

## Darstellung und Eigenschaften von 3,6-Dihydro-2H-1,4-oxazin-2-onen und 2H-1,4-Oxazin-2-onen

Günter Schulz und Wolfgang Steglich\*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,  
Max-Planck-Str. 1, D-5300 Bonn

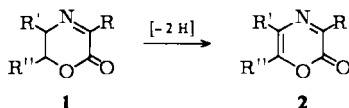
Eingegangen am 17. Januar 1977

Cyclisierung von  $\alpha$ -Aminosäure-acetonyl(bzw. phenacyl)ester-hydrobromiden **4** ergibt 3,6-Dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one **5**, die durch Bromierung/Dehydrobromierung in 2H-1,4-Oxazin-2-one **2** übergeführt werden können. 5-Methylderivate von **5** erleiden beim Erhitzen oder bei längerem Stehenlassen eine ungewöhnliche Disproportionierung, bei der 6-Isopropenyl-2H-1,4-oxazin-2-one **6** und die zugrundeliegende Aminosäure gebildet werden. Bei der Thermolyse von **5e** entsteht unter Cycloelimination von CO<sub>2</sub> das 2-Azabutadien **9**.

### Synthesis and Properties of 3,6-Dihydro-2H-1,4-oxazin-2-ones and 2H-1,4-Oxazin-2-ones

Cyclization of  $\alpha$ -amino acid acetonyl or phenacyl ester hydrobromides **4** yields 3,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-ones **5**, which may be converted into 2H-1,4-oxazin-2-ones **2** by bromination/dehydrobromination. Upon heating or prolonged standing the 5-methyl derivatives of **5** undergo an unusual disproportionation to yield 6-isopropenyl-2H-1,4-oxazin-2-ones **6** and the corresponding amino acid. Thermolysis of **5e** leads to the 2-azabutadiene **9** via cycloelimination of CO<sub>2</sub>.

6H-1,3-Oxazin-6-one fanden in letzter Zeit als Komponenten der Diensynthese<sup>1)</sup> sowie als potentielle Vorläufer von Azacyclobutadienen<sup>2,3)</sup> Beachtung. Ähnliche präparative Möglichkeiten sollten die isomeren 2H-1,4-Oxazin-2-one **2** bieten, die bisher kaum untersucht wurden. Biekert und Mitarbb. erhielten die entsprechenden 5,6-Dihydroverbindungen **1** glatt durch Kondensation von 1,2-Aminoalkoholen mit  $\alpha$ -Ketosäureestern<sup>4)</sup>, hatten jedoch bei der Dehydrierung zu **2** so große Schwierigkeiten, daß dieser Weg zur Darstellung der 2H-1,4-Oxazin-2-one nicht brauchbar ist<sup>5)</sup>.



In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Synthese der bisher unbekanntenen 3,6-Dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one **5**, die leicht in **2** überführbar sind.

<sup>1)</sup> W. Steglich, E. Buschmann und O. Hollitzer, *Angew. Chem.* **86**, 596 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 533 (1974); E. Buschmann und W. Steglich, *Angew. Chem.* **86**, 414 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 484 (1974); E. Buschmann, Dissertation, Techn. Univ. Berlin 1975.

<sup>2)</sup> G. Maier, *Angew. Chem.* **86**, 491 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 425 (1974).

<sup>3)</sup> A. Krantz und B. Hoppe, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6590 (1975).

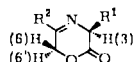
<sup>4)</sup> E. Biekert, D. Hoffmann und L. Enslein, *Chem. Ber.* **94**, 2778 (1961); E. Biekert und J. Sonnenbichler, ebenda **94**, 2785 (1961).

<sup>5)</sup> E. Biekert und J. Sonnenbichler, *Chem. Ber.* **95**, 1460 (1962).



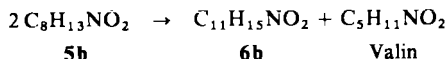
Benzolkernes das auf derselben Seite stehende 6-H deutlich nach höherem Feld verschoben<sup>12)</sup>. Da dieses H in der vorgeschlagenen Konformation **A** pseudoäquatorial steht, sollte es mit 3-H eine kleinere Homoallylkopplung zeigen als 6'-H, was tatsächlich beobachtet wird<sup>13)</sup>. Erwärmt man **5c** oder **5e** in [D<sub>6</sub>]DMSO bis zur beginnenden Thermolyse bei 150–170°C, so bleiben die Signale des ABX-Systems erhalten, so daß in diesem Bereich keine konformative Beweglichkeit nachzuweisen ist.

Tab. 1. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Dihydrooxazinone **5** (100 MHz; δ-Werte, δ<sub>TMS</sub> = 0.00; Kopplungskonstanten [Hz])



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	3-H	6-H	6'-H
<b>5a</b>	1.57 (d, <i>J</i> = 7) [3]	2.08 (d, <i>J</i> = 2) [3]	4.05 (qqt, <i>J</i> = 7 und 2 und 2)	4.59 (d, <i>J</i> = 2) [2]	
<b>b</b>	0.96 (d, <i>J</i> = 7) [3]; 1.10 (d, <i>J</i> = 7) [3]; 2.46 (sept d, <i>J</i> = 7 und 4.5) [1]	2.09 (d, <i>J</i> = 2) [3]	4.04 (dtq, <i>J</i> = 4.5 und 2 und 2)	4.81 (d, <i>J</i> = 2) [2]	
<b>c</b>	3.22 (dd, <i>J</i> = 14 und 5) [1]; 3.35 (dd, <i>J</i> = 14 und 5) [1]; 7.05–7.35 (m) [5]	1.93 (d, <i>J</i> = 2) [3]	4.61 (m)	3.53 (dd, <i>J</i> = 17 und 1.5)	4.38 (dd, <i>J</i> = 17 und 2.2)
<b>d</b>	1.71 (d, <i>J</i> = 7) [3]	7.3–7.9 (m) [5]	4.29 (qdd, <i>J</i> = 7 und 2.7 und 1.3)	5.45 (dd, <i>J</i> = 16.2 und 1.3)	5.22 (dd, <i>J</i> = 16.2 und 2.7)
<b>e</b>	1.03 (d, <i>J</i> = 7) [3]; 1.20 (d, <i>J</i> = 7) [3]; 2.58 (sept d, <i>J</i> = 7 und 5) [1]	7.35–7.9 (m) [5]	4.21 (ddd, <i>J</i> = 5 und 2.8 und 2.0)	5.39 (dd, <i>J</i> = 15.8 und 2.0)	5.30 (dd, <i>J</i> = 15.8 und 2.8)
<b>f</b>	3.35 (dd, <i>J</i> = 13.5 und 5) [1]; 3.43 (dd, <i>J</i> = 13.5 und 5) [1]; 7.19 (s) [5]	7.2–7.7 (m) [5]	4.79 (tdd, <i>J</i> = 5 und 2.2 und 1.5)	4.11 (dd, <i>J</i> = 16.2 und 1.5)	4.94 (dd, <i>J</i> = 16.2 und 2.2)

Bei der Destillation der 5-Methylderivate **5a–c** tritt eine interessante Disproportionsreaktion ein. So findet sich im Destillationsrückstand von **5b** die zugrundeliegende Aminosäure Valin, und im Destillat wird neben unverändertem **5b** eine neue Verbindung mit der Summenformel C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> beobachtet, die durch präparative GC abgetrennt werden kann. Für die Disproportionierung gilt somit folgende Bruttogleichung:

**5b****6b**

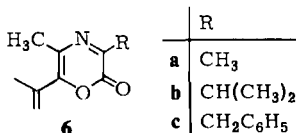
Valin

<sup>12)</sup> Über einen ähnlichen Effekt des Benzylrestes bei 2,5-Dioxopiperazinen berichten *K. D. Kopple* und *D. H. Marr*, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6193 (1967).

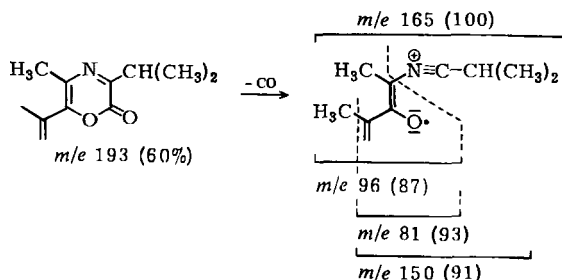
<sup>13)</sup> <sup>5</sup>*J*<sub>e',e'</sub> < <sup>5</sup>*J*<sub>a',e'</sub> < <sup>5</sup>*J*<sub>a',a'</sub> (e' = pseudoäquatorial, a' = pseudoaxial); vgl. z. B. *D. W. Cameron*, *D. G. I. Kingston*, *N. Sheppard* und *Lord Todd*, *J. Chem. Soc.* **1964**, 98; *B. Coxon*, *H. J. Jennings* und *K. A. McLauchlan*, *Tetrahedron* **23**, 2395 (1967).

Entsprechend entstehen aus **5a**  $C_9H_{11}NO_2$  und Alanin und aus **5c**  $C_{15}H_{15}NO_2$  und Phenylalanin.

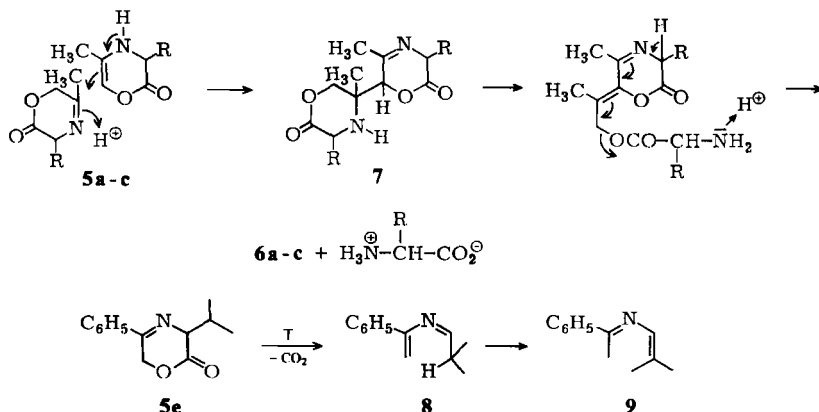
Für die Konstitutionsermittlung von  $C_{11}H_{15}NO_2$  sind folgende Befunde wichtig. Nach dem  $^1H$ -NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) ist noch eine Isopropylgruppe vorhanden, die auf Grund der chemischen Verschiebung des Methinprotons  $\delta = 3.22$  an einer Doppelbindung sitzen muß. Signale bei  $\delta = 2.04$  (dd,  $J = 2$  und  $1$  Hz, 3H),  $5.32$  (dq,  $J = 2$  und  $1$  Hz, 1H) und  $5.44$  (dq,  $J = 2$  und  $2$  Hz, 1H) sprechen für eine Isopropenylgruppe, die durch das  $^{13}C$ -NMR-Spektrum bestätigt wird. Daneben ist noch ein scharfes Methylsingulett bei  $\delta = 2.31$  zu sehen. Aus diesen Befunden und dem UV-Maximum bei  $323$  nm ( $\lg \epsilon = 4.00$ ) ergibt sich für das Folgeprodukt die Formel **6b**. Die Konstitution der aus **5a** entstehenden Verbindung **6a** kann auf die gleiche Weise abgeleitet werden. Bei **6c** wurde auf eine Abtrennung von **5c** verzichtet.



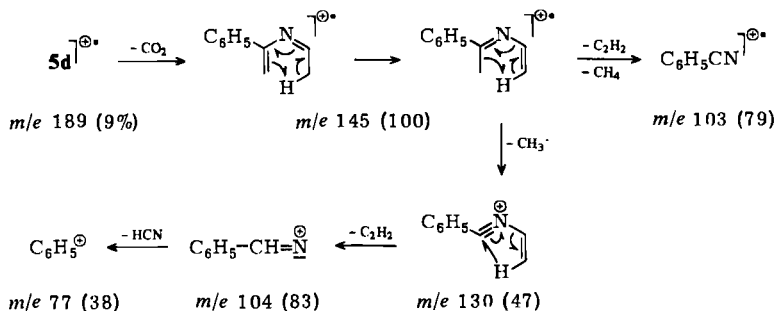
Im Massenspektrum von **6b** treten starke Fragment-Ionen auf, die nach folgendem Schema zugeordnet werden können:



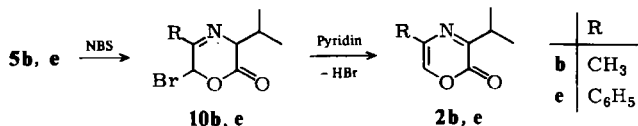
Als erster Schritt der Disproportionierung erscheint eine Dimerisierung der Dihydrooxazinone **5a–c** zu **7** plausibel, das dann nach Öffnung des Tetrahydrooxazinon-Ringes unter irreversibler Eliminierung der  $\alpha$ -Aminosäure in **6a–c** übergeht.



Erhitzt man **5e** auf 230°C, so destilliert eine farblose Flüssigkeit ab, die nach dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum das 2-Azabutadien **9** ist. Offensichtlich stabilisiert sich das durch Cycloeliminierung von CO<sub>2</sub> primär entstehende 2-Azabutadien **8** durch sigmatrope 1,5-H-Verschiebung zu **9**. Eine analoge Sequenz leitet den Zerfall der Dihydrooxazinone unter Elektronenbeschub ein. So zeigt **5d** eine CO<sub>2</sub>-Abspaltung zum Basispeak *m/e* 145. Die im nachstehenden Schema angegebenen Folgezerfälle wurden durch Hochauflösung gesichert.



Zur Überführung in die 2H-1,4-Oxazin-2-one werden die Dihydroderivate **5b, e** in CCl<sub>4</sub> mit *N*-Bromsuccinimid umgesetzt. Dabei bilden sich nach dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die Monobromderivate **10b, e**, die bereits beim Eindampfen der Lösungen unter Zersetzung HBr abspalten können. Zur Gewinnung der 2H-1,4-Oxazin-2-one **2b, e** wurden daher die Lösungen mit Pyridin behandelt und die Verbindungen in Gesamtausbeuten von ca. 70% isoliert.



Die durch Destillation oder präparative GC gereinigten Oxazinone **2b, e** sind wasserklare Flüssigkeiten, die sich beim Stehenlassen in kurzer Zeit verfärben. Ihre spektroskopischen Daten sind aus dem experimentellen Teil zu ersehen. Das chemische Verhalten der Verbindungen wird weiter untersucht.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

UV-Spektren: Beckman DK 2A. – IR-Spektren: Beckman IR 9. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian DP 60, Varian HA 100, Varian XL 100 und Bruker WP 80 [Eu(fod)<sub>3</sub>-Shift]; CDCl<sub>3</sub>, TMS als innerer Standard,  $\delta$ -Werte, Kopplungskonstanten *J* [Hz]. – <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Varian CFT 20. – Massenspektren: Varian MAT 711 mit Datenverarbeitung (Direkteinlaß, 70 eV, Ionenquellentemp. 50°C, wenn nicht anders angegeben). – Gaschromatogramme: Hewlett Packard 5750 und Hewlett Packard 5750 G. – Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert. – Die Analysen verdanken wir der mikroanalytischen Abteilung der Techn. Univ. Berlin unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Z- $\alpha$ -Aminosäure-acetonylester 3a–c* (Tab. 2a, b): 0.1 mol Z- $\alpha$ -Aminosäure wird in 150 ml Essigester und 10.1 g (0.1 mol) Triethylamin gelöst und

Tab. 2a. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Elementaranalysen der Z- $\alpha$ -Aminosäureester 3

	N-(Benzyloxycarbonyl)-	Ausb. in g (%)	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analysen		
					C	H	N
<b>3a</b>	-alanin-acetonylester	20.9 (75)	69	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> (279.3)	Ber. 60.21 Gef. 60.31	6.14 6.32	5.02 5.03
<b>b</b>	-valin-acetonylester	25.9 (84)	52	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> (307.3)	Ber. 62.53 Gef. 62.60	6.89 6.94	4.56 4.56
<b>c</b>	-phenylalanin-acetonylester	26.7 (75)	85	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> (355.4)	Ber. 67.59 Gef. 67.40	5.96 5.98	3.94 4.05
<b>d</b>	-alanin-phenacylester	29.0 (85)	156	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> (341.4)	Ber. 66.85 Gef. 66.64	5.61 5.59	4.10 4.13
<b>e</b>	-valin-phenacylester	31.3 (85)	83	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> (369.4)	Ber. 68.28 Gef. 68.30	6.28 6.52	3.79 3.60
<b>f</b>	-phenylalanin-phenacylester	31.0 (75)	139	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> (417.5)	Ber. 71.93 Gef. 72.27	5.55 5.71	3.36 3.33

Tab. 2b. IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Z- $\alpha$ -Aminosäureester 3

	IR (KBr) [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR
<b>3a</b>	3320; 1749; 1710; 1680	1.47 (d, <i>J</i> = 7) [3]; 2.09 (s) [3]; 4.38 (pent., verbr., <i>J</i> = 7–8) [1]; 4.60 (d, <i>J</i> = 16) [1]; 4.63 (d, <i>J</i> = 16) [1]; 5.06 (s) [2]; 5.0–5.5 (Berg) [1]; 7.25 (s) [5]
<b>b</b>	3310; 1748; 1728; 1694	0.94 (d, <i>J</i> = 7) [3]; 1.00 (d, <i>J</i> = 7) [3]; 2.09 (s) [3]; 2.23 (sept. d, <i>J</i> = 7 und 4.5) [1]; 4.36 (dd, <i>J</i> = 9.8 und 4.5) [1]; 4.59 (d, <i>J</i> = 16.5) [1]; 4.72 (d, <i>J</i> = 16.5) [1]; 5.06 (s) [2]; 5.39 (d, verbr., <i>J</i> = 9.8) [1]; 7.30 (s) [5]
<b>c</b>	3360; 1752; 1712; 1690	2.08 (s) [3]; 3.10 (dd, verbr., <i>J</i> = 14 und 6) [1]; 3.24 (dd, verbr., <i>J</i> = 14 und 6) [1]; 4.4–4.6 (m, verbr.) [1]; 4.50 (d, <i>J</i> = 17) [1]; 4.58 (d, <i>J</i> = 17) [1]; 5.08 (s) [2]; 5.24 (d, verbr., <i>J</i> = 9) [1]; 7.10–7.35 (m) [5]; 7.32 (s) [5]
<b>d</b>	3355; 1760; 1700; 1688	1.52 (d, <i>J</i> = 7) [3]; 4.50 (pent., verbr., <i>J</i> = 7) [1]; 5.08 (s) [2]; 5.1–5.3 (Berg) [1]; 5.17 (d, <i>J</i> = 16.5) [1]; 5.38 (d, <i>J</i> = 16.5) [1]; 7.32 (s) [5]; 7.4–8.0 (m) [5]
<b>e</b>	3330; 1742; 1707; 1685	1.03 (d, <i>J</i> = 6.5) [3]; 1.07 (d, <i>J</i> = 6.5) [3]; 2.1–2.5 (m, verbr.) [1]; 4.48 (dd, <i>J</i> = 9 und 4.5) [1]; 5.12 (s) [2]; 5.15–5.45 (Berg) [1]; 5.23 (d, <i>J</i> = 16) [1]; 5.45 (d, <i>J</i> = 16) [1]; 7.33 (s) [5]; 7.20–7.95 (m) [5]
<b>f</b>	3340; 1753; 1713; 1690	3.14 (dd, <i>J</i> = 14.4 und 6.3) [1]; 3.35 (dd, <i>J</i> = 14.4 und 5.7) [1]; 5.07 (s) [2]; 5.24 (d, verbr., <i>J</i> = 9) [1]; 4.6–5.0 (m, verbr.) [1]; 5.29 (d, <i>J</i> = 17.4) [1]; 5.42 (d, <i>J</i> = 17.4) [1]; 7.26 (s) [5]; 7.30 (s) [5]; 7.4–8.0 (m) [5]

Tab. 3. Mittlere Ausbeuten und IR-Spektren der Aminosäureester-hydrobromide 4

	Ausb. in g (%)	IR (KBr) [cm <sup>-1</sup> ]
<b>4a</b>	6.5 (80)	3300–2800; 1745; 1715
<b>b</b>	7.0 (85)	3300–2800; 1740; 1717
<b>c</b>	6.8 (80)	3300–2800; 1751; 1720
<b>d</b>	7.2 (85)	3300–2800; 1770; 1710/1698
<b>e</b>	7.3 (85)	3300–2800; 1748; 1692
<b>f</b>	7.9 (90)	3300–2800; 1740; 1692

anschließend mit 18,4 g (0,2 mol) Chloraceton 5 h unter Rückfluß gekocht. Man filtriert Triethylammonium-chlorid ab, wäscht das Filtrat nacheinander mit 2 N HCl, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser, trocknet die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft das Lösungsmittel sowie unumgesetztes Chloraceton i. Vak. ab. Die anfallenden Öle kristallisieren aus Ether/Petrolether.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Z- $\alpha$ -Aminosäure-phenacyltester 3d–f* (Tab. 2a, b): 0,1 mol Z- $\alpha$ -Aminosäure wird in 100 ml 1 N NaOH und 70 ml EtOH gelöst und nach Zugabe von 19,9 g (0,1 mol) Phenacylbromid 1 h unter Rückfluß gekocht. Währenddessen muß u. U. EtOH zugesetzt werden, damit immer eine klare Lösung vorliegt. Man bewahrt über Nacht im Kühlschrank auf und saugt das kristallisierte Produkt ab. Umkristallisieren ist i. allg. nicht nötig, kann aber aus Ether/Petrolether erfolgen.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der  $\alpha$ -Aminosäureester-hydrobromide 4* (Tab. 3): 10 g Z- $\alpha$ -Aminosäureester 3 werden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 50 g 40proz. HBr/Eisessig versetzt und gerührt, wobei lebhaftes CO<sub>2</sub>-Entwickeln bei leichter Selbsterwärmung eintritt. Nach ca. 15 min wird zur Vervollständigung der Reaktion für kurze Zeit leicht erwärmt (50°C Badtemp., 5 min) und schließlich nach Abkühlen mit 150 ml trockenem Ether versetzt. Man bewahrt 15 min im Kühlschrank auf und saugt das gebildete Aminosäureester-hydrobromid ab. Es wird mehrfach mit trockenem Ether gewaschen und i. Vak. über NaOH und konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die  $\alpha$ -Aminosäureester-hydrobromide sind hygroskopische, farblose bis leicht bräunliche Feststoffe, die direkt zur Cyclisierung eingesetzt werden.

*Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung der  $\alpha$ -Aminosäureester-hydrobromide 4 zu 3,6-Dihydro-2H-1,4-oxazin-2-onen 5* (Tab. 1 und 4): 10,0 g  $\alpha$ -Aminosäureester-hydrobromid werden in 100 ml trockenem CHCl<sub>3</sub> unter Zusatz von 10 g Molekularsieb 3 Å (Perflorm) suspendiert. Die Cyclisierung erfolgt bei 5a–c im Eisbad und bei 5d–f im Wasserbad von 50°C durch Zutropfen von 1 Äquivalent Triethylamin, das mit dem doppelten Volumen CHCl<sub>3</sub> verdünnt worden ist. Man läßt anschließend noch 15 min rühren, engt bei 0°C i. Vak. weitgehend ein, nimmt in 100 ml trockenem Ether auf, filtriert ausgefallenes Triethylammonium-bromid ab und dampft das Filtrat i. Vak. ein. 5d–f kristallisieren im Kühlschrank und können aus Ether umkristallisiert werden, während 5a–c, die als Rohprodukte in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren nur geringe Verunreinigungen erkennen lassen, flüssig bleiben. 5a, b können durch präparative GC (s. u.) analysenrein erhalten werden, während das durch Hochvakuum-Destillation von 5c erhaltene Gemisch von 5c und 6c nicht getrennt wurde.

*Massenspektren der Dihydrooxazinone 5a, b, d–f*

5a:  $m/e = 127$  (21%, M<sup>+</sup>); 84 (23); 83 (100; M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>); 69 (44); 68 (73); 56 (47).

5b:  $m/e = 155$  (15%, M<sup>+</sup>, C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>); 113 (40); 111 (43, M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>); 96 (29); 84 (46); 82 (37); 69 (24); 68 (100); 56 (10).

5d:  $m/e = 189$  (9%, M<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>); 145 (100, C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N); 130 (47, C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N); 104 (83, C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N); 103 (79, C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N); 77 (38).

5e (Ionenquellentemp. 60°C):  $m/e = 217$  (34%, M<sup>+</sup>); 175 (20); 173 (64, M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>); 158 (40); 146 (30); 144 (39); 131 (24); 130 (21); 104 (52); 103 (100); 91 (25); 77 (36).

5f (90°C):  $m/e = 265$  (50%, M<sup>+</sup>); 221 (7, M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>); 207 (13); 206 (23); 174 (10); 146 (34); 131 (11); 130 (38); 119 (15); 104 (40); 103 (100); 92 (29); 91 (100); 77 (45).

*Eu(fod)<sub>3</sub>-Verschiebung im NMR-Spektrum von 5a, b*: Die Methylenprotonen 6-H und 6'-H der Dihydrooxazinone 5a, b liefern im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> oder C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> nur ein einfaches Dublett mit  $J = 2$  Hz. Setzt man Eu(fod)<sub>3</sub> zu, so kann man bei 5a den Übergang des Dubletts in das erwartete AB-System bereits bei einem molaren Verhältnis 5a:Eu(fod)<sub>3</sub> = 6:1 erkennen. Bei molaren Verhältnissen im Bereich von 1:1 erhält man für 6-H und 6'-H in 5a, b das klare Muster des AB-Teiles eines ABX-Systems.

**5a** [**5a**:Eu(fod)<sub>3</sub> = 1.5:1 (molar)]:  $\delta$  = 6.55 (dd,  $J$  = 16.6 und 1.2; 6-H); 6.31 (dd,  $J$  = 16.6 und 2.6; 6'-H).

**5b** [**5b**:Eu(fod)<sub>3</sub> = 1.25:1]:  $\delta$  = 6.45 (dd,  $J$  = 17.1 und 1.5; 6-H); 6.09 (dd,  $J$  = 17.1 und 2.5; 6'-H).

Für **5b** wurde eine Simulation des 3-Spin-Systems 3-H, 6-H und 6'-H mit den aus dem Eu(fod)<sub>3</sub>-Shift-Experiment erhaltenen Daten durchgeführt (Bruker WH 90, Programm ITRCAL, natürliche Linienbreite 0.3 Hz, Lorentz-Kurve als Signalform). Bewegt man die Schwerpunkte des A-Teiles ( $\delta_A$ ) und des B-Teiles ( $\delta_B$ ) auf den Schwerpunkt des AB-Systems ( $\delta_{AB}$ ) zu, so ergibt sich für  $\delta_A = \delta_B = \delta_{AB}$  wieder das einfache Dublett mit  $J = 2$  Hz.

*Disproportionierung von 5a, b zu 6a, b*: Wenn man **5a, b** einige Tage stehen läßt oder destilliert, erhält man neben dem unveränderten **5a, b** die 6-Isopropenyl-2H-1,4-oxazin-2-one **6a, b** und die **5a** oder **5b** zugrundeliegende  $\alpha$ -Aminosäure (*Alanin* oder *Valin*). Die Aminosäuren werden durch DC-Vergleich (Kieselgel auf Alu.-Folie, Laufmittel: Butanol/Eisessig/Wasser im Verhältnis 4:1:1) identifiziert. **6a** und **6b** können durch präparative GC von **5a** und **5b** abgetrennt werden (Hewlett Packard 5750 G; Säule: 5% UCC W 982 auf Chrom G, AW, DMCS, 100/120; 6 ft  $\times$  2 mm; 170 bzw. 160°C; Trägergas He; Detektor WLD).

Tab. 4. Ausbeuten, Schmelzpunkte (Siedepunkte), Elementaranalysen und IR-Spektren der Dihydrooxazinone 5

	-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-on	Ausb. in g (%)	Schmp. [ $^{\circ}$ C/ Torr] <sup>a)</sup>	Summenformel (Molmasse)	Analysen			IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]	
					C	H	N		
<b>5a</b>	3,5-Dimethyl-	5.39 (96)	(90/0.1)	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> (127.1)	Ber.	56.68	7.14	11.02	1752;
					Gef.	56.82	7.09	11.19	1672 <sup>c)</sup>
<b>b</b>	3-Isopropyl-5-methyl-	5.50 (90)	(100/0.1)	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (155.2)	Ber.	61.91	8.44	9.03	1752;
					Gef.	61.70	8.50	9.26	1686 <sup>c)</sup>
<b>c</b>	3-Benzyl-5-methyl-	6.18 (92)	(145/5 $\cdot$ 10 <sup>-6</sup> )	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (203.2)	Ber. <sup>b)</sup>	71.42	6.43	6.74	1755;
					Gef. <sup>b)</sup>	71.58	6.37	6.59	1695 <sup>c)</sup>
<b>d</b>	3-Methyl-5-phenyl-	3.28 (50)	58	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (189.2)	Ber.	69.83	5.86	7.40	1730;
					Gef.	69.59	5.89	7.32	1625 <sup>d)</sup>
<b>e</b>	3-Isopropyl-5-phenyl-	6.32 (92)	51	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (217.3)	Ber.	71.86	6.95	6.44	1728;
					Gef.	71.86	7.00	6.36	1650 <sup>d)</sup>
<b>f</b>	3-Benzyl-5-phenyl-	5.83 (80)	82	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (265.3)	Ber.	76.96	5.69	5.28	1742;
					Gef.	76.92	5.67	5.28	1643 <sup>d)</sup>

<sup>a)</sup> Daten für Kugelrohrdestillation.

<sup>b)</sup> Berechnet für die nach <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ermittelte Zusammensetzung: 86.5% **5c** und 13.5% **6c**.

<sup>c)</sup> In CCl<sub>4</sub>.

<sup>d)</sup> In KBr.

*6-Isopropenyl-3,5-dimethyl-2H-1,4-oxazin-2-on (6a)*: Relative Retentionen:  $I_{170^{\circ}\text{C}} = 1134$  (**5a**);  $I_{170^{\circ}\text{C}} = 1260$  (**6a**). — IR (CCl<sub>4</sub>): 1728; 1630  $\text{cm}^{-1}$ . — <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  = 2.04 (dd,  $J$  = 2.0 und 1.5) [3]; 2.31 (s) [3]; 2.44 (s) [3]; 5.33 (m) [1]; 5.46 (pent.,  $J$  = 2) [1]. — UV (n-Hexan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 231 (3.56); 320 nm (3.72). — MS:  $m/e$  = 165 (67%, M<sup>+</sup>); 137 (97, M<sup>+</sup> - CO); 109 (25); 108 (19); 96 (13); 69 (29); 68 (100); 67 (77).

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (165.1) Ber. C 65.44 H 6.71 N 8.48 Gef. C 65.46 H 6.40 N 8.74

*6-Isopropenyl-3-isopropyl-5-methyl-2H-1,4-oxazin-2-on (6b)*: Relative Retentionen:  $I_{160^{\circ}\text{C}} = 1235$  (**5b**);  $I_{160^{\circ}\text{C}} = 1360$  (**6b**). — IR (CCl<sub>4</sub>): 1721; 1610  $\text{cm}^{-1}$ . — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.24 (d,  $J$  = 7) [6]; 2.04 (dd,  $J$  = 2 und 1) [3]; 2.31 (s) [3]; 3.22 (sept.,  $J$  = 7) [1]; 5.32 (dq,  $J$  = 2 und 1) [1]; 5.44 (dq,  $J$  = 2 und 2) [1]. — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [Methylen-C der Isopropenylgruppe] =



120.66 (tq,  $J = 160$  und  $6$ ). – UV (n-Hexan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 233 (3.79); 323 nm (4.00). – MS:  $m/e = 193$  (60%,  $M^+$ ,  $C_{11}H_{15}NO_2$ ); 165 (100,  $C_{10}H_{15}NO$ ); 150 (91,  $C_9H_{12}NO$ ); 96 (87); 81 (93).

$C_{11}H_{15}NO_2$  (193.2) Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.25 Gef. C 68.14 H 8.09 N 7.63

*Thermolyse von 5e*: 100 mg **5e** werden im Kugelrohr bei Anwesenheit von Molekularsieb 3 Å auf 230°C erhitzt. Das Dihydrooxazinon schäumt nach dem Schmelzen unter deutlicher Gasentwicklung auf. Es destilliert **9** als wasserklare Flüssigkeit von charakteristischem Geruch ab; Ausb. 48 mg (60%). Das entwickelte CO<sub>2</sub> (ca. 90% der theoret. Menge) wird durch Schütteln mit Ba(OH)<sub>2</sub>-Lösung als BaCO<sub>3</sub> nachgewiesen.

*5-Methyl-2-phenyl-3-aza-2,4-hexadien (9)*: <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1.88$  (s, verbr.) [3]; 2.10 (s, verbr.) [3]; 2.25 (s) [3]; 6.90 (sept.,  $J = 1$ ) [1]; 7.2–8.1 (m) [5].

*Bromierung/Dehydrobromierung von 5b*: 1.55 g **5b** (10 mmol) werden in 20 ml trockenem CCl<sub>4</sub> mit 1.78 g *N*-Bromsuccinimid (10 mmol, Überschuß vermeiden!) und 1 Spatelspitze Azobis(isobutyronitril) versetzt. Man rührt ca. 20 min bei 60–70°C Badtemp. und kühlt sofort nach Beendigung der Umsetzung (Indikation: kein NBS-Bodenkörper, Succinimid schwimmt auf der Lösung) im Eisbad auf 0°C, filtriert Succinimid ab (eine vorsichtig eingeengte Probe des Filtrates liefert das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **10b**) und setzt 1 Äquivalent Pyridin zu. Die HBr-Abspaltung erfolgt bereits bei Raumtemp. Zur Vervollständigung der Reaktion wird nach 10 min einige min auf 50°C Badtemp. erwärmt. Schließlich kühlt man auf 0°C, filtriert Pyridinium-bromid ab und dampft i. Vak. ein. Die Vak.-Destillation des leicht bräunlichen Öles liefert **2b** als wasserklare, leicht bewegliche Flüssigkeit, die sich rasch verfärbt, so daß die Elementaranalyse größere Abweichungen als üblich zeigt.

*6-Brom-3-isopropyl-5-methyl-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-on (10b)*: <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): Charakteristisch ist das Auftreten des scharfen Singulets von 6-H bei  $\delta = 6.72$  anstelle des Dubletts, das die Methylenprotonen am gleichen C bei **5b** zeigen.

*3-Isopropyl-5-methyl-2H-1,4-oxazin-2-on (2b)*: Ausb. 1.2 g (78%), farblose Flüssigkeit. Sdp. 100°C/0.1 Torr (Kugelrohrdestillation). – IR (CCl<sub>4</sub>): 1738; 1650 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.24$  (d,  $J = 7$ ) [6]; 2.14 (d,  $J = 1.5$ ) [3]; 3.31 (sept.,  $J = 7$ ) [1]; 7.00 (q,  $J = 1.5$ ) [1]. – MS (Ionenquellentemp. 60°C):  $m/e = 153$  (49%,  $M^+$ ); 125 (51,  $M^+ - CO$ ); 110 (100); 96 (79); 82 (65); 72 (50); 71 (59); 70 (53); 55 (56).

$C_8H_{11}NO_2$  (153.2) Ber. C 62.73 H 7.24 N 9.14 Gef. C 61.83 H 7.42 N 9.03

*Bromierung/Dehydrobromierung von 5e*: Ausgehend von 2.17 g **5e** wird wie bei **5b** verfahren. Man erhält **2e** als schwach braunes Öl, das zur Analyse durch präparative GC gereinigt wird (Hewlett Packard 5750; Säule: 5% Carborund 2 OM auf Diatoport, 80/100; 6 ft × 0.25; 195°C; Trägergas He; Detektor WLD).

*6-Brom-3-isopropyl-5-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-on (10e)*: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.99$  (d,  $J = 7$ ) [3]; 1.28 (d,  $J = 7$ ) [3]; 2.74 (sept. d,  $J = 7$  und 3.2) [1]; 4.02 (d,  $J = 3.2$ ) [1]; 7.24 (s) [1]; 7.30–7.95 (m) [5].

*3-Isopropyl-5-phenyl-2H-1,4-oxazin-2-on (2e)*: Ausb. 1.6 g (74%), leicht braunes Öl. Relative Retention:  $I_{195^\circ C} = 2485$ . – IR (CCl<sub>4</sub>): 1730; 1648 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.34$  (d,  $J = 7$ ) [6]; 3.42 (sept.,  $J = 7$ ) [1]; 7.35–7.85 (m) [5]; 7.68 (s) [1]. – UV (n-Hexan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 249 (4.20); 325 nm (3.50). – MS:  $m/e = 215$  (42%,  $M^+$ ); 200 (28); 187 (100,  $M^+ - CO$ ); 172 (28); 169 (75); 168 (73); 159 (21); 158 (17); 144 (98); 104 (49); 91 (49); 77 (32).

$C_{13}H_{13}NO_2$  (215.3) Ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51 Gef. C 72.09 H 6.57 N 6.51

[11/77]