

Synthesen von Heterocyclen, 63. Mitt.:

Über 4-Hydroxy-6-imino-1,3-oxazine¹

Von

E. Ziegler und **E. Steiner**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 10. Oktober 1964)

Bei der Kondensation von Benzamid mit Cyanessigsäure in Acetanhydrid bei Temperaturen um 100° entsteht 4-Hydroxy-6-imino-1,3-oxazin (I). Es können auch Derivate des Benzamids und monosubstituierte Cyanessigsäuren eingesetzt werden.

The condensation reaction between benzamide and cyanoacetic acid in acetic anhydride at temperatures of about 100° leads to the formation of 4-hydroxy-6-imino-1,3-oxazine (I). Derivatives of benzamide and monosubstituted cyanoacetic acids are also suitable reactants.

Aromatische Säureamide reagieren in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel mit Malonsäure und ihren Derivaten zu Abkömmlingen des 1,3-Oxazinons². Verschiedene Thioamide³ und u. a. auch Xanthogenamid⁴ kondensieren sich mit Malonsäuren unter solchen Bedingungen zu 4-Hydroxy-1,3-thiazinonen-(6).

Thiobenzamid kann aber auch mit Cyanessigsäure zur Reaktion gebracht werden, wobei 2-Phenyl-4-amino-thiazinon-(6)⁵ entsteht. Es ist somit im Prinzip möglich, an Stelle von Malonsäure Cyanessigsäure als Cyclisierungskomponente zu verwenden.

In Weiterführung dieser Versuche haben wir Cyanessigsäure mit aromatischen Säureamiden in Acetanhydrid kondensiert und so Derivate

¹ J. R. Geigy AG, Basel, schweiz. Prior. vom 24. 6. 1960.

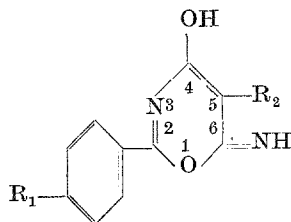
² E. Ziegler und H. Meindl, Mh. Chem. **95**, 1318 (1964).

³ E. Ziegler und E. Steiner, Mh. Chem. **95**, 147 (1964).

⁴ E. Ziegler und E. Steiner, Mh. Chem. **95**, 495 (1964).

⁵ E. Steiner und E. Ziegler, Mh. Chem. **95**, 1550 (1964).

des 4-Hydroxy-6-amino-1,3-oxazins (I—V) erhalten. Die dabei erzielten Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:



Nr.	R ₁	R ₂	Ausb. % d. Th.
I	H	H	66
II	Cl	H	80
III	O · CH(CH ₃) ₂	H	65
IV	H	Isobutyl	37
V	Cl	Isobutyl	61
VI	H	N=N · C ₆ H ₅	60

Die aus den spektroskopischen Untersuchungen der Verbindungen I und II gefundenen Daten liefern zwar keinen sicheren Beweis für die vorgeschlagene Struktur, schließen aber die Möglichkeit einer Amino-Carbonylform aus. Im IR konnte nämlich keine aufgespaltene Bande im Bereich 2,8—3,0 μ , wie sie für die NH₂-Gruppe einer solchen Verbindungsklasse zu erwarten wäre, erhalten werden. Ferner fehlt eine intensive Bande bei 6,2—6,3 μ (C=C), welche bei α,β -ungesättigten β -Amino-carbonyl-Verbindungen aufzutreten pflegt. In CH₂Cl₂-Lösung scheinen die Verbindungen I und II nicht enolisiert vorzuliegen, ihre Löslichkeit in Laugen ist aber ein Beweis, daß sie leicht enolisieren können. Allerdings tritt im allgemeinen in alkalischer Lösung meist rasch Zersetzung ein.

IR-Spektren: L = 0,5proz. Lösung in CH₂Cl₂
N = Nujolverreibung

I	II
3,06 μ (N)	3,08 μ (N) N—H
2,96 μ (L)	2,96 μ (L)
5,79 μ (L)	5,77 μ (L) C=O
5,85 μ (L)	5,84 μ (L)

UV-Spektren:

I	II
235 m μ , log ϵ 4,18	245 m μ , log ϵ 4,25
sh 270 m μ , log ϵ 3,20	

Die Spektren beider Präparate geben in saurer Lösung (0,01 n-HCl) keine Veränderung, in alkalischer Lösung (0,01 n-NaOH) tritt eine hypsochrome Verschiebung des Maximums um ca. 10 m μ ein.

Für die vorgeschlagene Struktur sprechen auch einige chemische Befunde, wie z. B. die Bildung eines Acetates im Falle der Verbindung III. Ferner kann 2-Phenyl-4-hydroxy-6-imino-(1,3-oxazin) (I) durch rasches Kuppeln zum Azokörper VI umgesetzt werden.

Daneben bildet sich auf Grund der Zersetzlichkeit von I in Alkalien auch C-Cyan-N,N'-diphenylformazan⁶, welches das Kupplungsprodukt der Cyanessigsäure darstellt. Im Falle der Verbindung II konnte überhaupt nur das genannte Formazan isoliert werden, da hier die Zersetzung in die Ausgangsstoffe anscheinend besonders rasch erfolgt. Dafür spricht auch die Tatsache, daß nach längerem Stehen alkalischer Lösungen von II aus diesen nach Neutralisation p-Chlorbenzoesäure (60% d. Th.), p-Chlorbenzamid (40% d. Th.) und Cyanessigsäure, welche letztere durch Kupplung zum Formazan charakterisiert werden kann, im Reaktionsgut nachzuweisen sind.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG., Basel, durchgeführt, für die wir danken. Im besonderen danken wir Herrn Dr. R. W. Schmid für die Aufnahme der Spektren.

Experimenteller Teil

1. 2-Phenyl-4-hydroxy-6-imino-(1,3-oxazin) (I)

1,2 g Benzamid und 1,7 g Cyanessigsäure werden in 12 ml Acetanhydrid 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Die braunefärbte Lösung gießt man in 100 ml H₂O und läßt etwa 4 Stdn. stehen, wobei allmählich ein kristallines Produkt anfällt. Ausb. 1,25 g (66% d. Th.). Eine Reinigung des Rohproduktes gelingt aus Eisessig nach Zusatz von Tierkohle. Es bilden sich farblose Prismen vom Schmp. 185°.

C₁₀H₈N₂O₂. Ber. C 63,82, H 4,28, N 14,89. Gef. C 63,93, H 4,13, N 14,72.

Die Verbindung I läßt sich mit Hilfe von Acetanhydrid nicht acetylieren und reagiert auch nicht mit Diazomethan.

2. 2-Phenyl-4-hydroxy-5-phenylazo-6-imino-(1,3-oxazin) (VI)

1,9 g 2-Phenyl-4-hydroxy-6-imino-(1,3-oxazin) (I) löst man in einem Gemisch von 60 ml 10proz. Na₂CO₃-Lösung und 3 ml 2n NaOH. Diese Lösung kühlt man möglichst rasch auf 0° ab und versetzt mit der berechneten Menge Diazoniumsulfat-Lösung. Dann säuert man rasch an und rührt ca. 30 Min. lang. Das Rohprodukt wird mit kaltem Äther behandelt und anschließend aus Eisessig oder Äthanol kristallisiert. Goldgelbe Prismen vom Schmp. 208°.

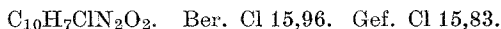
C₁₆H₁₂N₄O₂. Ber. C 65,73, H 4,14, N 19,18. Gef. C 65,90, H 4,03, N 19,11.

Aus dem ätherischen Filtrat kann das C-Cyan-N,N'-diphenylformazan⁶ isoliert werden.

⁶ E. Wedekind, Ber. deutsch. chem. Ges. **30**, 2995 (1897).

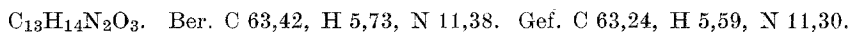
3. 2-(4'-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-imino-(1,3-oxazin) (II)

Reaktionsansatz: 1,6 g 4-Chlorbenzamid, 1 g Cyanessigsäure und 10 ml Acetanhydrid 50 Min. bei 100°. Die Lösung wird in 150 ml H₂O gegossen. Ausb. 1,75 g (80% d. Th.). Aus Eisessig farblose Prismen vom Schmp. 195°.



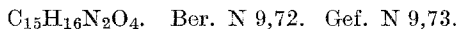
4. 2-(4'-Isopropoxy)-4-hydroxy-6-imino-(1,3-oxazin) (III)

Reaktionsansatz: 1,8 g 4-Isopropoxybenzamid, 1,9 g Cyanessigsäure und 6 ml Acetanhydrid 30 Min. bei 100°. Nach der üblichen Aufarbeitung fallen 1,6 g III (65% d. Th.) an. Aus Äthanol gelblich gefärbte Prismen vom Schmp. 183°.



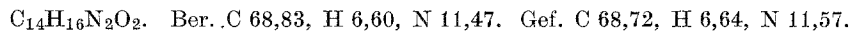
Die Verbindung III ist in 2n NaOH löslich und kann durch rasches Ansäuern mit Essigsäure wieder unverändert zurückgewonnen werden. Nach längerem Stehen in alkalischer Lösung tritt weitgehende Zersetzung ein.

Erhitzt man 0,5 g III in einem Gemisch von 5 ml Eisessig und 2 ml Pyridin 30 Min. auf 100°, so erhält man nach Zusatz von verd. H₂SO₄ ein Öl, das nach Erhitzen mit Benzol-Cyclohexan (1:2) und Entfernen dieses Gemisches kristallin erstarrt. Aus Wundbenzin gelbliche Nadeln. Das 2-(4'-Isopropoxy)-4-acetoxy-6-imino-(1,3-oxazin) schmilzt bei 118°.



5. 2-Phenyl-4-hydroxy-5-isobutyl-6-imino-(1,3-oxazin) (IV)

Reaktionsansatz: 1,2 g Benzamid und 1,4 g Isobutylcyanessigsäure in 10 ml Acetanhydrid 30 Min. auf 100°. Nach Zugabe von 100 ml H₂O kristallisiert IV nach dreitägigem Stehen. Aus verd. Äthanol oder wäßrig. Aceton farblose Spieße vom Schmp. 110°. Ausb. 0,9 g (37% d. Th.).



6. 2-(4'-Chlorphenyl)-4-hydroxy-5-isobutyl-6-imino-(1,3-oxazin) (V)

Reaktionsansatz: 1,6 g 4-Chlorbenzamid, 1,4 g Isobutylcyanessigsäure und 10 ml Acetanhydrid 1 Stde. bei 100°. Das Rohprodukt erstarrt nach Zusatz von 100 ml H₂O innerhalb 24 Stdn. Ausb. 1,7 g (61% d. Th.). Aus Methanol farblose Plättchen vom Schmp. 145°.

