinerlei Reduktion des roten Quecksilber(II)-oxyds eingetreten.
2. Chromtrioxyd in Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther: Nach 5 Stdn. bei 70° war noch keine Reaktion feststellbar.
3. Chromtrioxyd in Tetrachlorkohlenstoff und Eisessig, 12 Stdn. bei Raumtemperatur. Es entsteht kein 1.4-Oxazinon-(2).
4. Selendioxyd in Dioxan bei 100°, 25 Stdn. Die geringe Bildung von elementarem Selen trat auch bei einem Kontrollversuch (Selendioxyd in Dioxan, 100°, 25 Stdn. ohne Dihydro-oxazinon) ein. Das Ausgangsmaterial wurde zurückisoliert.
5. Mit Pt sowie Pd/C wurde jeweils 3 Stdn. ohne Lösungsmittel auf 150° erhitzt. Höhere Temperaturen waren nicht anwendbar, da sich dabei Ib auch ohne Katalysator zersetzt. Ab 120° war eine geringe Gasentwicklung festzustellen, aber die Entstehung eines 1.4-Oxazinons-(2) konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei den Versuchen 3.—5. wurde nach den Reaktionen vom Dehydrierungsmittel abgetrennt und das Reaktionsprodukt UV-spektroskopisch untersucht.

<sup>5)</sup> E. BIEKERT, D. HOFFMANN und F. J. MEYER, Chem. Ber. 94, 1664, 1676 [1961].

*6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (IIb)*: 3.8 g (0.02 Mol) *6-Methyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (Ib)* werden mit der äquiv. Menge (5 g) *Chloranil* in 100 ccm Xylol 50 Stdn. auf Siedetemperatur erhitzt. Dabei tritt eine starke Dunkelfärbung ein. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat weitgehend eingengt. Nun fügt man ca. 500 ccm Leichtbenzin (90–100°) zu, erhitzt kurz und filtriert die noch heiße Lösung. Beim Eindampfen des Filtrats bleibt eine braune, krist. Schmiere zurück, die zu etwa 55% (UV-Messungen) aus dem gewünschten *6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (IIb)* besteht. Die Reinigung ist mit großen Verlusten verbunden und erfolgt am besten durch Umkristallisieren aus wenig Petroläther, kombiniert mit Sublimation (70° bei 0.08 Torr) und durch mehrmalige Säulenchromatographie an Kieselgel in Benzin/Benzol.

Reihenfolge der Elution:

- a) Nicht umgesetztes *Chloranil* Schmp. 290°
- b) *6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (IIb)*
- c) Tetrachlor-hydrochinon Schmp. 236°

Zur Kontrolle der Reinigungseffekte haben sich UV-spektroskopische Messungen gut bewährt: *Chloranil*,  $\lambda_{\max}$  286 m $\mu$  ( $\epsilon = 12300$ ); *IIb*,  $\lambda_{\max}$  335 m $\mu$  ( $\epsilon = 11100$ ); Tetrachlor-hydrochinon,  $\lambda_{\max}$  309 m $\mu$  ( $\epsilon = 5200$ ), jeweils in Äthanol gemessen.

Das reine *6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (IIb)* kristallisiert in feinen, gelben Nadeln vom Schmp. 80°. Es ist löslich in Petroläther, Benzol, Äther, Chloroform und Alkohol. Ausb. 840 mg (22% d. Th.) an etwa 90-proz. Produkt, 490 mg (13% d. Th.) reines *IIb*.

$C_{11}H_9NO_2$  (187.2) Ber. C 70.58 H 4.85 N 7.48 Gef. C 70.64 H 4.98 N 7.64

*5.6-Dimethyl-3-phenyl-1.4-oxazinon-(2) (IIc)*: 4.06 g (0.02 Mol) *5.6-Dimethyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (Ic)* werden mit 5 g (0.02 Mol) *Chloranil* 50 Stdn. in 120 ccm Xylol auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abfiltrieren der kalten Lösung und Einengen des Filtrats wird mit ca. 400 ccm Petroläther erwärmt und heiß filtriert. Anschließend wird das Filtrat eingedampft und an entlüftetem Kieselgel in Benzol/Benzin chromatographiert (Verhältnis Kieselgel:Substanz = 25:1).

Mit Benzol/Benzin (3:1) wird *IIc* eluiert. Die weitere Reinigung kann durch Umkristallisieren aus wenig Petroläther erfolgen. Durch Sublimation (80°/0.06 Torr) läßt sich kein wesentlicher Reinigungseffekt erzielen.

Der Fortschritt der Reinigung wird wie im vorhergehenden Beispiel UV-spektroskopisch verfolgt.

Die blaßgelben Kristalle des *5.6-Dimethyl-3-phenyl-1.4-oxazinons-(2) (IIc)* schmelzen bei 95°. Sie sind in fast allen organ. Lösungsmitteln löslich. Ausb. 1 g (20% d. Th.) an 80-proz. Produkt, 600 mg (15% d. Th.) reines *IIc*.

$C_{12}H_{11}NO_2$  (201.2) Ber. C 71.62 H 5.51 N 6.96 O 15.91  
Gef. C 71.70 H 5.69 N 7.12 O 16.40

*3-Phenyl-1.4-oxazinon-(2) (IIa)*: 1.75 g (0.01 Mol) *3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (Ia)* wurden mit 2.5 g *Chloranil* in 200 ccm Xylol 11 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Extraktion des eingengten Reaktionsgemisches mit Benzol (Geruch nach Benzaldehyd) folgte zweimalige Chromatographie an Kieselgel (Mengenverhältnisse 1:17 bzw. 1:20) in Benzol. Schließlich konnten aus Petroläther 15 mg Nadeln isoliert werden. Schmp. 52–54°. Nach den UV-, IR- und KMR-Spektren handelt es sich dabei um das *3-Phenyl-1.4-oxazinon-(2) (IIa)*.

Oxydationen mit veränderten Reaktionszeiten und -temperaturen [a) 6 Tage/25°, b) 4 Stdn./140°, c) 50 Stdn./140°] ergaben keine besseren Ausbeuten.

*Hydrierung des 6-Methyl-3-phenyl-1.4-oxazinons-(2) (IIb):* 200 mg *IIb* wurden in 30 ccm Dioxan mit Platinoxid (nach ADAMS) bei 80 at Wasserstoffdruck über 6 Stdn., 80 at/12 Stdn., Normaldruck/36 Stdn. bei Raumtemperatur hydriert. Nach den Hydrierungen wurde filtriert und eingeeengt. Das zurückbleibende Öl erwies sich im Chromatogramm als ein Gemisch von mindestens 6 Verbindungen, wovon eine nicht umgesetztes Ausgangsmaterial *IIb* war.

Durch Vergleich mit authent. *6-Methyl-3-phenyl-morpholon-(2)* konnte in drei verschiedenen Systemen dessen Bildung wahrscheinlich gemacht werden.

System A: Papier Schleicher & Schüll 2043 b, in Benzol bei 20°, Unterphase: Methanol/Wasser (1:1); Laufzeit 6 Stdn.  $R_F$  0.81, Anfärbung mit Ninhydrin.

System B: Papier Schleicher & Schüll 2043 b, in Cyclohexan/Benzol (4:1); Unterphase: Methanol/Wasser (1:1); Laufzeit 7 Stdn.  $R_F$  0.29 (starke Schwanzbildung), Anfärbung mit Ninhydrin.

System C: Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in Essigester/Benzol (1:1),  $R_F$  0.46.

---