

Richard R. Schmidt

Polare 1,4-Cycloaddition, IX ^{1,9)}

Cycloaddition von Amidomethylum-Ionen an Doppelbindungs-Systeme. Reaktionsumfang und Reaktionsverlauf

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 5. Mai 1970)

Die Cycloaddition der Amidomethylum-Ionen **2a–d** an Olefine führt in guten Ausbeuten *cis*-stereospezifisch und im allgemeinen richtungsspezifisch zu Derivaten des 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazins. Weitere Befunde sprechen für die synchrone Bildung der beiden neuen σ -Bindungen mit **38** als Übergangszustand. Die Cycloaddition kann außerdem in zweifacher Weise als Dreikomponenten-Reaktion durchgeführt werden. Dies zeigt die große Anwendungsbreite dieser neuartigen Diels-Alder-analogen Reaktion.

Polar 1,4-Cycloaddition, IX ^{1,9)}

Cycloaddition of Amidomethylum Ions to Double Bond Systems. Scope and Course of the Reaction

The cycloaddition of the amidomethylum ions **2a–d** to olefins leads in good yields to derivatives of 5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine; the great versatility of this reaction is thus shown. The addition is *cis*-stereospecific and normally regiospecific. Further findings support the synchronous formation of the two new σ -bonds with **38** as transition state. The cycloaddition of amidomethylum ions may also be carried out by way of two „three component reactions“.

N-Protonierte *N*-Acyl-imine **2** wurden als Zwischenprodukte der säurekatalysierten Amidomethylierung von CH-aciden Verbindungen formuliert²⁾ und bei cyclischen Verbindungen auch isoliert^{3,4)}. *Merten* und *Müller*⁵⁾ sowie *Petersen*⁶⁾ postulierten solche Amidomethylum-Ionen **2** bei der Umsetzung von Methylen-bis-carbamidsäureestern unter Säurekatalyse mit Mehrfachbindungssystemen. Mit Olefinen erhielten sie unter Addition Derivate des Propans, mit konjugierten Dienen unter Cycloaddition Derivate des Tetrahydropyridins.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur polaren 1,4-Cycloaddition¹⁾ wurde das polare 1,4-System **2** auch mit Mehrfachbindungssystemen umgesetzt. Dabei entstanden als Cycloadditionsprodukte mit Acetylenen 4*H*-1,3-Oxazine⁷⁾, mit Nitrilen 4*H*-

1) VIII. Mitteil.: *R. R. Schmidt* und *R. Machat*, *Angew. Chem.* **82**, 322 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* **9**, 311 (1970).

2) *H. E. Zaugg* und *W. B. Martin*, *Org. Reactions* **14**, 52 (1965); dort weitere Lit.

3) *A. Warshawsky* und *D. Ben-Ishai*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 541.

4) *R. R. Schmidt* und *E. Schlupf*, Veröffentlichung in Vorbereitung.

5) *R. Merten* und *G. Müller*, *Angew. Chem.* **74**, 866 (1962).

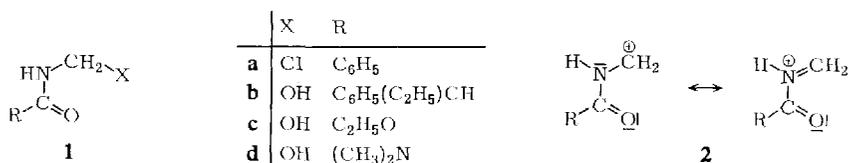
6) *H. Petersen*, *Angew. Chem.* **76**, 909 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 871 (1964).

7) *R. R. Schmidt*, *Chem. Ber.* **98**, 334 (1965).

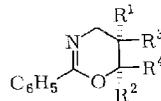
1.3.5-Oxiazine^{7,8)} und mit Olefinen 5.6-Dihydro-4*H*-1.3-oxazine^{9,10)}. Aus der Richtungsspezifität der Cycloaddition von **2a** an Olefine leiteten *Seeliger* und *Diepers* einen zweistufigen Verlauf ab¹⁰⁾; die von uns beobachtete *cis*-Stereospezifität läßt jedoch auch einen synchronen Mehrzentrenprozeß zu⁹⁾, Ziel der hier beschriebenen Untersuchungen war es, Umfang und Verlauf dieser Reaktion kennenzulernen.

Cycloaddition von **2** an Olefine

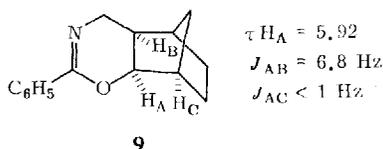
Bei der Umsetzung von so unterschiedlich reaktionsfähigen Olefinen wie *cis*- und *trans*-Buten, Inden, *trans*- ω -Brom-styrol, *trans*- ω -Nitro-styrol, *trans*-Stilben und Norbornen mit **2a**, das in Chloroform *in situ* aus **1a** und Zinn(IV)-chlorid erzeugt wurde, wurden in guten Ausbeuten die 5.6-Dihydro-4*H*-1.3-oxazine **3–9** als einzige Additionsprodukte erhalten (s. Tab. 1). Aus den NMR-Spektren konnte der richtungs- und stereospezifische Verlauf der Cycloadditionen abgeleitet werden⁹⁾. Als Beweis



Tab. 1. Aus **1a** und Olefinen hergestellte Oxazine **3–8** (τ -Werte in ppm)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	H _A ^{a)}	J _{AB} [Hz]	J _{AC} [Hz]	
 <p style="text-align: center;">3–8</p>	3	H _B	H _A	CH ₃	CH ₃	5.55 (8)	3.5	—
	4	CH ₃	H _A	H _C	CH ₃	6.05 (8)	—	9.1
	5	H _B	H _A	—CH ₂ —	C ₆ H ₄ —	4.32 (2)	5.5	—
	6	Br	H _A	H _C	C ₆ H ₅	4.75 (2)	—	7.9
	7	NO ₂	H _A	H _C	C ₆ H ₅	5.15 (2)	—	6.0
	8	C ₆ H ₅	H _A	H _C	C ₆ H ₅	4.74 (2)	—	9.5

a) NMR-Spektren in CDCl₃ mit Tetramethylsilan (TMS) als innerem Standard; Multiplizität in Klammern.

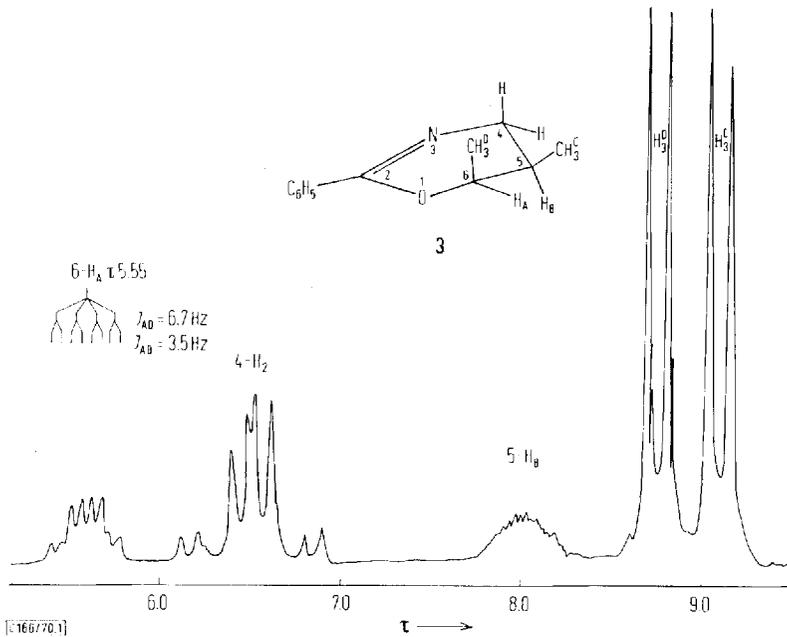
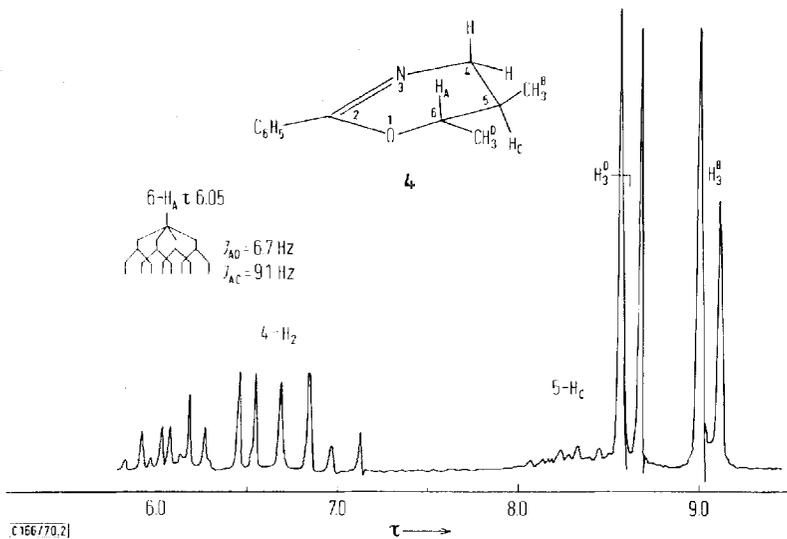


für die spezifische *cis*-Addition seien die NMR-Spektren der *cis*- und *trans*-Buten-Addukte **3** und **4** aufgeführt (s. Abbild. 1 und 2). Danach werden innerhalb der Genauigkeit der NMR-Analyse die Cycloaddukte **3** und **4** jeweils isomerenfrei gebildet⁹⁾. Die Kopplungskonstanten zwischen den 5- und 6-Protonen (**3**: H_A τ 5.55, J_{AB} = 3.5 Hz; **4**: H_A τ 6.05, J_{AC} = 9.1 Hz) lassen sich nur mit einer spezifischen *cis*-Addition von **2a** an *cis*- und *trans*-Buten mit äquatorial-axialen H-Atomen beim *cis*-Buten-Addukt **3** und axial-axialen H-Atomen beim *trans*-Buten-Addukt **4** vereinbaren.

⁸⁾ R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **77**, 218 (1865); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 241 (1965).

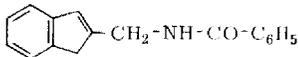
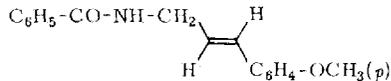
⁹⁾ Vorläuf. Mittell.: R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **81**, 576 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 602 (1969).

¹⁰⁾ W. Seeliger und W. Diepers, *Liebigs Ann. Chem.* **697**, 171 (1966).

Abbild. 1. NMR-Spektrum von 3 in CDCl_3 Abbild. 2. NMR-Spektrum von 4 in CDCl_3

Die *exo*-Angliederung von 2a an Norbornen zu 9 ist aus dem Signal des 6-Protons ($\cong \text{H}_A$) ersichtlich. Es erscheint als breites Dublett bei τ 5.92 ($J_{AB} = 6.8 \text{ Hz}$). Bekanntlich koppelt in Norbornan-Derivaten ein *endo*-Proton praktisch nicht mit dem

Brückenkopf-Wasserstoff Hc, sondern nur mit dem α -ständigen *endo*-Proton¹¹⁾. Die hohe Ausbeute an **9** stützt außerdem den synchronen Reaktionsverlauf. Intermediäre Norbornyl-Kationen könnten nämlich über Umlagerungen leicht zu uneinheitlicher Produktbildung führen. Beim Versuch, **5** destillativ zu reinigen, wurde quantitativ **10** gebildet. Diese Thermolyse eines 5.6-Dihydro-4*H*-1.3-oxazins ist nach bisherigen Beobachtungen stark von den Substituenten und der Konfiguration abhängig¹²⁾. So wurde auch **13** bei 200° in das *trans*- ω -Methyl-styrolderivat **11** übergeführt.

**10****11**

Die Umsetzung von Styrol und einigen *p*-substituierten Derivaten mit **2a** lieferte die Oxazine **12–15**. Konkurrenz-Untersuchungen¹³⁾ ließen eine lineare Freie-Enthalpie-Beziehung zwischen dem Logarithmus der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten (s. Tab. 2) und den für das Auftreten von Carbonium-Ionen typischen σ^+ -Substituentenkonstanten¹⁴⁾ nicht erkennen. Die σ_p -Konstanten¹⁵⁾ lieferten eine lineare Beziehung mit der Reaktionskonstanten $\rho = -1.3$. Daher treten im Übergangszustand vermutlich nur partielle positive Ladungen auf¹⁶⁾. Dieser Befund sowie die geringe Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit beim Übergang von *trans*-Buten zum Styrol legen eine synchrone Bildung der beiden neuen σ -Bindungen nahe (s. Tab. 2).

Tab. 2. Aus **1a** und Styrol und Derivaten hergestellte Oxazine **12–15** (τ -Werte in ppm)

	R	H _A ^{a)}	J _{AB} [Hz]	J _{AC} [Hz]	$\frac{k_R}{k_R - H}$	
	12	H	4.95	4.1	8.9	1
	13	CH ₃ O	4.89	4.0	9.0	3.1
	14	CH ₃	4.89	4.0	8.9	1.7
	15	Cl	4.88	4.0	9.0	0.5
12–15		4				0.1 ^{b)}

^{a)} NMR-Spektren in CDCl₃ mit TMS als inneren Standard.

^{b)} Relative Reaktionsgeschwindigkeit bei der Cycloaddition von **2a** an *trans*-Buten/Styrol.

Neben **2a** konnten auch alkyl-, äthoxy- und dimethylamino-substituierte Amidomethylum-Ionen **2b–d** in guten Ausbeuten an Olefine zu den Oxazinen **16–22** cycloaddiert werden. **2b–d** wurden aus den entsprechenden Methylenen **1b–d** durch Säurekatalyse *in situ* freigesetzt^{9,10)}. Die NMR-spektroskopische Produktanalyse stützt den richtungs- und stereospezifischen Verlauf der Cycloaddition (s. Tab. 3). Nur aus **2d** und *cis*-Penten wurde ein 2 : 1-Gemisch aus **22a** und **22b** erhalten. Dieses Ergebnis erlaubt es, diese Reaktion für die asymmetrische Synthese durch asymmetrische Induktion heranzuziehen¹⁾.

11) R. Huisgen und L. A. Feiler, Chem. Ber. **102**, 3391 (1969).

12) R. R. Schmidt, unveröffentlichte Untersuchungen.

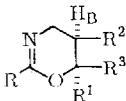
13) A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Grashey und E. Spindler, Chem. Ber. **100**, 2192 (1967).

14) H. C. Brown und E. Okamoto, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4979 (1958).

15) C. D. Ritchie und W. F. Sager, Progress in Phys. Org. Chemistry **2**, 323 (1964).

16) E. C. Kosower, An Introduction to Physical organic Chemistry, S. 54f, John Wiley und Sons Inc, New York (1968); dort weitere Lit.

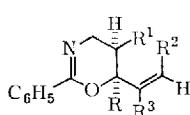
Tab. 3. Aus 1b–d und Olefinen hergestellte Oxazine 16–22 (τ -Werte in ppm)

	R	R ¹	R ²	R ³	H _A ^{a)}	J _{AB} [Hz]
 16–22	16	C ₆ H ₅ –CH(C ₂ H ₅)	H _A	–[CH ₂] ₄ –	5.86 (m)	–
	17	C ₆ H ₅ –CH(C ₂ H ₅)	C ₆ H ₅	CH ₃ H _A	5.42 (m)	9.8
	18	C ₂ H ₅ O	H _A	–[CH ₂] ₃ –	5.42 (m)	–
	19	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅	CH ₃ H _A	5.28 (2)	9.5
	20	(CH ₃) ₂ N	H _A	–[CH ₂] ₃ –	5.55 (m)	–
	21	(CH ₃) ₂ N	C ₆ H ₅	CH ₃ H _A	5.38 (2)	9.5
	22a	(CH ₃) ₂ N	H _A	CH ₃ C ₂ H ₅	6.00 (6)	3.2
22b	(CH ₃) ₂ N	H _A	C ₂ H ₅ CH ₃	5.62 (8)	3.2	

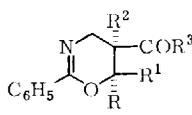
a) NMR-Spektren in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard; Multiplizität in Klammern, m = Multipllett.

Cycloaddition von 2a an Diene

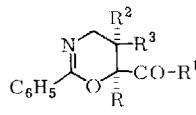
Bei der Cycloaddition von 2a an *konjugierte Diene* wurden überraschenderweise keine Derivate des Tetrahydropyridins isoliert⁵⁾. Mit 2,3-Dimethyl-butadien, Cyclopentadien, Cyclohexadien-(1,3) und Cyclooctadien-(1,3) entstanden in guten Ausbeuten (s. Tab. 4 und 5) wie bei Olefinen die 1,3-Oxazine 23–26, deren Strukturen NMR-spektroskopisch eindeutig gesichert wurden.



23–26



27–31



32

Tab. 4. Aus 1a und konjugierten Dienen hergestellte Oxazine 23–32 (τ -Werte in ppm)

	R	R ¹	R ²	R ³	H _A ^{a)}	H _B ^{a)}	J _{AB} [Hz]
23	CH ₃	H	H	CH ₃	–	–	–
24	H _A	–CH ₂ –	–	H	4.72	–	–
25	H _A	–[CH ₂] ₂ –	–	H	5.35	–	–
26	H _A	–[CH ₂] ₄ –	–	H	4.65	–	–
27	CH ₃	CH ₃	H _B	CH ₃	–	7.12	–
28	C ₆ H ₅	H _A	H _B	CH ₃	4.72 (2)	6.88 (m)	9.0
29	C ₆ H ₅	H _A	H _B	C ₂ H ₅	4.72 (2)	6.88 (m)	9.5
30	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H _B	C ₆ H ₅	–	5.04 (4)	–
31	2,2'-Biphenylen	–	H _B	C ₆ H ₅	–	5.45 (m)	–
32	CH ₃	OCH ₃	H _B	H _B	–	6.45 (m)	–

a) NMR-Spektren in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard; Multiplizität in Klammern; m = Multipllett.

Analog führte die Cycloaddition der α,β -ungesättigten *Carbonylverbindungen* Mesityloxid, *trans*- ω -Acetyl-styrol, *trans*- ω -Propionyl-styrol, α,α -Diphenyl- β -benzoyl-äthylen und Fluorenyliden-acetophenon an 2a zu den Oxazinen 27–31. Die Orientierung bei der Cycloaddition von 2a an die genannten Diene folgt also den Regeln der elektrophilen 1,2-Addition¹⁷⁾. Mit Methacrylester wurde, obwohl man destillativ

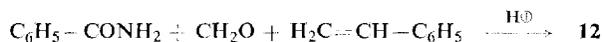
¹⁷⁾ 28–31 wurden chromatographisch vom Methylen-bis-benzamid, Olefin und von geringeren Spuren von Nebenprodukten abgetrennt, so daß die Bildung anderer Cycloadditionsprodukte nicht ausgeschlossen werden kann.

aufarbeitete, als Reaktionsprodukt lediglich **32** erhalten. Da Methacrylester elektroophile Reagenzien überwiegend in umgekehrter Richtung addiert^{18,19)}, dürfte dies ein weiterer Hinweis für den synchronen Verlauf dieser Cycloaddition sein²⁰⁾.

Die Untersuchungen an **2a** zeigen die große Anwendungsbreite dieser Oxazin-Synthese. Enoläther polymerisieren unter den Reaktionsbedingungen; sie und ebenso Enamine reagieren direkt mit **1a** zu anderen Reaktionsprodukten¹²⁾. 1,2-Dichlor-äthylen und nicht durch Alkyl- oder Arylgruppen aktivierte α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen können nicht mehr nennenswert mit **2a** zur Reaktion gebracht werden. Wird **2** aus den entsprechenden Methylenen **1** in Eisessig/Schwefelsäure freigesetzt, so wird durch Solvatation die Reaktionsfähigkeit herabgesetzt. So konnte z. B. **2a** und **2d** mit *trans*-Stilben und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen in Eisessig nicht mehr umgesetzt werden.

Dreikomponenten-Reaktion

Die Synthese von Oxazinderivaten gelang auch als Dreikomponenten-Reaktion. So wurde z. B. aus Benzamid, Formaldehyd und Styrol in Eisessig/Schwefelsäure **12** erhalten. Die Ausbeute lag jedoch niedriger als bei der Synthese von **12** aus **1a**. Intermediär dürfte auch bei dieser Reaktion **2a** entstehen.



Eine weitere Dreikomponenten-Reaktion läuft mit *N*-Methyl-benzaldimin, Benzoylchlorid und Cyclohexen in Gegenwart von Zinn(IV)-chlorid ab. *N*-Methyl-benzaldimin reagiert mit Benzoylchlorid zum Addukt **33**²¹⁾; **33** bildet mit Zinn(IV)-chlorid das Amidomethylium-Ion **34**, das sich an Cyclohexen zum Oxazinderivat **35** addiert; es wurde als freie Base **36** isoliert. *N*-Methyl-phthalimidin, das Cohen und Lipowitz²²⁾ durch Umsetzung von Benzoylchlorid und *N*-Methyl-benzaldimin unter ähnlichen Reaktionsbedingungen in Abwesenheit eines Olefins erhielten, wurde nicht gebildet. **36** liegt in Chloroform-Lösung (NMR-Spektrum: $H_A \tau$ 6.78; $J_{AB} = 9.5$ Hz; IR-Spektrum: keine Carbonylschwingung) in der Oxazin-Form **36a** vor. Aus dem Auftreten einer CO-Schwingung bei 1703/cm, einer NH-Schwingung bei 3310/cm im festen Zustand wird auf das Vorliegen der tautomeren, offenen Form **36b** geschlossen. Diese Strukturzuordnung wird durch die Überführung von **36b** in das Hydrochlorid **37** in absol. Äther bei 0° gestützt. **37** weist erwartungsgemäß eine identische Carbonylschwingung ($\tilde{\nu}_{\text{CO}} = 1703/\text{cm}$) und eine stark abweichende, für sekundäre Ammonium-Ionen typische NH-Schwingung ($\tilde{\nu}_{\text{NH}} = 2700/\text{cm}$, breite Bande) auf.

Die Möglichkeit, das *N*-alkylierte Amidomethylium-Ion **34** in die Cycloaddition einzusetzen, stützt das Auftreten von *N*-protonierten Amidomethylium-Ionen (**2**) als die eigentlich reaktiven Spezies²⁾ bei dieser Reaktion. Einen weiteren Hinweis für diese Annahme sehen wir darin, daß es bisher nicht gelang, **1a** in Anwesenheit von Basen an Olefine zu addieren.

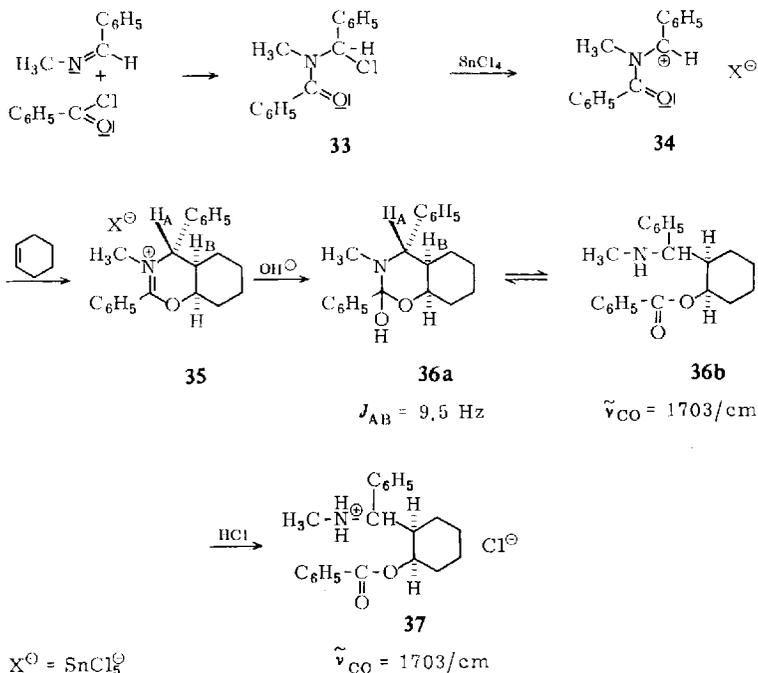
18) G. F. Bloomfield, E. H. Farmer und C. G. Hose, J. chem. Soc. [London] **136**, 804 (1933).

19) Organikum, S. 502, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1967.

20) R. Gompper, Angew. Chem. **81**, 348 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 312 (1969).

21) H. Böhme und K. Harlike, Chem. Ber. **96**, 600 (1963).

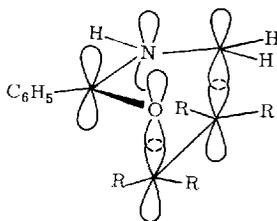
22) T. Cohen und J. Lipowitz, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2514 (1964).



Reaktionsverlauf

Formal sind Amidomethylum-Ionen **2** konjugierte Diene, deren Cycloaddition an Olefine ein thermisch symmetrieerlaubter Synchronprozeß ist. Durch die beiden Heteroatome und die positive Formalladung könnte jedoch die Reaktivität von **2** im Vergleich zu einem konjugierten Dien so verändert sein, daß die synchrone Aktion der beiden Reaktivitätszentren mit dem Olefin von der zweistufigen elektrophilen Cycloaddition überholt wird.

Die *cis*-Stereospezifität, der geringe Substituenteneinfluß, die inverse Addition an Methacrylester, die einheitliche Produktbildung bei der Addition an Norbornen und die Untersuchungen zur Geometrie des Übergangszustandes¹⁾ bei dieser Cycloaddition stützen den Mehrzentrenprozeß und sprechen auch gegen eine gehinderte Rotation bei zweistufiger Cycloaddition. Jedoch ist nach *Huisgen* et al.¹³⁾ eine unterschiedlich starke Bildung der beiden neuen σ -Bindungen im Übergangszustand denkbar.



Die Diskussion der Orbitalsymmetrieverhältnisse und deren Bedeutung für den Reaktionsablauf bei so stark gestörten Systemen steht noch aus. Alle Fakten sind jedoch mit **38** vereinbar, dem wahrscheinlichsten von mehreren möglichen cyclischen Übergangszuständen^{23,24}.

Über Untersuchungen zur Konformation der erhaltenen Oxazin-Derivate soll später berichtet werden.

Herrn Professor Dr. H. Bredereck möchte ich für die großzügige Förderung dieser Arbeit und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe danken. Fräulein H. Vatter sei für die Hilfe bei der Ausführung der Versuche gedankt.

Beschreibung der Versuche

1. Die Herstellung der 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazine **3–9** und **12–32** folgte dem bereits beschriebenen Verfahren⁹⁾ (Tab. 5). Als Nebenprodukt der Umsetzung konnte bei allen Reaktionen das entsprechende Methylen-bisamid nachgewiesen werden.

2. 2-Benzaminomethyl-inden (**10**) und 4-Methoxy-trans- ω -benzaminomethyl-styrol (**11**): 1.695 g (10 mMol) **1a** und 1.28 g (11 mMol) *Inden* wurden in 30 ccm wasserfreiem Chloroform bei 0° innerhalb von 5 Min. mit 2.60 g (10 mMol) Zinn(IV)-chlorid in 10 ccm wasserfreiem Chloroform versetzt. Nach 3 Stdn. wurde das Reaktionsgemisch bei 0° in 50 ccm 2*n* NaOH eingerührt, die Chloroformphase abgetrennt, mit K₂CO₃ getrocknet und das erhaltene **5** durch Destillation bei 230–240°/0.1 Torr quantitativ in **10** umgewandelt. Ausb. 1.84 g (74%) **10**; Schmp. 120° (aus Äthanol).

C₁₇H₁₅NO (249.3) Ber. C 81.90 H 6.06 N 5.62 Gef. C 81.67 H 6.11 N 5.83

Analog wurde **11** aus **1a** und *p*-Methoxy-styrol bei 200–210°/0.01 Torr erhalten. Ausb. 1.43 g (54%) **11**; Schmp. 124° (aus Äthanol). Die Strukturen von **10** und **11** wurden NMR-spektroskopisch gesichert.

C₁₇H₁₇NO₂ (267.3) Ber. C 76.38 H 6.41 N 5.24 Gef. C 76.38 H 6.35 N 5.06

3. Ermittlung der relativen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten (Tab. 2): 1.69 g (10 mMol) **1a** und 60 mMol Olefingemisch (z. B. 25 mMol *Styrol* und 35 mMol 4-Chlor-styrol) wurden in 60 ccm wasserfreiem Chloroform bei 0° innerhalb von 5 Min. mit 2.60 g (10 mMol) Zinn(IV)-chlorid versetzt. Nach 40 Min. wurde das Reaktionsgemisch bei 0° in 50 ccm 2*n* NaOH eingerührt, die Chloroformphase abgetrennt, mit K₂CO₃ getrocknet und das Reaktionsgemisch durch Destillation oder Chromatographie an Kieselgel isoliert. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte NMR-spektroskopisch. Alle Bestimmungen wurden dreimal durchgeführt. Aus den Konzentrationen der Reaktionsprodukte wurden die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten nach Huisgen et al.¹³⁾ bestimmt.

4. 2-[1-Phenyl-propyl]-4ar.5.6.7.8.8ac-hexahydro-4H-1,3-benzoxazin (**16**): 3.86 g (20 mMol) **1b** und 2.46 g (30 mMol) *Cyclohexen* wurden in 40 ccm Eisessig bei 15° innerhalb 5 Min. mit 2.50 g konz. Schwefelsäure, gelöst in 10 ccm Eisessig, versetzt. Nach 6 Stdn. wurde das Reaktionsgemisch bei 0° in ein Gemisch aus 200 ccm 8*n* NaOH und 100 ccm Chloroform eingerührt. Aus der abgetrennten, mit K₂CO₃ getrockneten Chloroformphase wurde **16** durch Destillation gewonnen. Sdp._{0.01} 116°; Ausb. 3.05 g (59%).

Analog wurden **17–22** erhalten (Tab. 5).

²³⁾ R. B. Woodward und R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81**, 797 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 781 (1969).

²⁴⁾ R. Hoffmann, A. Imamura und W. J. Hehre, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 1499 (1968).

Tab. 5. Substituierte 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazine 3–9, 12–32

Verbindung	Sdp./Torr (% Ausb.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	N	
<i>cis</i> -5,6-Dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	3	77°/0.005 (89)	C ₁₂ H ₁₅ NO (189,3)	Ber. 76.15 Gef. 76.27	7.99 8.26	7.40 7.15
<i>trans</i> -5,6-Dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	4	70°/0.005 (93)	C ₁₂ H ₁₅ NO (189,3)	Ber. 76.15 Gef. 75.92	7.99 7.92	7.40 7.14
2-Phenyl-4 <i>ar</i> .9 <i>ac</i> -dihydro-4 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>e</i>] [1,3]oxazin	5	77–78° ^{a)} (79)	C ₁₇ H ₁₅ NO (249,3)	Ber. 81.90 Gef. 81.83	6.06 6.28	5.72 5.78
5 <i>r</i> -Brom-2,6 <i>r</i> -diphenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	6	111° ^{a)} (96)	C ₁₆ H ₁₄ BrNO (316,2)	Ber. 60.77 Gef. 60.67	4.46 4.47	4.43 4.32
5 <i>r</i> -Nitro-2,6 <i>r</i> -diphenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	7	114° ^{a, b)} (40)	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ (316,2)	Ber. 68.07 Gef. 67.90	4.99 4.68	9.92 9.92
2,5 <i>r</i> .6 <i>r</i> -Triphenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	8	137° ^{a)} (98)	C ₂₂ H ₁₉ NO (313,4)	Ber. 84.31 Gef. 83.70	6.11 6.47	4.47 4.43
2-Phenyl-4 <i>ar</i> .5 <i>c</i> .6,7,8 <i>c</i> .8 <i>ac</i> -hexahydro-5,8-methano-4 <i>H</i> -1,3-benzoxazin	9	106°/0.001 (73)	C ₁₅ H ₁₇ NO (227,3)	Ber. 79.26 Gef. 78.87	7.54 7.56	6.16 6.36
2,6-Diphenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	12	143°/0.002 ^{9, 10)} (82)				
2-Phenyl-6-[4-methoxy-phenyl]-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	13	156°/0.005 (73)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ (267,3)	Ber. 76.38 Gef. 76.38	6.41 6.36	5.24 5.16
2-Phenyl-6-[<i>p</i> -tolyl]-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	14	152°/0.01 (74)	C ₁₇ H ₁₇ NO (251,3)	Ber. 81.24 Gef. 81.25	6.82 6.87	5.62 5.94
2-Phenyl-6-[4-chlor-phenyl]-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	15	156°/0.005 (89)	C ₁₆ H ₁₄ ClNO (271,3)	Ber. 70.74 Gef. 70.96	5.19 5.18	5.16 5.22
2-[1-Phenyl-propyl]-4 <i>ar</i> .5,6,7,8,8 <i>ac</i> -hexahydro-4 <i>H</i> -1,3-benzoxazin	16	116°/0.01 (59)	C ₁₇ H ₂₃ NO (257,4)	Ber. 79.33 Gef. 78.83	9.01 9.00	5.44 5.41
5 <i>r</i> -Methyl-2-[1-phenyl-propyl]-6 <i>r</i> -phenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	17	154°/0.001 (84)	C ₂₀ H ₂₃ NO (293,4)	Ber. 81.87 Gef. 81.89	7.90 8.11	4.77 4.84
2-Äthoxy-4 <i>ar</i> .6,7,7 <i>ac</i> -tetrahydro-4 <i>H</i> .5 <i>H</i> -cyclopenta[<i>e</i>] [1,3]oxazin	18	48°/0.001 (67)	C ₉ H ₁₁ NO ₂ (169,2)	Ber. 63.88 Gef. 63.88	8.94 8.67	8.28 8.00
2-Äthoxy-5 <i>r</i> -methyl-6 <i>r</i> -phenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	19	98°/0.001 (47)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ (245,3)	Ber. 68.56 Gef. 68.83	6.16 6.76	5.72 5.95
2-Dimethylamino-4 <i>ar</i> .6,7,7 <i>ac</i> -tetrahydro-4 <i>H</i> .5 <i>H</i> -cyclopenta[<i>e</i>] [1,3]oxazin	20	56°/0.001 (64)	C ₉ H ₁₁ N ₂ O (168,2)	Ber. 64.25 Gef. 64.30	9.59 9.49	16.65 16.52
2-Dimethylamino-5 <i>r</i> -methyl-6 <i>r</i> -phenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	21	98°/0.01 (91)	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O (218,3)	Ber. 71.52 Gef. 71.52	8.31 8.38	12.83 12.36
2-Dimethylamino-5 <i>c</i> -methyl-6 <i>r</i> -äthyl- + 2-Dimethylamino-6 <i>c</i> -methyl-5 <i>r</i> -äthyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	22 <i>a</i> + <i>b</i>	38°/0.01 (86)	C ₉ H ₁₃ N ₂ O (170,3)	Ber. 63.49 Gef. 63.13	10.66 10.95	
6-Methyl-6-isopropenyl-2-phenyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	23	87°/0.01 (92)	C ₁₄ H ₁₇ NO (215,3)	Ber. 78.10 Gef. 78.24	7.96 8.38	6.51 5.87
2-Phenyl-4 <i>ar</i> .7 <i>ac</i> -dihydro-4 <i>H</i> .5 <i>H</i> -cyclopenta[<i>e</i>] [1,3]oxazin	24	100°/0.01 (30)	C ₁₃ H ₁₃ NO (199,2)	Ber. 78.36 Gef. 78.17	6.58 6.85	7.03 6.73
2-Phenyl-4 <i>ar</i> .5,6,8 <i>ac</i> -tetrahydro-4 <i>H</i> -[1,3]benzoxazin	25	117°/0.005 (63)	C ₁₄ H ₁₅ NO (213,3)	Ber. 78.84 Gef. 79.06	7.09 7.31	6.57 6.31
2-Phenyl-4 <i>ar</i> .5,6,7,8,10 <i>ac</i> -hexahydro-4 <i>H</i> -cycloocta[<i>e</i>] [1,3]oxazin	26	144°/0.001 (85)	C ₁₆ H ₁₉ NO (241,3)	Ber. 79.63 Gef. 79.46	7.94 7.99	5.80 5.64
6,6-Dimethyl-2-phenyl-5-acetyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	27	121°/0.001 (74)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ (231,3)	Ber. 72.70 Gef. 72.51	7.41 7.35	6.06 6.26
2,6-Diphenyl-5 <i>r</i> -acetyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	28	111° ^{a)} (45)	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ (279,3)	Ber. 77.39 Gef. 77.12	6.13 6.01	5.02 5.47
2,6-Diphenyl-5 <i>r</i> -propionyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	29 ¹⁷⁾	96° ^{a)} (56)	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ (293,4)	Ber. 77.79 Gef. 77.55	6.53 6.54	4.77 4.92
2,6,6-Triphenyl-5-benzoyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	30 ¹⁷⁾	170° ^{a)} (77)	C ₂₈ H ₂₃ NO ₂ (405,5)	Ber. 82.94 Gef. 83.24	5.72 5.77	3.45 3.41
2-Phenyl-5-benzoyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin-6-spiro-9'-fluoren	31 ¹⁷⁾	182° ^{a)} (66)	C ₂₉ H ₂₁ NO ₂ (415,5)	Ber. 83.83 Gef. 83.31	5.09 5.29	3.37 3.76
6-Methyl-2-phenyl-6-methoxycarbonyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,3-oxazin	32	117°/0.01 (43)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ (233,3)	Ber. 66.93 Gef. 66.70	6.48 6.50	6.01 5.82

^{a)} Schmp. in °C; Aufarbeitung durch Umkristallisation des Rohproduktes aus Äthanol.

^{b)} Umkristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff.

5. 2,6-Diphenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin (12) durch Dreikomponenten-Reaktion: Ein Gemisch aus 1.21 g (10 mMol) Benzamid, 0.30 g (10 mMol) Formaldehyd und 2.08 g (20 mMol)

Styrol in 20 ccm Eisessig wurde bei 15° mit 1.25 g konz. Schwefelsäure, gelöst in 5 ccm Eisessig, versetzt. Nach 12 Stdn. wurde das Reaktionsgemisch wie für **16** beschrieben aufgearbeitet und 0.75 g (32%) **12** isoliert.

6. *1c-Benzoyloxy-2r-[α -methylamino-benzyl]-cyclohexan (36b)*: Zu 1.19 g (10 mMol) *N-Methyl-benzaldimin* in 20 ccm absol. Chloroform wurden bei 0° nacheinander 1.40 g (10 mMol) *Benzoylchlorid*, 1.64 g (20 mMol) *Cyclohexen* und 2.60 g (10 mMol) *Zinn(IV)-chlorid* gegeben. Nach 20 Stdn. wurde bei 0° in 50 ccm 2*n* NaOH eingerührt, die Chloroform-Phase abgetrennt, mit K₂CO₃ getrocknet und aus dem hinterbleibenden Öl mit Cyclohexan ein Festprodukt erhalten, das aus Äthanol kristallisierte. Ausb. 1.62 g (50%); Schmp. 117–119°.

C₂₁H₂₅NO₂ (323.4) Ber. C 77.98 H 7.79 N 4.33 Gef. C 77.88 H 7.77 N 4.46

7. *1c-Benzoyloxy-2r-[α -methylamino-benzyl]-cyclohexan-hydrochlorid (37)*: In die Lösung von 1.62 g (5 mMol) **36b** in 30 ccm absol. Äther wurde bei 0° trockenes HCl eingeleitet und 1.70 g (94%) **37** analysenrein erhalten. Schmp. 235–238°.

C₂₁H₂₆NO₂Cl (359.9) Ber. C 70.20 H 7.23 N 3.89 Gef. C 70.05 H 7.29 N 3.61

[166/70]