

MANUEL LORA-TAMAYO, RAMÓN MADROÑERO und
HORST LEIPPRAND¹⁾

Beitrag zum chemischen Verhalten der 4*H*-1.3-Oxazine

Aus dem Instituto de Química „Alonso Barba“ (C.S.I.C.), Madrid (Spanien)

(Eingegangen am 29. Februar 1964)

Das Verhalten verschiedener 4*H*-1.3-Oxazin-Derivate bei Hydrolyse, katalytischer Hydrierung und bei Reduktionsreaktionen wurde studiert. Die 2-ständige Methylgruppe des 2.4.4.6-Tetramethyl-4*H*-1.3-oxazins reagiert mit aromatischen Aldehyden in Gegenwart von Acetanhydrid zu 4.4.6-Trimethyl-2-styryl-4*H*-1.3-oxazinen.

Mit aromatischen Kernen kondensierte sowie im heterocyclischen Ring partiell oder voll hydrierte 4*H*-1.3-Oxazine sind seit langem und in größerer Zahl bekannt; dagegen fehlen unkondensierte und nicht hydrierte 4*H*-1.3-Oxazine, von einigen Ausnahmen abgesehen, in der Literatur. Einige Derivate dieser Verbindungsklasse sind jetzt durch Reaktion von β -Halogen-ketonen mit Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen²⁾ leicht zugänglich und stehen damit zum Studium ihres chemischen Verhaltens zur Verfügung.

Derivate des 4*H*-1.3-Oxazins sind, verglichen mit den verwandten Oxazolabkömmlingen, stärker basisch; sie sind deshalb in verdünnten Säuren leicht löslich und bilden mit Pikrinsäure und anderen organischen und anorganischen Säuren Salze. Ihre Basizität ist jedoch nur schwach ausgeprägt, was sich besonders bei unseren vergeblichen Versuchen zur Gewinnung von Methojodiden zeigte. So erhält man zum Beispiel das Methojodid des 4.4.6-Trimethyl-2-[*p*-tolyl]-4*H*-1.3-oxazins nur, wenn man im Einschlußrohr mit überschüssigem Methyliodid 16 Stdn. auf 130° erhitzt. Unter mildereren Bedingungen ließen sich weder 2-*n*-Propyl- noch 2-Phenyl-4.4.6-trimethyl-4*H*-1.3-oxazin in die quartären Oxaziniumverbindungen überführen.

Die im 1.3-Oxazin-System auftretende Gruppierung eines cyclischen Imidsäureesters einerseits und eines Vinyläthers andererseits veranlaßte zum Studium der Hydrolyse, der katalytischen Hydrierung und der chemischen Reduktion, um das chemische Verhalten der 4*H*-1.3-Oxazine mit dem der genannten Gruppierungen vergleichen zu können.

Die gleichzeitige Bildung von 4*H*-1.3-Oxazinen und β -Acylamino-ketonen bei der genannten Synthese²⁾ ist unseres Erachtens mindestens zum Teil auf die Hydrolyse der ersteren unter den zur Isolierung notwendigen Bedingungen zurückzuführen. S. GABRIEL³⁾ sowie P. KARRER und R. MIYAMICHIY⁴⁾ machten schon auf die Hydrolysenempfindlichkeit einiger 4*H*-1.3-Oxazine bzw. 4-Oxo-1.3-oxazine aufmerksam.

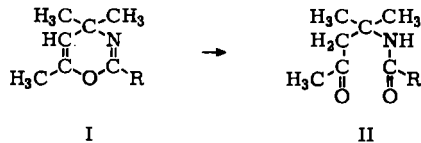
¹⁾ Teil der Dissertat. H. LEIPPRAND, Univ. Madrid 1963.

²⁾ M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO, G. GARCIA MUÑOZ und H. LEIPPRAND, Chem. Ber. **97**, 2234 [1964], vorstehend.

³⁾ Liebigs Ann. Chem. **409**, 305 [1915].

⁴⁾ Helv. chim. Acta **9**, 336 [1926].

Wir stellten fest, daß 2-substituierte 4.4.6-Trimethyl-4*H*-1.3-oxazine (I) schon an der Luft zu den entsprechenden β -Acylamino-ketonen (II) hydrolysiert werden. Der Hydrolysegrad hängt von der Natur des Substituenten in Stellung 2 ab. Unter Bedingungen, bei denen er für aromatische und äthylenaromatische bei 100% liegt, schwankt er für aliphatische und Benzyl-Substituenten zwischen 15 und 50%.

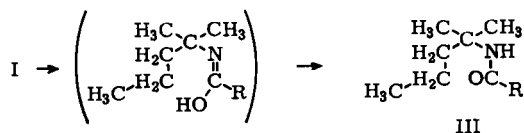


Wesentlich schneller verläuft diese Hydrolyse in saurem Medium. So werden z. B. die 2-*n*-Propyl- und die 2-Phenyl-Verbindung durch 1stdg. Erhitzen in halbkonz. Salzsäure quantitativ in die entsprechenden β -Acylamino-ketone (II, R = C₃H₇ oder C₆H₅) übergeführt. Dagegen entweicht beim Erhitzen dieser Oxazine in 10-proz. Natronlauge nur sehr langsam Ammoniak, und nach einer Stunde lassen sich die eingesetzten Oxazine zum größten Teil zurückgewinnen. Somit findet in alkalischem Medium nur teilweise Hydrolyse zu Diacetonamin statt, das als unbeständiges Amin in Ammoniak und Mesityloxyd zerfällt. Dieser Verlauf der Hydrolyse entspricht analogen Beobachtungen von M. E. SMITH und H. ADKINS⁵⁾ und A. I. MEYERS⁶⁾. Die Strukturbeweise für die Hydrolyseprodukte haben wir bereits gegeben²⁾. Ähnliches chemisches Verhalten ist bei anderen heterocyclischen Systemen mit der Gruppierung -O-C=N-, wie etwa den Oxazolen, beobachtet worden. Auch hier hängt die Hydrolysegeschwindigkeit vom Substituenten am Kohlenstoffatom ab und verläuft leichter in saurem als in alkalischem Medium⁷⁾.

Unsere Erfahrungen bei der sauren und spontanen Hydrolyse der 4*H*-1.3-Oxazine setzen die Öffnung einer Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung voraus, womit sie mit GABRIEL³⁾ sowie KARRER und Mitarb.⁴⁾ übereinstimmen.

Wir fanden, daß sich 4*H*-1.3-Oxazine, Oxazoline und Oxazole bei katalytischen Hydrierungen und chemischen Reduktionen weitgehend analog verhalten. Die Hydrierung verläuft meist unter Ringöffnung; in keinem Fall erhielten wir kernhydrierte Verbindungen.

So nehmen alle untersuchten 4*H*-1.3-Oxazine (Tab. 1, S. 2248) bei der Hydrierung unter den im Versuchsteil angegebenen Bedingungen mit Adams-Katalysator zwei Moläquiv. Wasserstoff auf. Man erhält hierbei die Amide III, die durch Analysen mit IR-Spektren charakterisiert wurden:



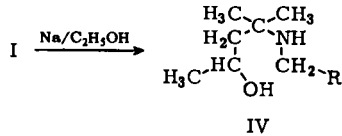
⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **60**, 407 [1938].

⁶⁾ J. org. Chemistry **24**, 711 [1959].

⁷⁾ J. D. LONDON, in „Chemistry of Carbon Compounds“, E. H. Rodd Ed., Bd. IV A, Kap. V, Elsevier Publishing Comp., London 1957.

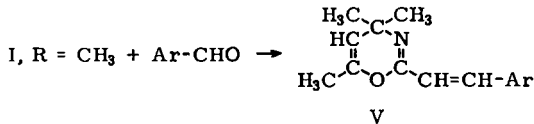
Im Gegensatz zu dieser glatt verlaufenden hydrierenden Ringöffnung stehen Versuche von A. NOVELLI und R. ADAMS⁸⁾. Ihnen gelang es, 2-[*o*-Nitro-phenyl]-, 2-[*m*-Nitro-phenyl]- und 2-[*p*-Nitro-phenyl]-4.4.6-trimethyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazine zu den entsprechenden Amino-verbindungen zu reduzieren, ohne dabei in irgend einem Falle auf eine Öffnung des heterocyclischen Ringes zu stoßen. Weiterhin sei erwähnt, daß M. E. SMITH und H. ADKINS⁹⁾ durch katalytische Reduktion von 2.4.4.6-Tetramethyl-5.6-dihydro-4*H*-1.3-oxazin 2-Äthylamino-2-methyl-pentanol-(4) (Typ IV) erhielten, was einer hydrierenden Ringöffnung unter Aufnahme von zwei Moläquiv. Wasserstoff entspricht.

Bei der Reduktion von 4*H*-1.3-Oxazinen I mit Natrium in Äthanol konnten wir nur im Falle R = C₆H₅ das Reduktionsprodukt isolieren und als 2-Benzylamino-2-methyl-pentanol-(4) identifizieren. Demnach werden hierbei drei Moll. Wasserstoff angelagert:



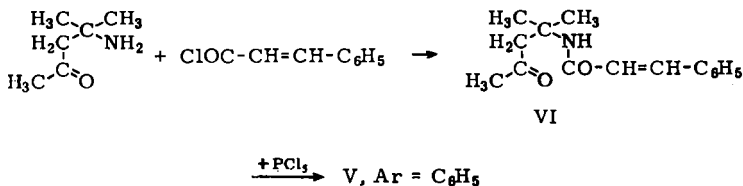
Die übrigen untersuchten 4*H*-1.3-Oxazine (I, R = CH₃, C₂H₅ und C₃H₇) reagieren wahrscheinlich analog, doch konnten wir die Aminoalkohole — vermutlich wegen ihrer großen Löslichkeit in wäßr.-äthanol. Lösung — nicht isolieren.

Schließlich gelang es uns die 2-ständige Methylgruppe von 2.4.4.6-Tetramethyl-4*H*-1.3-oxazin (I, R = CH₃) mit verschiedenen aromatischen Aldehyden zu kondensieren, wie dies auch von 2-ständigen Methylgruppen anderer heterocyclischer Systeme bekannt ist.



Die aus Tab. 2 ersichtlichen, nur mäßigen Ausbeuten (23–33%) sind nicht auf geringe Reaktivität der 2-ständigen Methylgruppe, sondern eher auf die geringe Stabilität der entstehenden Styryl-oxazine V zurückzuführen.

Den Strukturbeweis für diese hier erstmals beschriebenen 4.4.6-Trimethyl-2-styryl-4*H*-1.3-oxazine (V) erbrachten wir durch die IR-Spektren und durch eine unabhängige Synthese auf folgendem, schon von S. GABRIEL³⁾ beschriebenen Weg:



⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 59, 2259 [1937].

An Hand unserer Versuche können wir noch keine erschöpfenden Aussagen über 4*H*-1.3-Oxazine machen, doch lassen sich einige allgemeine Gesichtspunkte daraus ableiten: Der Verlauf der Hydrolyse sowie der katalytischen Hydrierung von 4*H*-1.3-Oxazinen deutet auf weitgehende Analogie zwischen diesen Verbindungen und Vinyl- oder Divinyläthern hin und spricht gegen einen Amidsäureester-Charakter. Dies geht besonders aus der spontanen Hydrolyse der $=C-O-C=$ -Bindung hervor, die sich andererseits ihrer Alkalibeständigkeit und ihrer Säureempfindlichkeit wegen mit einer Hemiacetal-Bindung vergleichen läßt. Wir haben es demnach mit schwach basischen heterocyclischen Verbindungen besonders geringer Stabilität zu tun, die etwa mit γ -Pyranen verglichen werden können.

Einer von uns (H. L.) möchte sich an dieser Stelle für die Unterstützung durch ein Stipendium des PATRONATO „JUAN DE LA CIERVA“ FÜR TECHNISCHE FORSCHUNG bedanken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmp. sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von J. PRIETO und J. GÓMEZ unter der Leitung von Dr. J. CALDERON im mikroanalytischen Laboratorium des Instituto de Química „Alonso Barba“ ausgeführt. Beiden gilt unser Dank für ihre wertvolle Mitarbeit.

1. Hydrolyseversuche

a) *Saure Hydrolyse*: 10 mMol des entsprechenden 4*H*-1.3-Oxazins (I) werden in 10 ccm halbkonz. Salzsäure gelöst und unter Rückfluß 1 Stde. erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das gebildete β -Acylamino-*keton* (II) ausgeäthert. Die Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, der Äther wird auf dem Wasserbad entfernt und der Rückstand destilliert bzw. umkristallisiert.

Unter diesen Bedingungen führt z. B. 4.4.6-Trimethyl-2-*n*-propyl-4*H*-1.3-oxazin (I, R = C₃H₇) mit quantitativer Ausb. zu 2-[*n*-Butyrylamino]-2-methyl-pentan-*(4)* (II, R = C₃H₇) (Sdp._{0.2} 74°; n_D^{25} 1.4571) und 4.4.6-Trimethyl-2-phenyl-4*H*-1.3-oxazin (I, R = C₆H₅) zu 2-Benzamino-2-methyl-pentan-*(4)* (II, R = C₆H₅) (Schmp. 102°, aus Wasser).

b) *Alkalische Hydrolyse*: Bei 1stdg. Erhitzen der selben 4*H*-1.3-Oxazine unter Rückfluß entwich langsam Ammoniak, anschließend wurden jedoch die Ausgangsprodukte fast quantitativ wiedergewonnen.

c) *Spontane Hydrolyse*: Sämtliche 4.4.6-Trimethyl-4*H*-1.3-oxazine I ließen wir ein Jahr lang im offenen Gefäß stehen und bestimmten dann halbquantitativ den Anteil der hydrolysierten Basen. In jedem Falle war die durch spontane Hydrolyse entstandene Verbindung das entsprechende 2-Acylamino-2-methyl-pentan-*(4)* (II). Die Ausbeute (in Klammern angegeben) hängt von der Natur des 2-ständigen Substituenten des 4.4.6-Trimethyl-4*H*-1.3-oxazins ab:

2-Methyl- (25%); 2-Äthyl- (20%); 2-*n*-Propyl- (15%); 2-Isopropyl- (30%); 2-Methoxymethyl- (50%); 2-[β -Methoxy-äthyl]- (45%); 2-Phenyl- (100%); 2-[*p*-Tolyl]- (100%); 2-Styryl- (100%); 2-Benzyl- (15%).

2. Katalytische Hydrierung

20 mMol eines Oxazins hydrierte man in 150 ccm Äthanol in Gegenwart von Adams-Katalysator bei Normaldruck in ungefähr 8 Stdn. und gewann das Hydrierungsprodukt anschließend aus der Äthanol. Lösung. Unter diesen Bedingungen hört die Wasserstoffabsorption auf, wenn die Substanz 2 Moläquiv. Wasserstoff addiert hat. Es entstand immer das entsprechende 2-Acylamino-2-methyl-pentan (III).

Die ausgeführten Versuche sind in Tab. I zusammengefaßt.

Tab. 1. Katalytische Hydrierung 2-substituierter 4.4.6-Trimethyl-4*H*-1.3-oxazine (I) zu 2-Acylamino-2-methyl-pentanen (III)

Hydrierungsprodukt III, R = (Ausb. % d. Th.)	Physikalische Eigenschaften	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
			C	H	N
Methyl (51)	Sdp. _{0.5} 80°; Schmp. 53° (aus Petroläther) Lit. ^{a)} : Schmp. 57—58°	C ₈ H ₁₇ NO (143.2)	Ber. 67.10 Gef. 66.87	11.97 11.60	9.78 9.92
Äthyl (62)	Sdp. ₁₅ 112°	C ₉ H ₁₉ NO (157.3)	Ber. 68.74 Gef. 68.57	12.18 12.01	8.90 8.78
n-Propyl (82)	Sdp. _{0.5} 78°	C ₁₀ H ₂₁ NO (171.3)	Ber. 70.12 Gef. 70.34	12.36 12.31	8.17 8.07
Isopropyl (64)	Sdp. _{0.5} 93—97°; Schmp. 77° (aus Petroläther)	C ₁₀ H ₂₁ NO (171.3)	Ber. 70.12 Gef. 69.95	12.36 12.10	8.17 8.21
β-Methoxy-äthyl (87)	Sdp. _{0.6} 84°; n _D ²⁰ 1.4500	C ₁₀ H ₂₁ NO ₂ (187.3)	Ber. 64.14 Gef. 64.28	11.30 10.99	7.48 7.79
Phenyl (78)	Schmp. 86° (aus Äthanol/ Wasser)	C ₁₃ H ₁₉ NO (205.3)	Ber. 76.05 Gef. 75.85	9.33 9.00	6.83 7.07
p-Methoxy-phenyl (81)	Schmp. 109° (aus Äthanol)	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂ (235.3)	Ber. 71.45 Gef. 71.54	8.99 9.16	5.95 6.06

^{a)} N. K. KOCHETKOV, A. Ya. KHORLIN, L. A. VOROTNIKOVA und K. I. LOPATINA, Zhur. Obsheci Khim. 29, 3616 [1959]; C. A. 54, 19467 [1960].

3. Reduktion mit Natrium in Äthanol

Genau nach den Angaben von E. FISCHER⁹⁾ versetzten wir 20 mMol Base in 100 ccm Äthanol mit 20 mg-Atom Natrium und arbeiteten anschließend auf.

Aus 4.4.6-Trimethyl-2-phenyl-4*H*-1.3-oxazin (I, R = C₆H₅) wurden 53% d. Th. 2-Benzyl-amino-2-methyl-pentanol-(4) (IV, R = C₆H₅) erhalten. Sdp._{0.5} 116°; n_D²⁰ 1.5217.

C₁₃H₂₁NO (207.3) Ber. C 75.31 H 10.21 N 6.79 Gef. C 75.87 H 9.97 N 6.97

Es war nicht möglich, die Reduktionsprodukte von I, R = CH₃, C₂H₅ und C₃H₇ zu isolieren, sehr wahrscheinlich wegen ihrer hohen Löslichkeit in Äthanol/Wasser.

4. Reaktionen mit Methyljodid

a) 4.4.6-Trimethyl-2-*n*-propyl-4*H*-1.3-oxazin (I, R = C₃H₇) (10 mMol) wurden mit 30 mMol Methyljodid 8 Stdn. im Einschlußrohr auf dem Wasserbad erhitzt, ohne daß Abscheidung eines Salzes zu beobachten war.

b) 4.4.6-Trimethyl-2-phenyl-4*H*-1.3-oxazin (I, R = C₆H₅) (10 mMol) wurden analog a) mit 50 mMol Methyljodid erhitzt, ebenfalls ohne das gewünschte Oxaziniumjodid zu erhalten.

c) 4.4.6-Trimethyl-2-[*p*-tolyl]-4*H*-1.3-oxazin (I, R = C₆H₄·CH₃(*p*)) (10 mMol) und 30 mMol Methyljodid ergaben, im Einschlußrohr 16 Stdn. auf 130° erhitzt, 1.1 g (31% d. Th.) 3.4.4.6-Tetramethyl-2-[*p*-tolyl]-4*H*-1.3-oxaziniumjodid vom Schmp. 178° (aus Äthanol/Petroläther).

C₁₅H₂₀NOJ (357.2) Ber. C 50.44 H 5.64 N 3.92 Gef. C 50.30 H 5.81 N 4.02

5. Kondensation von 2.4.4.6-Tetramethyl-4*H*-1.3-oxazin (I, R = CH₃) mit aromatischen Aldehyden

In 60 mMol Acetanhydrid gelöst, wurden 10 mMol der Base mit 10 mMol eines aromatischen Aldehyds 8 Stdn. zu gelindem Rückfluß erhitzt. Danach wurde die Mischung auf 45 ccm 10-proz. Natronlauge gegossen und mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wurde 2mal mit

⁹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 205 [1896].

Tab. 2. 4.4.6-Trimethyl-2-styryl-4*H*-1,3-oxazine (V), dargestellt durch Reaktion von 2.4.4.6-Tetramethyl-4*H*-1,3-oxazin (I, R = CH₃) mit verschiedenen Aldehyden *)

Eingesetzter Aldehyd	Reakt.-Produkt V, Ar =	Ausb. % d. Th.	Physikal. Konstanten	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
Benzaldehyd	Phenyl	33	Sdp. ₁ 124°; n_D^{20} 1.5720	C ₁₅ H ₁₇ NO (227.3)	Ber. 79.23 7.54 6.16 Gef. 79.23 7.84 5.89
<i>p</i> -Tolualdehyd	(Pikrat) <i>p</i> -Tolyl (Pikrat)	23	Schmp. 183° (aus Äthanol)	C ₁₅ H ₁₇ NO · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (456.4)	Ber. 55.26 4.42 12.28 Gef. 55.41 4.40 12.23
<i>p</i> -Methoxy-benzaldehyd	<i>p</i> -Methoxy-phenyl (Pikrat)	25	Schmp. 187.5° (aus Äthanol)	C ₁₆ H ₁₉ NO · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (470.4)	Ber. 56.17 4.71 11.91 Gef. 56.10 4.60 12.19
3,4-Dimethoxy-benzaldehyd	3,4-Dimethoxy-phenyl (Pikrat)	23	Schmp. 204° (aus Aceton)	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (486.4)	Ber. 54.33 4.56 11.52 Gef. 54.58 4.79 11.89
			Schmp. 190° (aus Aceton)	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (516.5)	Ber. 53.48 4.68 10.85 Gef. 53.46 4.56 10.75

*) Die Kondensation mit 4-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd scheint glatt zu verlaufen, jedoch war es unmöglich, die Base bzw. deren Pikrat zu isolieren. Mit *p*-Dimethyl-amino-benzaldehyd ist dagegen eine intensive Verharzung zu beobachten.

Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nur bei Verwendung von Benzaldehyd (Ansatz von 36 mMol) wurde die freie Base isoliert, in den übrigen Fällen wurde sie als Pikrat identifiziert (Tab. 2).

6. Darstellung von 4.4.6-Trimethyl-2-styryl-4H-1.3-oxazin (*V*, *Ar* = C_6H_5)

a) 2-Cinnamoylamino-2-methyl-pentanon-(4) (*VI*): 4.9 g (30 mMol) Zimtsäurechlorid und 6.1 g (30 mMol) Diacetonamin-oxalat¹⁰⁾ gießt man auf 100 ccm 10-proz. Natronlauge und rührt die entstandene Suspension etwa 10 Min. bei 90°. Der gebildete Niederschlag wird in Wasser gekocht und in Aceton gelöst. Bei Zusatz von Petroläther kristallisiert *VI* als farbloses Pulver vom Schmp. 93°. Ausb. 5.7 g (78% d. Th.).

$C_{15}H_{19}NO_2$ (245.3) Ber. C 73.45 H 7.81 N 5.71 Gef. C 73.46 H 7.58 N 5.73

b) 4.4.6-Trimethyl-2-styryl-4H-1.3-oxazin: Nach den von S. GABRIEL³⁾ angegebenen Bedingungen setzt man 3.7 g (15 mMol) *VI* mit 3.5 g (16 mMol) Phosphorpentachlorid um. Das Produkt ist mit dem durch Kondensation von 2.4.4.6-Tetramethyl-4H-1.3-oxazin und Benzaldehyd entstandenen 4.4.6-Trimethyl-2-styryl-4H-1.3-oxazin identisch. Ausb. 42% d. Th. Sdp.₁ 124°; n_D^{20} 1.5720. Pikrat, Schmp. 182–183° (aus Äthanol).

¹⁰⁾ N. SOKOLOFF und P. LATCHINOFF, Ber. dtsh. chem. Ges. 7, 1387, 1776 [1874].