

Synthese von 2-Methyl-4*H*-1,3-benzoxazin-4-onen und analogen Verbindungen

Hartmut B. Stegmann*, Dieter Klotz und Joachim E. Weiß

Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen,
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen 1

Eingegangen am 15. März 1985

Synthesis of 2-Methyl-4*H*-1,3-benzoxazin-4-ones and Related Compounds

4*H*-1,3-benzoxazin-4-ones **2** are smoothly prepared *via* (acylimino)phosphoranes **1** by intramolecular condensation analogous to a Wittig reaction. Tert. phosphanes are used for the preparation of the (acylimino)phosphoranes **1** which are converted into the corresponding benzoxazines and tert. phosphane oxides, e.g. 2-methyl-4*H*-1,3-benzoxazin-4-one (**2a**) which, in spite of some attempts, has not been obtained before.

Der Benzoxazin-4-on-Heterocyclus wurde erstmalig von *Titherley*¹⁾ synthetisiert. Allerdings gelang ihm nur die Darstellung von 2-Phenyl-4*H*-1,3-benzoxazin-4-on. Wesentlich später beschrieb *Hanada*²⁾ eine Erweiterung dieser Synthesemethode auf das 2-Methyl-Derivat. Jedoch ergaben sorgfältige chemische und spektroskopische Untersuchungen von *Kemp*³⁾, daß das von *Hanada* dargestellte gelbe Reaktionsprodukt nicht die von ihm zugeordnete Benzoxazinstruktur besitzt. Unter den bisher verwendeten sauren Reaktionsbedingungen entsteht ein Produkt mit der doppelten Molmasse. Darüber hinaus wird im ¹H-NMR-Spektrum eine Absorption bei $\delta = 5.34$ beobachtet, und die Elektronenanregungsspektren zeigen eine langwellige Verschiebung gegenüber dem Erwartungswert. Da von uns vor einiger Zeit ein Verfahren zum Aufbau des 4*H*-1,3-Benzoxazin-4-on-Heterocyclus aufgefunden worden ist⁴⁾, haben wir versucht, dieses auf die Darstellung von verschiedenen Derivaten und vor allem auf das bisher unbekannte 2-Methylderivat auszudehnen.

2-Hydroxybenzoesäuren wurden nach bekannten Verfahren⁵⁾ in ihre *O*-acylierten Derivate umgewandelt. Diese lassen sich ohne weiteres durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-alkylester und Natriumazid in die acylierten Carbonsäureazide überführen. Durch Umsetzung mit tert. Phosphanen entstehen die entsprechenden (Acylimino)phosphorane⁶⁾, aus denen ganz allgemein in absolutem Toluol unter Abspaltung von tert. Phosphanoxid die Benzoxazine **2** entstehen. Die vollständige Trennung der beiden Reaktionsprodukte ist bei Verwendung von Triphenylphosphan vor allem bei der Synthese von **2a–d** wegen vergleichbaren Löslichkeiten mit erheblichen Substanzverlusten verbunden. Aus diesem Grunde haben wir die entsprechenden Verbindungen **1** unter Verwendung von $R^3 = \text{Tri-}n\text{-butylphosphan}$ ohne Isolierung in die Heterocyclus **2** umgewandelt. Zur Charakterisierung von **1** haben wir aus Stabilitätsgründen Triphenylphosphan eingesetzt.

Durch die an allen Verbindungen durchgeführten massenspektroskopischen (Tab. 1) und Kernresonanz-Untersuchungen (Tab. 2 und 3) wird die Struktur von **2** bestätigt.

Alle untersuchten Verbindungen zeigen zwischen $\delta = 7.0$ und 8.5 ausgeprägte Multipletts, die den aromatischen Protonen zugeordnet werden können und die mit Literaturwerten⁷⁾ für das strukturverwandte Chromon gut übereinstimmen.


 R¹ in Verb. 1

 R¹ in Verb. 2

 R²

| | | | | |
|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------------------------------|
| 1a | H | 2a | H | CH ₃ |
| 1b | 3-CH ₃ | 2b | 8-CH ₃ | CH ₃ |
| 1c | 4-CH ₃ | 2c | 7-CH ₃ | CH ₃ |
| 1d | 5-CH ₃ | 2d | 6-CH ₃ | CH ₃ |
| 1e | H | 2e | H | C ₆ H ₅ |
| 1f | 3-CH ₃ | 2f | 8-CH ₃ | C ₆ H ₅ |
| 1g | 4-CH ₃ | 2g | 7-CH ₃ | C ₆ H ₅ |
| 1h | 5-CH ₃ | 2h | 6-CH ₃ | C ₆ H ₅ |
| 1i | 4-CH ₃ | 2i | 7-CH ₃ | OCH ₃ |
| 1j | 5-CH ₃ | 2j | 6-CH ₃ | OCH ₃ |
| 1k | 5-CH ₃ | 2k | 6-CH ₃ | OCH ₂ CCl ₃ |

 R³ = C₆H₅ bzw. *n*-C₄H₉

 Tab. 1. Massenspektroskopische Daten einiger Benzoxazinone **2** (die Zahlen entsprechen relativen Intensitäten)

| Fragmentierung | 2a | 2c | 2e | 2g | 2j | 2k |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| M ⁺ | 29 | 25 | 22 | 20 | 40 | 31 |
| | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 38 | 25 | 80 | 12 | 17 | 8 |
| | — | — | 30 | 14 | — | — |
| | — | 10 | 17 | 8 | 10 | 6 |

Bei der Analyse der ¹³C-NMR-Spektren hat sich ergeben, daß die früher von uns getroffene Zuordnung⁴⁾ für die 2-Ethoxyverbindungen korrigiert werden muß. Bei der dort aufgeführten Tab. 2 sind die für C-8a und C-2 angegebenen chemischen Verschiebungen zu vertauschen.

Die Hydrolysierbarkeit der Benzoxazinone **2** ist stark abhängig von R². Die 2-Methylverbindungen **2a–d** hydrolysieren schon unter der Einwirkung von Luftfeuchtigkeit, während die 2-Phenyl- und 2-Alkoxy-Derivate gegenüber Wasser im neutralen Milieu recht beständig sind, so daß sie ohne weitere Vorsichtsmaßnahmen aus Toluol umkristallisiert werden können. Die Verbindungen **2a–d** lassen sich durch kurzes Erhitzen in Wasser/

Tab. 2. 90-MHz-¹H-NMR-Daten einiger Benzoxazinone (δ -Werte berechnet auf TMS, bei Raumtemperatur)

| Verbindung | Solvens | 2-CH ₃ ^{a)} | δ 6,7,8-CH ₃ ^{a)} | OCH ₃ | OCH ₂ |
|------------|-----------------------|---------------------------------|---|------------------|------------------|
| 2a | CDCl ₃ | 2.55 | — | — | — |
| 2b | CDCl ₃ | 2.57 | 2.44 | — | — |
| 2c | CDCl ₃ | 2.52 | 2.48 | — | — |
| 2g | D ₆ Aceton | — | 2.53 | — | — |
| 2j | CDCl ₃ | — | 2.35 | 3.40 | — |
| 2k | CDCl ₃ | — | 2.41 | — | 5.09 |

a) Zuordnung durch Vergleich von **2a** mit **2b-d**Tab. 3. ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **2a-h** (δ -Werte berechnet auf TMS)

| Verb. | C-2 | C-4 | C-4a | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | C-8a | CH ₃ | 2-CH ₃ | R _{C-1} ² | R _{C-2,6} ² | R _{C-3,5} ² | R _{C-4} ² |
|------------------------|-------|-------|-------|---------------------|---------------------|---------------------|-------|-------|--------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 2a^{a)} | 167.5 | 165.0 | 116.0 | 126.3 ^{b)} | 125.8 ^{b)} | 134.3 | 115.8 | 153.8 | — | 21.2 | — | — | — | — |
| 2b^{a)} | 167.7 | 166.0 | 116.7 | 125.6 ^{b)} | 124.3 ^{b)} | 135.6 | 125.8 | 152.7 | 14.4 | 21.6 | — | — | — | — |
| 2c^{a)} | 167.5 | 165.3 | 114.3 | 127.3 ^{b)} | 126.4 ^{b)} | 146.2 | 115.8 | 154.2 | 21.2 ^{b)} | 21.4 ^{b)} | — | — | — | — |
| 2d^{a)} | 167.5 | 165.3 | 116.2 | 125.8 | 135.9 | 135.3 | 115.6 | 152.1 | 20.1 | 21.2 | — | — | — | — |
| 2e^{a)} | 163.6 | 166.2 | 118.8 | 127.1 ^{b)} | 127.6 ^{b)} | 134.5 | 117.5 | 155.0 | — | — | 130.6 | 129.2 ^{b)} | 129.5 ^{b)} | 134.2 |
| 2f^{a)} | 163.3 | 166.7 | 118.2 | 124.3 ^{b)} | 125.1 ^{b)} | 136.2 | 126.5 | 153.4 | 15.0 | — | 130.9 | 129.3 ^{b)} | 129.4 ^{b)} | 134.1 |
| 2g^{a)} | 163.5 | 166.2 | 116.4 | 127.4 ^{b)} | 128.4 ^{b)} | 146.9 | 117.3 | 155.7 | 21.6 | — | 130.8 | 129.2 ^{b)} | 129.4 ^{b)} | 134.1 |
| 2h^{a)} | 163.6 | 166.2 | 118.5 | 126.5 | 136.4 ^{b)} | 137.2 ^{b)} | 117.2 | 153.2 | 20.8 | — | 130.8 | 129.2 ^{b)} | 129.5 ^{b)} | 134.0 |

Die angegebenen Zuordnungen werden unter Berücksichtigung der Fernkopplungen, des NOE und durch Inkrementrechnungen getroffen.

a) In CDCl₃. — b) Zuordnung unsicher. — ^{a)} In C₅D₅N.

Ethanol in guten Ausbeuten in die entsprechenden *N*-Acetylsalicylsäureamide überführen. Diese Reaktion wurde schon in der Literatur für **2e** beschrieben¹⁾.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

NMR-Spektren: Geräte Bruker WM 400, WH 90, WP 80 und HFX 90. — Massenspektren: Varian MAT-711 A, Direkteinlaß 70 eV.

Salicylsäure und die Methylsalicylsäuren wurden von den Farbenfabriken Bayer AG/Leverkusen zur Verfügung gestellt. Die entsprechenden Acylsalicylsäuren wurden in Analogie zu bekannten Vorschriften^{4,5)} dargestellt. Aus diesen wurden in einer Eintopfreaktion wie bereits beschrieben⁴⁾ die Benzoxazine **2e—k** direkt erhalten. Für die Synthese der Vertreter **2a—d** wurden die (Acylimino)phosphorane ausschließlich unter Verwendung von Tributylphosphan hergestellt. Sie ließen sich bereits bei Raumtemperatur praktisch quantitativ in die Benzoxazine umwandeln (s. Tab. 4). Diese Arbeitsweise hat sich deshalb bewährt, weil die Benzoxazine **2a—d** und Triphenylphosphanoxid vergleichbare Löslichkeiten

Tab. 4. Analytische Daten der dargestellten Verbindungen

| -4 <i>H</i> -1,3-benzoxazin-4-on | Summenformel | Analyse | | | Molmasse ^{a)} | Ausb. ^{b)} [%] | Schmp. [°C] | Umkristallisiert aus |
|--|--|--------------------------|--------------|--------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|
| | | C | H | N | | | | |
| 2-Methyl- 2a | C ₉ H ₇ NO ₂ | Ber. 67.07 Gef. 67.00 | 4.38 4.49 | 8.69 8.66 | 161.2 161 | 61 | 96—98 | Toluol/ Aceton |
| 2,8-Dimethyl- 2b | C ₁₀ H ₉ NO ₂ | Ber. 68.56 Gef. 68.93 | 5.18 5.38 | 8.00 8.18 | 175.2 175 | 65 | 158—163 ^{c)} | Toluol/ Aceton |
| 2,7-Dimethyl- 2c | C ₁₀ H ₉ NO ₂ | Gef. 68.46 | 5.28 | 8.19 | 175 | 52 | 126—127 | Toluol/ Aceton |
| 2,6-Dimethyl- 2d | C ₁₀ H ₉ NO ₂ | Gef. 68.79 | 5.30 | 8.23 | 175 | 59 | 136—137 | Toluol/ Aceton |
| 2-Phenyl- 2e | C ₁₄ H ₉ NO ₂ | Ber. 75.32 Gef. 75.25 | 4.06 4.30 | 6.28 6.22 | 223.2 223 | 53 | 106—107 | Toluol/ Petrolether |
| 8-Methyl- 2-phenyl- 2f | C ₁₅ H ₁₁ NO ₂ | Ber. 75.94 Gef. 75.69 | 4.67 4.52 | 5.91 5.77 | 237.2 237 | 54 | 141—143 | Toluol/ Petrolether |
| 7-Methyl- 2-phenyl- 2g | C ₁₅ H ₁₁ NO ₂ | Gef. 76.12 | 4.47 | 5.74 | 237 | 65 | 157—159 | Toluol/ Petrolether |
| 6-Methyl- 2-phenyl- 2h | C ₁₅ H ₁₁ NO ₂ | Gef. 76.07 | 4.83 | 5.93 | 237 | 64 | 174—176 | Toluol/ Petrolether |
| 2-Methoxy- 7-methyl- 2i | C ₁₀ H ₉ NO ₃ | Ber. 62.82 Gef. 62.97 | 4.74 4.75 | 7.33 7.21 | 191.2 191 | 55 | 154—156 | Toluol/ Petrolether |
| 2-Methoxy- 6-methyl- 2j | C ₁₀ H ₉ NO ₃ | Gef. 63.18 | 4.73 | 7.28 | 191 | 60 | 150—151 | Toluol/ Petrolether |
| 6-Methyl- 2-(2,2,2-tri- chloroethoxy)- 2k ^{d)} | C ₁₁ H ₈ Cl ₃ NO ₃ | Ber. 42.82 Gef. 42.50 | 2.61 2.33 | 4.54 4.44 | 208.5 207/209 | 10 | 194—197 | Toluol/ Petrolether |

^{a)} Bestimmung durch Massenspektroskopie. — ^{b)} Bezogen auf die *O*-acylierten Benzoesäuren. — ^{c)} Unter Zersetzung. — ^{d)} Cl: Ber. 34.48, gef. 34.41

aufweisen. Zusätzlich wurde wegen der Hydrolyseempfindlichkeit dieser Benzoxazine nach dem Einengen des Azids noch mit Molekularsieb (4 Å) getrocknet. Die weiteren Arbeitsschritte wurden unter Inertgas und mit absoluten Lösungsmitteln ausgeführt. Im getrockneten, kristallinen Zustand sind die Benzoxazine weitgehend stabil, so daß sie auch an der Luft gehandhabt werden konnten. Das Aufbewahren der Substanzen empfiehlt sich dennoch unter Inertgas.

-
- ¹⁾ A. W. Titherley, J. Chem. Soc. **97**, 200 (1910).
²⁾ T. Hanada, Bull. Chem. Soc. Jpn. **31**, 1024 (1958).
³⁾ D. S. Kemp, F. Vellaccio und N. Gilman, J. Org. Chem. **46**, 1804 (1981).
⁴⁾ H. B. Stegmann, F. Stöcker und G. Wax, Synthesis **1981**, 816.
⁵⁾ Organikum VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Aufl. 15, Berlin 1981; A. Einhorn, L. Rothlauf und R. Seuffert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 3310 (1911).
⁶⁾ H. Staudinger und J. Meyer, Helv. Chim. Acta **2**, 635 (1919).
⁷⁾ C. T. Mathis und J. H. Goldstein, Spectrochim. Acta **20**, 871 (1964).

[58/85]