

2H-1,4-benzoxazin-2-carbonsäurederivaten; ein neuer Syntheseweg zu  
4H-1,4-Benzoxazinen. **10.** Mitteilung über Studien zur Chemie der  
1,4-Oxazine (1)

Herbert Bartsch\* und Otto Schwarz (2)

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Straße 10,  
A-1090 Wien, Austria  
Eingegangen am 24. März 1982

Die Dihydro-1,4-benzoxazin-2-carbonsäurederivate **4a**, **5** und **6**, deren Darstellung beschrieben wird, liefern bei der Umsetzung nach einer Variante der Polonovski-Reaktion unterschiedliche Resultate. Aus **4a** werden neben **9** der Ester **7** sowie **8** erhalten, während aus **5** lediglich **10** entsteht. Verbindung **6** liefert neben **12** das Nitril **11**. Die Bildung der Dehydroprodukte zeigt eine starke Abhängigkeit von der CH-Acidität der Ausgangsverbindungen. Während die Reduktion von **7** mit Lithiumaluminiumhydrid nur Zersetzungsprodukte liefert, wird mit Redal® /Morpholin **16** erhalten. Die Darstellung von **17**, die aus **16** unmöglich ist, gelingt mit Redal® /Morpholin aus **4a**.

*J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 1189 (1982).

Durch elektrophilen Angriff von Chlorsulfonylisocyanat an der Doppelbindung des 4-Acetyl-4H-1,4-benzoxazins ist ein Zugang zu 4H-1,4-Benzoxazin-2-carbonsäurederivaten möglich (3). Das Studium eines alternativen Synthesekonzepts, nämlich Ringschluß auf der Stufe der Dihydro-1,4-benzoxazine mit nachfolgender Dehydrierung zum maximal ungesättigten Heterocyclus, sollte Ziel der vorliegenden Abhandlung sein.

Eine geeignete Methode zur Dehydrierung von Dihydro-1,4-benzoxazin-2-carbonsäurederivaten schien auf Grund partieller Strukturanalogien der *N*-Methylverbindungen die von Stütz und Stadler (4) an Dihydrolysergsäurederivaten entwickelte Variante der Polonovski-Reaktion zu sein.

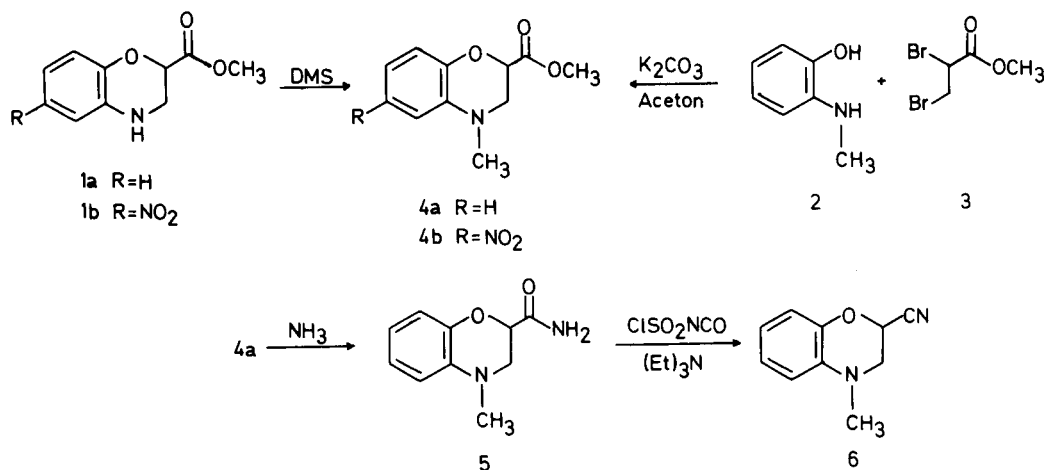
Als Substrate für die Oxidation sollten die Carbonsäurederivate **4a**, **5** und **6** dienen, die eine unterschiedliche CH-Acidität an C-2 aufweisen. Die Methylierung von **1a** (5) führte in geringer Menge zu **4a**, das durch direkte

Cyclisierung aus **2** und **3** nahezu quantitativ erhalten wurde. Aminolyse von **4a** lieferte **5**, welches mit Chlorsulfonylisocyanat/Triethylamin zu **6** dehydratisiert wurde.

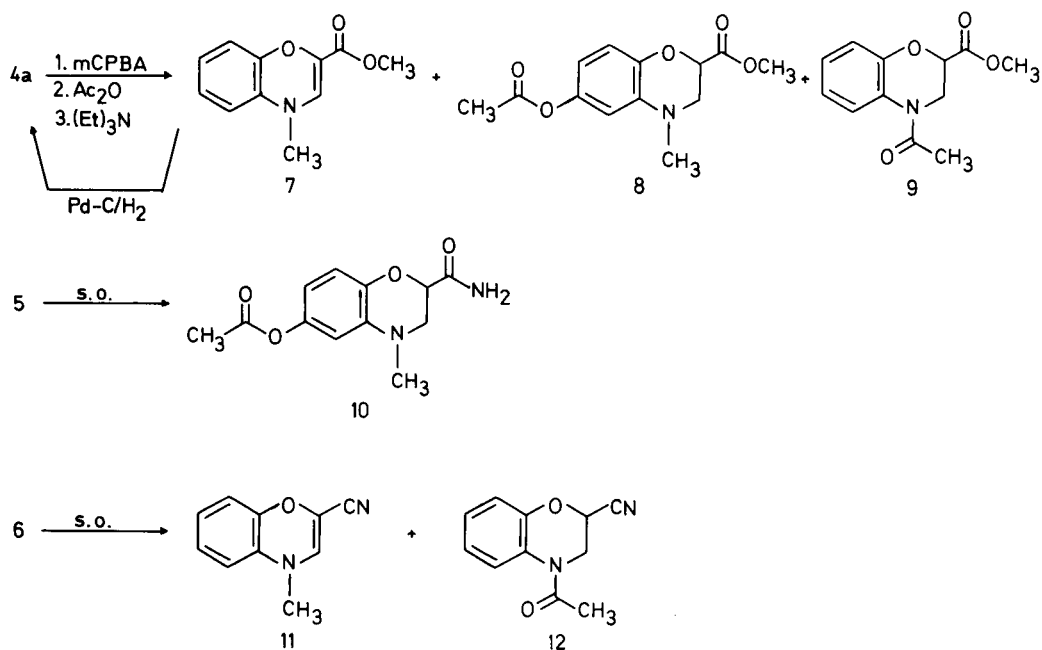
Die variierte Polonovski-Reaktion an **4a** lieferte ein aus drei Komponenten bestehendes Gemisch. Die intensiv gelb gefärbte Substanz wurde einerseits auf Grund der Resonanzlage eines olefinischen Protonensingulets und andererseits durch die Carbonylabsorption der Estergruppierung, deren  $\lambda$  einem vinylogenen Urethan entspricht, als Enamin **7** charakterisiert. Der chemische Beweis wurde durch Hydrierung zu **4a** geführt.

Weiters konnte neben dem eigentlichen Polonovski-produkt **9** (5) ein acetoxylierter Dihydrobenzoxazin-2-carbonsäureester erhalten werden. Die Resonanzsignale der aromatischen Protonen — ein AB-System, dessen B-Teil durch ein metaständiges Proton dublettisch aufgespalten ist — ließen die möglichen Bindungsstellen für die Acetoxygruppe auf C-6 oder C-7 einschränken. Die

SCHEMA 1



SCHEMA 2



endgültige Klärung der Struktur gelang durch Messung des NOE der *N*-Methylgruppe auf das Proton an C-5. Die signifikante Verstärkung des Resonanzsignals des meta-Protons erlaubte es, der Acetoxyverbindung die Struktur **8** zuzuordnen. Dieses Ergebnis ließ sich mit NOE-Messungen an **4b**, das aus 2-Amino-4-nitrophenol über **1b** dargestellt wurde, korrelieren.

Der Eintritt der Acetoxygruppe in meta-Stellung zum Stickstoff stellt eine interessante Abweichung von Ergebnissen mechanistischer Untersuchungen der Polonovski-Reaktion an Dimethylanilin dar (6) und wird Ziel weiterer Überlegungen sein.

Die variierte Polonovski-Reaktion an **5** führte ausschließlich zu **10**, dessen Struktur durch das mit **8** identische aromatische Protonenmuster verifiziert werden konnte.

Verbindung **6** hingegen lieferte kein Acetoxyprodukt, sondern neben geringen Mengen **12** (5) die dehydrierte Verbindung **11**, deren Struktur unter anderem durch das Auftreten einer Cyanamidabsorption bei 1675 cm<sup>-1</sup> bewiesen wurde.

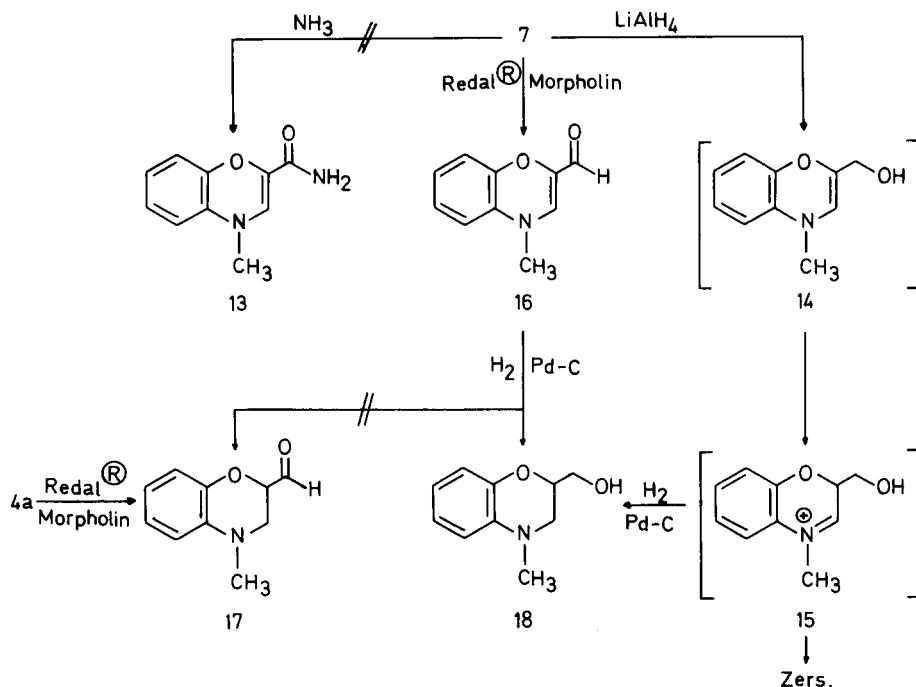
Der von Stütz und Stadler für die Dehydrierung vorgeschlagene Mechanismus wird von der durch die unterschiedlichen Ausbeuten an **7** und **11** bzw. die nicht erfolgte Oxidation von **5** manifestierten Abhängigkeit der Reaktion von der Acidität des Protons an C-2 erhärtet.

Verbindung **13**, die aus **5** nicht dargestellt werden konnte, war auch durch Aminolyse von **7** nicht zugänglich, da dieses als vinyloges Urethan nucleophil nicht substituierbar ist.

Bei Versuchen zur reduktiven Veränderung der Carboethoxygruppe ließ sich **7** mit Redal®/Morpholin (**5**) nahezu quantitativ in **16**, das als vinyloges Formamid zu betrachten ist, überführen. Die katalytische Hydrierung von **16** lieferte nicht den gesättigten Aldehyd **17**, sondern **18**. Verbindung **17** konnte jedoch aus **4a** mit Redal®/Morpholin erhalten werden. Interessant ist die Tatsache, daß im Gegensatz zum *N*-acetylierten Carbaldehyd (**5**) **17** nicht in Mischung mit seinem Hydrat erhalten wurde.

Mit der Isolierung von **7**, **11** und **16** konnte ein scheinbarer Widerspruch hinsichtlich der Lage der Doppelbindung im Oxazinring geklärt werden. Einerseits wurde in eigenen Untersuchungen (7) gezeigt, daß unabhängig vom Alkylierungsgrad des Stickstoffs 3-Methyl-1,4-benzoxazin als *2H*-Isomeres erhalten wird und nur bei *N*-Acetylierung das *4H*-Isomere entsteht. Andererseits konnten Mazharuddin und Thyagarajan (8) aus 3,4-Dihydro-4-methyl-*2H*-1,4-benzoxazin-3-on durch Vilsmeier-Haack-Reaktion einen *N*-methylierten *4H*-1,4-Benzoxazin-2-carbaldehyd herstellen. Auf Grund dieser experimentellen Befunde und der Entstehung der Enamine **7**, **11** und **16** konnte der Schluß gezogen werden, daß die Lage der Doppelbindung einerseits vom Stickstoffsubstituenten und andererseits von der Natur der funktionellen Gruppe am C-2 beeinflusst wird. Bei Verlust der Basizität des Ringstickstoffs, der sowohl bei *N*-Acylderivaten als auch bei *N*-alkylierten "2-Carbonylderivaten" durch Wirksamwerden des Vinylogieprinzips gegeben ist, liegt das Ringsystem als

SCHEMA 3

4*H*-1,4-Benzoxazin vor.

Eine weitere Bestätigung für den Substituenteneinfluß auf die Lage der Doppelbindung liefert die Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf **7**. Durch die Reduktion zum Carbinol **14** erhält der Ringstickstoff seine Basizität wieder zurück; dadurch wird die Isomerisierung zu **15**, das sich wegen seiner instabilen Azomethinstruktur in undefinierbare Polymere umwandelt, ermöglicht.

Die Entstehung von **15** konnte folgendermaßen bewiesen werden: Fünf Minuten nach Beginn der Reduktion von **7** mit Lithiumaluminiumhydrid wurde dieses mit absolutem Ethanol zerstört und die Lösung katalytisch hydriert. In dem erhaltenen Reaktionsgemisch war das Carbinol **18** NMR-spektroskopisch eindeutig nachweisbar. Dies steht im Einklang mit ähnlichen experimentellen Befunden (1).

Es konnte gezeigt werden, daß die variierte Polonovski-Reaktion einen einfachen Zugang zu 4*H*-1,4-Benzoxazin-2-carbonsäurederivaten darstellt. Das auf Grund des Vinylogieprinzips zu erwartende interessante chemische Verhalten wird Gegenstand weiterer Studien zur Chemie dieser Substanzklasse sein.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop (Fa. Reichert, Wien) bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden, wenn nicht anders angezeigt, in Chloroform als Lösungsmittel mit dem Perkin-Elmer IR 237 oder Jasco IRA aufgenommen. Zur Aufzeichnung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren dienten der Varian T 60 oder Varian

EM 390. Alle Messungen wurden, wenn nicht anders angegeben, in Deuteriochloroform als Lösungsmittel und Tetramethylsilan als innerem Standard durchgeführt. Die Aufnahme der Massenspektren bzw. die Masseneinbestimmungen erfolgten mit dem Varian MAT 311 A. Zur präparativen Schichtchromatographie (PSC) dienten Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Fa. Merck, 20 × 20 cm, Schichtdicke 2 mm); Die Substanz wurde mit Chloroform/Methanol (1:1) vom Trägermaterial isoliert. Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60, 230-300 mesh (Fa. Merck) durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum mittels Rotationsverdampfer abdestilliert.

3,4-Dihydro-6-nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester (**1b**).

In der Siedehitze werden 1.54 g (10 mmole) 2-Amino-4-nitrophenol und 1.65 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) in 10 ml absolutem Aceton unter Stickstoff mit 2.46 g (10 mmole) **3** in 80 ml absolutem Aceton versetzt und 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Aus dem nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Öl werden durch Säulenchromatographie mit dem Fließmittelgemisch Benzol/Ethylacetat (8:2) 1.56 g (66%) **1b**, R<sub>f</sub> = 0.21, gewonnen, Schmp. 166-167° (aus Benzol); IR (Kaliumbromid): 3400 (NH), 1600, 1520 (NO<sub>2</sub>), 1510, 1330 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>); NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.51 (cm, NCH<sub>2</sub>, 2 H), 3.71 (s, OCH<sub>3</sub>, 3 H), 5.20 (t, OCH, 1 H, J<sub>2,3</sub> = 3 Hz), 6.40-6.60 (breit, NH, 1 H), 6.97 und 7.46 (AB-System, H-3, H-7, arom., 2H, J<sub>AB</sub> = 9 Hz, J<sub>7,5</sub> = 3 Hz), 7.48 (d, H-5, arom., 1 H, J<sub>5,7</sub> = 3 Hz); MS: m/e 238 (M<sup>+</sup>, 100), 206 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH, 38), 133 (31), 132 (50).

Anal. Ber. für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 50.43; H, 4.23; N, 11.76. Gef.: C, 50.55; H, 4.27; N, 11.68.

3,4-Dihydro-4-methyl-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester (**4a**).

a) Nachdem 193 mg (1 mmol) **1a** (**5**) mit 126 mg (1 mmol) Dimethylsulfat 6 Stunden bei 100° gerührt wurden, wird der ölige Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Benzol extrahiert. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Öl wird der PSC mit Benzol/Ethylacetat (8:2) unterworfen. Es werden 31 mg (15%) **4a**, R<sub>f</sub> = 0.42, isoliert.

b) In der Siedehitze werden 1.23 g (10 mmole) **2** und 1.65 g Kalium-

carbonat (wasserfrei) in 7 ml absolutem Aceton unter Stickstoff mit 2.95 g (12 mmole) **3** in 80 ml absolutem Aceton versetzt und 36 Stunden zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende Öl wird in Chloroform aufgenommen und mit 2*N* Natronlauge extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und der ölige Rückstand destilliert. Es werden 1.97 g (95%) **4a** gewonnen, Sdp.<sub>0.004</sub> 110°, Schmp. 62-63° (aus Ethylacetat); IR: 1770, 1740 (C=O), 1615, 1510 cm<sup>-1</sup>; NMR: δ = 2.86 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 3.40 (d, NCH<sub>2</sub>, 2 H, J<sub>3,2</sub> = 4 Hz), 3.78 (s, OCH<sub>3</sub>, 3 H), 4.85 (t, OCH, 1 H, J<sub>2,3</sub> = 4 Hz), 6.60-7.03 (m, arom., 4 H); MS: m/e 207 (M<sup>+</sup>, 97), 148 (68), 134 (100).

*Anal.* Ber. für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>: C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76. Gef.: C, 63.76; H, 6.32; N, 6.71.

3,4-Dihydro-4-methyl-6-nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethyl-ester (**4b**).

In 5 ml absolutem Toluol werden 2.38 g (10 mmole) **1b** mit 1.26 g (10 mmole) Dimethylsulfat 6 Stunden bei 100° gerührt. Nach entsprechender Aufarbeitung werden durch PSC mit Benzol/Ethylacetat (8:2) 800 mg (32%) **4b**, Rf = 0.32, isoliert, Schmp. 128° (aus Methanol); IR (Kaliumbromid): 1770 (C=O), 1520 und 1330 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>); NMR: δ = 2.96 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 3.50 (d, NCH<sub>2</sub>, 2 H, J<sub>3,2</sub> = 4 Hz), 3.80 (s, OCH<sub>3</sub>, 3 H), 4.96 (t, OCH, 1 H, J<sub>2,3</sub> = 4 Hz), 6.93 und 7.64 (AB-System, H-8, H-7, arom., 2 H, J<sub>AB</sub> = 9 Hz, J<sub>7,5</sub> = 2 Hz), 7.51 (d, H-5, arom., 1 H, J<sub>5,7</sub> = 2 Hz); MS: m/e 252 (M<sup>+</sup>, 100), 179 (58).

*Anal.* Ber. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 52.38; H, 4.79; N, 11.11. Gef.: C, 52.13; H, 4.88; N, 11.21.

3,4-Dihydro-4-methyl-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carboxamid (**5**).

Die Lösung von 2.07 g (10 mmole) **4a** in 80 ml Dioxan wird mit 5 ml 6*N* Ammoniak 18 Stunden bei 20° gerührt. Aus dem durch Abdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Öl werden durch PSC mit Benzol/Ethylacetat (1:9) 1.76 g (92%) **5**, Rf = 0.30, gewonnen, Schmp. 130° (aus Ethylacetat); IR (Kaliumbromid): 3400 (NH), 1655 (C=O), 1610, 1505 cm<sup>-1</sup>; NMR: δ = 2.83 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 3.38 (cm, AB-Teil eines ABM-Systems, NCH<sub>2</sub>, 2 H), 4.71 (M-Teil, OCH, 1 H, J<sub>AM</sub> = 4 Hz, J<sub>BM</sub> = 6 Hz), 5.95-6.45 (breit, NH<sub>2</sub>, 2 H), 6.61-7.00 (m, arom., 4 H); MS: m/e 192 (M<sup>+</sup>, 69), 175 (23), 134 (100).

*Anal.* Ber. für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.49; H, 6.29; N, 14.57. Gef.: C, 62.24; H, 6.40; N, 14.73.

3,4-Dihydro-4-methyl-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonitril (**6**).

Die Lösung von 1.92 g (10 mmole) **5** in 20 ml absolutem Dichlormethan wird mit 1.0 g Triethylamin (wasserfrei) versetzt. Man tropft bei 0° eine Lösung aus 2.20 g (15 mmole) Chlorsulfonylisocyanat in 20 ml absolutem Dichlormethan zu und rührt 16 Stunden bei 20°. Dann wird mit 2*N* Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels werden durch PSC des verbleibenden Rückstands mit Benzol/Ethylacetat (1:9) 791 mg (45%) **6**, Rf = 0.59, gewonnen, Sdp.<sub>0.003</sub> 110°, Schmp. 91-92° (aus Ethylacetat); IR: 1610, 1505 cm<sup>-1</sup>; NMR: δ = 2.86 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 3.40 (d, NCH<sub>2</sub>, 2 H, J<sub>3,2</sub> = 4 Hz), 5.06 (t, OCH, 1 H, J<sub>2,3</sub> = 4 Hz), 6.53-7.06 (m, arom., 4 H); MS: m/e 174 (M<sup>+</sup>, 100), 134 (89).

*Anal.* Ber. für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08. Gef.: C, 68.58; H, 5.81; N, 15.58.

Varierte Polonovski-Reaktion an **4a**.

Zu einer Lösung von 2.07 g (10 mmole) **4a** in 20 ml absolutem Dichlormethan werden bei -40° 2.12 g (11 mmole) *m*-Chlorperbenzoesäure (90%) in 20 ml absolutem Dichlormethan zugegetropft und bei -40° gerührt. Nach 30 Minuten werden 1.04 ml (11 mmole) Acetanhydrid und 6.9 ml (50 mmole) Triethylamin (wasserfrei) zugesetzt. Man rührt 3 Stunden bei 0°. Nach mehrmaliger Extraktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wird das organische Lösungsmittel abdestilliert und das verbleibende Öl durch PSC mit Benzol/Ethylacetat (8:2) in seine Komponenten getrennt.

4-Methyl-4*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester (**7**).

Verbindung **7** wird in einer Ausbeute von 512 mg (25%) als gelbe Plättchen gewonnen, Rf = 0.34, Schmp. 89-91° (aus Methanol); IR: 1700 (C=O), 1670 (C=C), 1600, 1495 cm<sup>-1</sup>; NMR: δ = 2.88 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 3.76 (s, OCH<sub>3</sub>, 3 H), 6.21-6.38 (m, arom., 1 H), 6.45 (s, CH, 1 H), 6.51-6.76 (m, arom., 3 H); MS: m/e 205 (M<sup>+</sup>, 83), 190 (17), 146 (M<sup>+</sup> - COOCH<sub>3</sub>, 100).

*Anal.* Ber. für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83. Gef.: C, 64.44; H, 5.45; N, 6.77.

6-Acetoxy-3,4-dihydro-4-methyl-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethyl-ester (**8**).

Die Ausbeute an **8** beträgt 901 mg (34%), Rf = 0.30, Schmp. 99-101° (aus Methanol); IR: 1770 und 1750 (C=O), 1630, 1510 cm<sup>-1</sup>; NMR: δ = 2.33 (s, CH<sub>3</sub>, 3 H), 2.81 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 3.40 (d, NCH<sub>2</sub>, 2 H, J<sub>3,2</sub> = 4 Hz), 3.76 (s, OCH<sub>3</sub>, 3 H), 4.83 (t, OCH, 1 H, J<sub>2,3</sub> = 4 Hz), 6.42 und 6.87 (AB-System, H-7, H-8, arom., 2 H, J<sub>AB</sub> = 6 Hz, J<sub>7,5</sub> = 2 Hz), 6.38 (d, H-5, arom., 1 H, J<sub>5,7</sub> = 2 Hz); MS: m/e 265 (M<sup>+</sup>, 24), 223 (M<sup>+</sup> - Keten, 69), 150 (65).

*Anal.* Ber. für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>: C, 58.84; H, 5.71; N, 5.29. Gef.: C, 58.80; H, 5.69; N, 5.24.

4-Acetyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester (**9**).

Verbindung **9** wird in einer Ausbeute von 94 mg (4%) gewonnen, Rf = 0.25, Schmp. 99° (Lit. (5): 99-100°).

Katalytische Hydrierung von **7**.

Die Lösung von 205 mg (1 mmol) **7** in 5 ml absolutem Methanol wird mit Palladium-Kohle als Katalysator bis zur Aufnahme der einem Doppelbindungsäquivalent entsprechenden Menge Wasserstoff gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt **4a** in quantitativer Ausbeute.

6-Acetoxy-3,4-dihydro-4-methyl-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carboxamid (**10**).

Wie bei der Umsetzung von **4a** beschrieben, werden 1.92 g (10 mmole) **5** zur Reaktion gebracht. Aus dem nach entsprechender Aufarbeitung erhaltenen Öl werden durch PSC mit Benzol/Ethylacetat (1:9) 1.17 g (47%) **10**, Rf = 0.26, isoliert, Schmp. 173-178° (aus Ethylacetat); IR (Kaliumbromid): 3400 (NH), 1765 (C=O), 1660 (C=O), 1620, 1520 cm<sup>-1</sup>; NMR: δ = 2.26 (s, CH<sub>3</sub>, 3 H), 2.86 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 3.35-3.68 (m, AB-Teil eines ABM-Systems, NCH<sub>2</sub>, 2 H), 4.70 (M-Teil, OCH, 1 H, J<sub>AM</sub> = 4 Hz, J<sub>BM</sub> = 6 Hz), 5.60-6.06 (breit, NH, 1 H), 6.40 und 6.77 (AB-System, H-7, H-8, arom., 2 H, J<sub>AB</sub> = 9 Hz, J<sub>7,5</sub> = 2 Hz), 6.38 (d, H-5, arom., 1 H, J<sub>5,7</sub> = 2 Hz); MS: m/e 250 (M<sup>+</sup>, 48), 208 (M<sup>+</sup> - Keten, 59), 150 (100), 134 (23).

*Anal.* Ber. für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.60; H, 5.64; N, 11.19. Gef.: C, 57.56; H, 5.72; N, 11.11.

Varierte Polonovski-Reaktion an **6**.

Gemäß der entsprechenden Reaktion von **4a** werden 1.74 g (10 mmole) **6** umgesetzt. Das nach Aufarbeitung erhaltene Produktgemisch wird durch PSC mit *n*-Hexan/Ethylacetat (1:1) in seine Komponenten getrennt.

4-Acetyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonitril (**12**).

Verbindung **12** wird in einer Ausbeute von 60 mg (3%) erhalten, Rf = 0.20, Schmp. 137° (Lit. (5): 135-137°).

4-Methyl-4*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonitrile (**11**).

Das aus der Zone mit Rf = 0.42-0.45 isolierte Öl wird durch Säulenchromatographie (Säule: 0.5 × 150 cm) mit *n*-Hexan/Ethylacetat (7:3) gereinigt. Die Ausbeute an **11** beträgt 636 mg (37%) eines hellgelben Öls, Rf = 0.28, Sdp.<sub>0.004</sub> 115-118°; IR: 2200 (C≡N), 1675 (N-C=C), 1610, 1500 cm<sup>-1</sup>; NMR: δ = 2.87 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 5.93 (s, CH, 1 H), 6.22-6.88 (m, arom., 4 H); MS: m/e 172 (M<sup>+</sup>, 100), 157 (69).

*Anal.* Ber. für C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O: C, 69.76; H, 4.68; N, 16.77; M<sup>+</sup> 172.063<sup>7</sup>. Gef. (9): C, 67.44; H, 4.86; N, 14.89; M<sup>+</sup> 172.063<sup>4</sup> ± 0.0009.

4-Methyl-4*H*-1,4-benzoxazin-2-carbaldehyd (**16**).

Zu einer auf -40° gekühlten Lösung von 103 mg (0.5 mmole) **7** in 6 ml absolutem Toluol werden unter Stickstoff 4.6 ml Reduktionslösung

(3.2 ml 70% Redal® -Lösung in 4.8 ml absolutem Toluol werden bei 0° unter Stickstoff tropfenweise mit 1.07 g Morpholin in 6 ml absolutem Toluol versetzt (5)) getropft und 20 Minuten bei -40° gerührt. Nach Hydrolyse der Reaktionslösung wird mit Toluol extrahiert. Das nach dem Abddestillieren des Lösungsmittels erhaltene Öl wird mit Benzol/Ethylacetat (1:9) chromatographiert. Man isoliert 83 mg (95%) **16** als gelbe Kristalle, Rf = 0.20, Schmp. 142-144° (aus Ethylacetat); IR (Kaliumbromid): 1670 (C=O), 1640 (C=C), 1590, 1500 cm<sup>-1</sup>; NMR: δ = 2.98 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 6.11 (s, CH, 1 H), 6.28-6.50 (m, arom., 1 H), 6.58-6.85 (m, arom., 3 H), 8.46 (s, HC=O, 1 H); MS: m/e 175 (M<sup>+</sup>, 100), 160 (24), 146 (72).

*Anal.* Ber für C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: C, 68.56; H, 5.18; N, 7.99. Gef.: C, 68.49; H, 5.21; N, 7.94.

### 3,4-Dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzoxazin-2-ylmethanol (**18**).

Die Lösung von 175 mg (1 mmol) **16** in 10 ml absolutem Ethanol wird mit Palladium-Kohle als Katalysator bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei 20° gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt **18** als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute, Sdp<sub>0.01</sub> 120°; IR: 3620 (OH), 3450, 1610, 1505 cm<sup>-1</sup>; NMR: δ = 2.46-2.78 (breit, OH, 1 H), 2.86 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 3.20 (d, NCH<sub>2</sub>, 2 H, J<sub>3,2</sub> = 5 Hz), 3.80 (d, CH<sub>2</sub>O, 2 H, J = 5 Hz), 4.35 (cm, OCH, 1 H), 6.61-6.95 (m, arom., 4 H); MS: m/e 179 (M<sup>+</sup>, 100), 148 (26), 134 (37).

*Anal.* Ber für C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 67.40; H, 6.97; N, 7.86. Gef.: C, 67.31; H, 6.83; N, 7.80.

### 3,4-Dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzoxazin-2-carbaldehyd (**17**).

Wie bei **16** beschrieben, werden 103 mg (0.5 mmole) **4a** mit Redal® /Morpholin reduziert. Aus dem nach Aufarbeitung erhaltenen Öl werden durch PSC mit Benzol/Ethylacetat (6:4) 17 mg (19%) **17** als zersetzliches Öl isoliert, Rf = 0.20; IR: 1730 (C=O), 1600, 1500 cm<sup>-1</sup>; NMR: δ = 2.86 (s, NCH<sub>3</sub>, 3 H), 3.38 (d, NCH<sub>2</sub>, 2 H, J<sub>3,2</sub> = 4 Hz), 4.65 (t, OCH, 1 H, J<sub>2,3</sub> = 4 Hz), 6.63-7.04 (m, arom., 4 H), 9.85 (s, HC=O, 1 H); MS: m/e 177 (M<sup>+</sup>, 100), 148 (45), 134 (50).

*Anal.* Ber für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: M<sup>+</sup> 177.078°. Gef.: 177.078<sup>3</sup> ± 0.0009.

Unser besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Doz. Dr. E. Haslinger (Institut für Organische Chemie der Universität Wien) für die NOE-Mes-

sungen am Bruker WM-250, das im Rahmen des Projekts Nr. 4009 des Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung zur Verfügung steht. Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien) und für die Durchführung der Elementaranalysen Herrn Dr. J. Zak (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien).

## LITERATUR UND FUSSNOTEN

- (1) 9. Mitt.: H. Bartsch und O. Schwarz, *Arch. Pharm.*, **315**, 561 (1982).
- (2) Teilergebnisse der geplanten Dissertation, Universität Wien.
- (3) H. Bartsch und O. Schwarz, *Arch. Pharm.*, **315**, 545 (1982).
- (4) P. Stütz und P. Stadler, *Tetrahedron Letters*, 5095 (1973).
- (5) H. Bartsch und O. Schwarz, *Arch. Pharm.*, **315**, 538 (1982).
- (6) R. Huisgen, F. Bayerlein und W. Keydkamp, *Chem. Ber.*, **92**, 3223 (1959); R. Huisgen, W. Heydkamp und F. Bayerlein, *ibid.*, **93**, 363 (1960); R. Huisgen und W. Kolbeck, *Tetrahedron Letters*, 783 (1965).
- (7) H. Bartsch, W. Kropp und M. Pailer, *Monatsh. Chem.*, **110**, 257 (1979).
- (8) M. Mazharuddin und G. Thyagarajan, *Tetrahedron Letters*, 307 (1971).
- (9) Trotz mehrfacher Destillation konnte für diese Verbindung keine befriedigende Elementaranalyse erhalten werden.

## English Summary.

Various results were obtained on reaction of the dihydro-1,4-benzoxazine-2-carboxylic acid derivatives **4a**, **5** and **6**, which syntheses are described, according to a variation of the Polonovski reaction. Compound **4a** led to **7** as well as **8** and **9**. Compound **5** only yielded **10**, while from **6** compounds **11** and **12** were obtained. Formation of the dehydro-products shows a high dependence from the CH-acidity of the starting compounds. Decomposition occurred on reduction of **7** with lithium aluminium hydride, while Redal® /morpholine led to **16**. Compound **17** was formed on reduction of **4a** with Redal® /morpholine.