

Synthese und Reaktivität von 2- und 3-hydroxylierten Dihydro-1,4-Benzoxazinen

Studien zur Synthese von 1,4-Oxazinen, 3. Mitt.¹

Herbert Bartsch, Wolfgang Kropp² und Matthias Pailer*

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 18. Mai 1978. Angenommen 8. Juni 1978)

Synthesis and Reactivity of 2- and 3-hydroxylated Dihydro-1,4-benzoxazines

2 can be pyrrolized to yield **3a**, which in turn may be hydrolyzed with HCl to **3b**. Acetylation of **3a** followed by a reaction with trifluoroacetic acid (*TFA*) gives **3e**. Elimination of ethanol from **3a** or of water from **3e** is not possible. Treatment of **1a** with pyridine/acetic anhydride and *TFA* or with acetic acid/acetic anhydride affords **4a** and **4b**, resp. Reaction of **4b** in benzene/*p*-toluenesulfonic acid for 2 hours yields both ethers **5I** and **5II**, whereas after 6 hours 4-acetyl-4H-1,4-benzoxazine (**6**) is obtained. The structures of all products are established by chemical and spectroscopic methods.

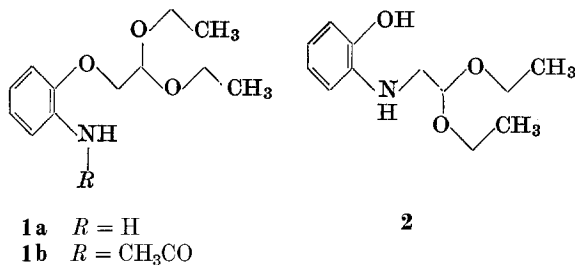
(*Keywords:* 4-Acetyl-4H-1,4-benzoxazine; 2-Hydroxydihydro-1,4-benzoxazines, reactivity of; 3-Hydroxydihydro-1,4-benzoxazines, reactivity of)

Einleitung

Die Umsetzung von *o*-Nitrophenol mit Bromacetaldehyddiethylacetal und nachfolgende Reduktion der Nitrogruppe liefert **1a**. Daraus entsteht bei der Reaktion mit wasserfreier Trifluoressigsäure (*TFE*) ein unbeständiges, nicht faßbares Zwischenprodukt, dem auf Grund der spektroskopischen Daten die Struktur des 2H-1,4-Benzoxazins zugeordnet wurde³.

Um die Reaktivität der Acetaldehydacetalgruppierung bei der Cyclisierung zu 1,4-Benzoxazinen eingehender zu studieren, sollte nun einerseits untersucht werden, ob ein Ringschluß über die phenolische

Hydroxylgruppe möglich ist, und andererseits der Versuch unternommen werden, über **1a** durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen stabile Cyclisierungsprodukte mit 1,4-Benzoxazinstruktur zu erhalten.

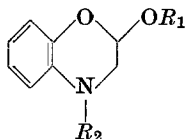


Ergebnisse und Diskussion

Bei der Reaktion von *o*-Aminophenol mit Bromacetaldehyddiethylacetal in Gegenwart von Na-ethylat im Autoklaven bei 180° entsteht neben **1a** die isomere Verbindung **2** in geringer Ausbeute. Wird die Umsetzung des *o*-Aminophenols mit dem Acetal jedoch in siedendem Xylol unter Zusatz von Ethyldiisopropylamin durchgeführt, kann nach zweistündiger Reaktionsdauer **2** als Hauptprodukt isoliert werden.

Unterwirft man **2** der Pyrrolyse im Kugelrohr bei 120° , sublimeren bei 0,2 Torr weiße Kristalle. Sowohl das massenspektrometrisch ermittelte Molekulargewicht von 179 als auch das Auftreten der Signale nur einer Ethoxygruppe im 1H -NMR-Spektrum ließen auf eine Ethanolabspaltung gegenüber der Ausgangsverbindung schließen. Da thermische Einflüsse auf Acetale unter Alkoholeliminierung zur Bildung von Enoläthern führen können, wäre die Entstehung einer derartigen Partialstruktur aus **2** denkbar gewesen.

Das 1H -NMR-Spektrum zeigte jedoch nicht die für eine Enoläthergruppierung zu erwartenden Signale eines AB-Systems, sondern die Signale der unveränderten Acetalstruktur bei 3,13 bzw. 5,00 ppm. Die Ethanolabspaltung aus **2** hatte somit zur Ausbildung des cyclischen Acetals **3a** geführt.



- 3a** $R_1: CH_3CH_2$ $R_2: H$
3b $R_1: H$ $R_2: H$
3c $R_1: CH_3CO$ $R_2: CH_3CO$
3d $R_1: CH_3CH_2$ $R_2: CH_3CO$
3e $R_1: H$ $R_2: CH_3CO$

Weitere Untersuchungen zeigten, daß **3a** aus *o*-Aminophenol und Bromacetaldehyddiethylacetal auch direkt—einerseits durch Erhöhung der Temperatur auf 200° im Autoklaven, andererseits durch Verlängerung der Reaktionszeit in siedendem Xylol auf 6 Stunden — erhalten werden kann.

Versuche, aus **3a** Ethanol abzuspalten, führten je nach Reaktionsbedingungen entweder zur Rückgewinnung oder zur Zersetzung der Ausgangsverbindung.

Wird **3a** jedoch 30 Minuten mit 2N-HCl in der Hitze behandelt, kann nach Aufarbeitung der Reaktionslösung das instabile Halbacetal **3b** spektroskopisch nachgewiesen werden. Der endgültige Beweis seiner Struktur erfolgte auf chemischem Weg durch Umsetzung mit Acetanhydrid in Benzol. Das ¹H-NMR-Spektrum des erhaltenen Diacetylprodukts **3c** zeigt neben den beiden Acetylsignalen die Signalgruppe der Protonen an C-2 und C-3, die unter dem Einfluß der Carbonylgruppen zu einem ABX-System aufgespalten sind.

Da die Unbeständigkeit von **3b** keine weiteren Untersuchungen zuließ, sollte durch selektive Einführung einer Acetylgruppe am Ringstickstoff die Stabilität des Systems erhöht werden.

Zu diesem Zweck wurde **3a** mit Acetanhydrid in siedendem Benzol bzw. Pyridin bei Raumtemperatur zu **3d** umgesetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum waren die Protonen an C-2 und C-3 unter dem Einfluß der Carbonylgruppe wiederum zu einem ABX-System aufgespalten, dessen AB-Teil durch die Signale des AB-Teils eines zweiten ABX-Systems, das von der Ethoxylgruppe an C-2 gebildet wird, überlagert ist.

Bei Versuchen, durch partielle Hydrolyse mit wäßrigen Säuren aus **3d** das Halbacetal **3e** zu erhalten, wurde jedoch unter Abspaltung der Acetylgruppe wiederum **3a** erhalten. Erst die Einwirkung von *TFE* in der Kälte ermöglichte nach einer Reaktionsdauer von 60 Stunden die Isolierung einer Verbindung, der auf Grund der spektroskopischen Daten die Struktur **3e** zugeordnet werden konnte.

Versuche, die Reaktionszeit von **3d** mit *TFE* durch Erhöhung der Temp. zu verkürzen, führten zu völliger Zersetzung der Ausgangssubstanz. Ebenso erbrachte die Suche nach Reaktionsbedingungen, die eine Wasserabspaltung aus **3e** ermöglichen sollten, keine befriedigenden Ergebnisse.

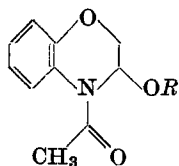
Aus den bisherigen experimentellen Befunden konnte somit der Schluß gezogen werden, daß zwar die Cyclisierung über die phenolische Hydroxylgruppe zu den entsprechenden Dihydro-1,4-benzoxazinderivaten durchführbar ist, eine theoretisch mögliche Eliminierung von Ethanol aus **3a** bzw. Wasser aus **3e** aber unter so drastischen Bedingungen erfolgen müßte, daß die Erfassung definierter Reaktionsprodukte unmöglich wird.

Da sich die aus **2** erhaltenen cyclischen Verbindungen mit Ausnahme von **3b** als sehr stabil erwiesen haben, war für das Studium der Reaktion der Acetalgruppierung mit der Aminofunktion der Versuch naheliegend, über **1a** die an C-3 entsprechend substituierten Verbindungen darzustellen.

Um einen Ringschluß von **1a** unter Ausbildung des instabilen Azomethins³ zu verhindern, mußte die Aminogruppe geschützt werden. Da eigene Untersuchungen¹ gezeigt haben, daß auch Ethylierung des Stickstoffs die Cyclisierung unter Azomethinbildung nicht verhindert, wurde **1a** mit Acetanhydrid in Pyridin zu **1b** umgesetzt.

Wird nun **1b** mit *TFE* behandelt, kann bei kernresonanzspektroskopischer Verfolgung der Reaktion beobachtet werden, daß die Signale der Ethoxylgruppe der Ausgangsverbindung im Laufe von 90 Minuten eine Tieffeldverschiebung erleiden. Es lag somit der Schluß nahe, daß erwartungsgemäß unter Bildung von 2 Äquivalenten Trifluoressigsäureethylester und gleichzeitiger Cyclisierung **4b** entstanden ist, da das Vorliegen des freien Aldehyds auf Grund der NMR-Befunde auszuschließen war. Die Annahme, daß die Reaktion unter Bildung von **4b** verlaufen sei, konnte jedoch nach Aufarbeiten der Reaktionslösung und Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums in CDCl₃ nicht bestätigt werden.

Neben dem nach erfolgtem Ringschluß zu erwartenden ABX-System waren nämlich an Stelle eines für **4b** charakteristischen austauschbaren Protons die Signale einer Ethoxylgruppe zu erkennen. Bei dem in *TFE* erhaltenen ¹H-NMR-Spektrum war es offenbar unmöglich, Unterschiede in der chemischen Verschiebung des Esterethoxyls gegenüber dem Ringethoxyl zu erkennen. Es war somit Cyclisierung zu **4a** eingetreten.



- 4a** $R = \text{CH}_3\text{CH}_2$
4b $R = \text{H}$
4c $R = \text{CH}_3\text{CO}$
4d $R = \text{l-Menthyl}$

Versuche, analog der Umsetzung von **3d** zu **3e**, durch vielstündige Einwirkung von *TFE* auf **1b** bzw. **4a** zu **4b** zu gelangen, brachten keine befriedigenden Ergebnisse.

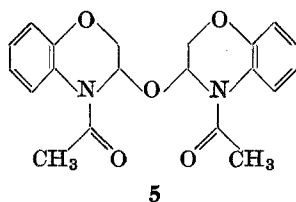
Erst Umsetzung von **1a** in 2*N*-Essigsäure unter Zugabe von Acetanhydrid bei 80° lieferte unter Stickstoffacetylierung, Verseifung

des Acetals und Cyclisierung das gewünschte Produkt **4b**, dessen Struktur sowohl spektroskopisch als auch chemisch bewiesen wurde: **4b** konnte nämlich durch Ethylierung in **4a** und durch Acetylierung in **4c** übergeführt werden.

An Hand von **4b** konnte geklärt werden, daß eine unter reduktiven Bedingungen erfolgende Cyclisierung zu Dihydro-1,4-benzoxazinen über eine Azomethinzwischenstufe und nicht über das entsprechende Aminol erfolgt, da *Schiffsche* Basen sehr leicht, das Aminol **4b** hingegen nicht katalytisch reduzierbar sind¹.

Obwohl Versuche, aus **3e** Wasser abzuspalten, zu keinen greifbaren Resultaten geführt haben, schien es interessant, das Verhalten der isomeren Verbindung **4b** unter gleichen Bedingungen zu studieren.

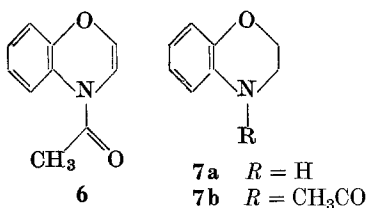
Nach zweistündigem Erhitzen von **4b** in Benzol unter Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäure konnten durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel zwei Verbindungen isoliert werden, deren Massenspektren identisch sind. Auf Grund der ermittelten Molekulargewichte von 368 und der Signale in den ¹H-NMR-Spektren konnte auf eine Wasserabspaltung aus zwei Molekülen **4b** unter Etherbildung geschlossen werden. Allerdings zeigten die AB-Teile der ABX-Systeme in den ¹H-NMR-Spektren beträchtliche Unterschiede. Während der AB-Teil der einen Verbindung (**I**) eine deutliche Aufspaltung zeigt, fallen in der anderen Verbindung (**II**) die mittleren Signale des AB-Teils nahezu zusammen. Da die Ausgangsverbindung **4b** als Racemat vorliegt, ist also bei der Wasserabspaltung ein Gemisch (**I** und **II**) des Racemats und der Mesoform des Ethers **5** entstanden.



Für die konfigurative Zuordnung der diastereomeren Verbindungen wäre die Darstellung des Ethers aus *einem* Enantiomeren von **4b** erforderlich, zumal die Messung der Diederwinkel am Dreidingmodell auf Grund der großen Zahl denkbarer konformerer Formen des heterocyclischen Ringes nicht möglich war. Bei dem Versuch einer Enantiomerentrennung gelang es zwar, **4b** mit *l*-Menthol zu **4d** umzusetzen und durch nachfolgende fraktionelle Kristallisation den Mentylether eines Enantiomeren rein zu erhalten, die Verseifung dieses Ethers lieferte jedoch wiederum das Racemat der Ausgangsverbindung.

Aus der Reaktion von **4b** in Benzol/*p*-Toluolsulfonsäure sind neben den beiden diastereomeren Ethern **5** und wenig Ausgangsverbindung

noch geringe Mengen einer vierten Verbindung **6** isolierbar, die sowohl direkt aus **4b** durch Verlängerung der Reaktionsdauer auf 6 Stunden als auch aus den beiden Ethern **5I** bzw. **5II** unter den gleichen Reaktionsbedingungen in guter Ausbeute erhalten wird. Auf Grund des Molekulargewichts (MS!) konnte die neue Substanz als Dehydratisierungsprodukt von **4b** identifiziert werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (in CDCl_3) ist neben den Signalen der aromatischen Protonen und der N-Acetylgruppe ein „Singulett“ bei 6,04 ppm mit der Intensität von 2 Protonen sichtbar; in Benzol- d_6 tritt anstelle des „Singuletts“ ein AB-System auf (B-Teil unscharf). Auf Grund der chemischen Verschiebung des AB-Systems, die mit einer Enolether-Enamin-Partialstruktur in Einklang zu bringen ist, konnte **6** die Struktur des 4-Acetyl-4H-1,4-Benzoxazins zugeordnet werden.



Es war somit erstmals gelungen*, ein nur am Stickstoff substituiertes 4H-1,4-Benzoxazin darzustellen.

Der chemische Strukturbeweis für **6** wurde durch katalytische Hydrierung zur Dihydroverbindung **7b** geführt, die auch aus **7a** durch Acetylierung zugänglich ist.

Ob das auch am Stickstoff unsubstituierte 4H-1,4-Benzoxazin darstellbar ist, muß bezweifelt werden, da einerseits Cyclisierung mit der unsubstituierten Aminogruppe das Azomethin liefert³, andererseits aber Abspaltung der Schutzgruppe vom Stickstoff höchstwahrscheinlich unter Isomerisierung ebenfalls zu der unbeständigen *Schiffschen* Base führen würde.

Dank

Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Ing. *H. Begutter* und Herrn *W. Deimbacher* (Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien), für die Ausführung der Mikroanalysen Herrn Dr. *J. Zak* (Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien).

* Erst nach Fertigstellung der vorliegenden Arbeit haben wir davon Kenntnis erhalten, daß es auch *G. Guillaumet*, *B. Loubinoux* und *G. Couderc* (Tetrahedron Lett. **1978**, 2287) gelungen war, allerdings auf anderem Weg, nur am Stickstoff substituierte 4H-1,4-Benzoxazine darzustellen.

Experimenteller Teil

Zur präparativen Schichtchromatographie dienten PSC-Fertigplatten, Kieselgel F₂₅₄, Merck; für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel KG 60, 70—230 mesh, Merck, verwendet.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren (KBr-Preßlinge bzw. Chloroformlösung in NaCl-Küvetten) wurden mit dem Perkin-Elmer 237, die Massenspektren mit dem Varian-MAT 111 aufgenommen. Die Aufzeichnung der ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit dem Varian T-60 mit *TMS* als innerem Standard; es werden δ-Werte und Intensitäten angegeben. Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 141 gemessen.

(2-Hydroxyphenylamino)acetaldehyddiethylacetal (**2**)

a) Zu einer Na-Methylatlösung aus 230 mg (10 mmol) Na in 10 ml absol. Ethanol werden unter N₂-Atmosphäre 1,09 g (10 mmol) 2-Aminophenol in 25 ml absol. Ethanol zugetropft. Die Phenolatlösung wird mit 2,16 g (11 mmol) Bromacetaldehyddiethylacetal versetzt und 3 h im Autoklaven auf 180° Badtemp. gehalten. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wird das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch der Säulenchromatographie mit dem Laufmittelgemisch Benzol/Ethylacetat (6/4) unterworfen. Man gewinnt **2** als erste Fraktion in einer Ausbeute von 450 mg (20%).

b) 1,09 g (10 mmol) 2-Aminophenol in Xylol werden mit 2 g Ethyldiisopropylamin versetzt. Nach dem Zutropfen von 3 g Bromacetaldehyddiethylacetal in der Siedehitze wird die Reaktionslösung 2 h bei dieser Temperatur gehalten. Das erstarrte Öl wird abgetrennt und der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. erhaltene Rückstand analog a) der Säulenchromatographie unterworfen. Die Ausbeute an **2** beträgt 1,65 g (73%). Aus Petrolether (60—80°) farblose Nadeln, Schmp. 64—65°.

Der Mischschmp. der nach beiden Varianten hergestellten Substanzen zeigt keine Depression.

C₁₂H₁₉NO₃ (225,3).

¹H-NMR (CCl₄): arom. H: m, δ = 6,8—6,4 (4); OH und NH: δ ≈ 5,2 (2); CH₂CH: t, δ = 4,66 (1) (*J* = 5 Hz); CH₃CH₂O: qu, δ = 3,63 (2) (*J* = 7 Hz); CH₃CH₂O: qu, δ = 3,57 (2) (*J* = 7 Hz); CH₂CH: d, δ = 3,21 (2) (*J* = 5 Hz); CH₃CH₂O: t, δ = 1,19 (6) (*J* = 7 Hz).

2-Ethoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (**3a**)

Aus 2-Aminophenol:

a) Analog der bei **2** unter Punkt a) beschriebenen Reaktion wird **3a** durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 200° aus der zweiten Fraktion des Säulenchromatogramms gewonnen; Ausb. 144 mg (8%). Schmp. (aus Cyclohexan) 72—73°.

b) Analog der bei **2** unter Punkt b) beschriebenen Reaktion werden durch Verlängerung der Reaktionszeit aus dem erhaltenen Rückstand 1,05 g (59%) **3a** erhalten.

Aus **2**:

225 mg (1 mmol) **2** werden bei 0,2 Torr und 120° Badtemperatur pyrrolysiert. **3a** sublimiert in farblosen Kristallen.

Die Mischung der nach den drei Varianten hergestellten Substanzen schmilzt ohne Depression.

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179,2). Ber. C 67,03, H 7,31, N 7,81.
Gef. C 67,04, H 7,30, N 7,80.

MS: $m/e = 179$ (M^+), 150 (M^+ —Ethyl).

1H -NMR (CCl_4): arom. H: m, $\delta = 6,7$ — $6,3$ (4); CH_2CH : t, $\delta = 5,00$ (1) ($J = 3$ Hz); CH_3CH_2O : ABX-System, $\delta_A = 3,85$ (1), $\delta_B = 3,57$ (1), $\delta_X = 1,16$ (3) ($J_{AB} = 9,6$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 7,2$ Hz); NH: s, $\delta = 3,45$ (1); CH_2CH : d, $\delta = 3,13$ (2) ($J = 3$ Hz).

2-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (**3b**)

179 mg (1 mmol) **3a** in 5 ml 2N-HCl werden 30 min zum Sieden erhitzt, die saure Lösung mit festem $NaHCO_3$ neutralisiert und mit Benzol extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. werden 47 mg eines gelben, sich rasch zersetzenden Öls erhalten, das neben wenig Ausgangsverbindung hauptsächlich aus **3b** besteht. Auf Grund der Instabilität von **3b** ist eine Reinigung des Rückstandes nicht möglich.

$C_8H_9NO_2$ (151,2).

MS: $m/e = 151$ (M^+), 134 (M^+ —OH).

1H -NMR ($CDCl_3$): arom. H: m, $\delta = 7,0$ — $6,5$ (4); CH_2CH : t, $\delta = 5,52$ (1) ($J = 2$ Hz); OH und NH: $\delta \approx 3,4$ (2); CH_2CH : d, $\delta = 3,23$ (2) ($J = 2$ Hz).

2-Acetoxy-4-acetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (**3c**)

150 mg des bei der Umsetzung von **3a** zu **3b** erhaltenen Rückstandes in 5 ml absol. Benzol werden mit 300 mg Acetanhydrid versetzt und 1 h zum Sieden erhitzt. Nachdem die Lösung im Vak. zur Trockene gebracht wurde, erhält man durch präparative Schichtchromatographie mit dem Laufmittelgemisch $CHCl_3/CCl_4$ /Ethylacetat (6/2/2) 103 mg (44% bezogen auf reines **3b**) **3c** ($R_f = 0,29$) als gelbes Öl.

$C_{12}H_{13}NO_4$ (235,2).

MS: $m/e = 235$ (M^+), 193 (M^+ —Keten), 151 (M^+ —2 Keten).

IR ($CHCl_3$): 1755 cm^{-1} (CH_3CO-O), 1665 cm^{-1} (CH_3CO-N).

1H -NMR (CCl_4): arom. H: m, $\delta = 7,3$ — $6,7$ (4); CH_2CH : ABX-System, $\delta_X = 6,43$ (1), $\delta_A = 4,57$ (1), $\delta_B = 3,20$ (1) ($J_{AB} = 14$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 2$ Hz); CH_3COO : s, $\delta = 2,18$ (3); CH_3CON : s, $\delta = 1,95$ (3).

4-Acetyl-2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (**3d**)

a) 179 mg (1 mmol) **3a** in 5 ml absol. Benzol werden mit 112 mg (1,1 mmol) Acetanhydrid 30 min zum Sieden erhitzt. **3d** bleibt nach dem Eindampfen im Vak. in quantitativer Ausbeute zurück.

b) Die Lösung von 179 mg (1 mmol) **3a** in 1 ml absol. Pyridin wird mit 112 mg (1,1 mmol) Acetanhydrid 1 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen im Vak. wird **3d** in quantitativer Ausbeute erhalten.

Die Identität der nach a) und b) hergestellten Substanzen wird spektroskopisch bewiesen.

$C_{12}H_{15}NO_3$ (221,3).

MS: $m/e = 221$ (M^+), 179 (M^+ —Keten), 150 (M^+ —Keten—Ethyl).

IR ($CHCl_3$): 1660 cm^{-1} (CO).

¹H-NMR (CCl₄): arom. H: m, $\delta = 7,3-6,6$ (4); CH₂CH: ABX-System, $\delta_X = 5,19$ (1), $\delta_A = 3,97$ (1), $\delta_B = 3,48$ (1) ($J_{AB} = 13,2$ Hz, $J_{AX} = 3,6$ Hz, $J_{BX} = 2,4$ Hz); CH₃CH₂O: ABX-System, $\delta_A = 3,82$ (1), $\delta_B = 3,59$ (1), $\delta_X = 1,13$ (3) ($J_{AB} = 9,8$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 7,2$ Hz); CH₃CON: s, $\delta = 2,17$ (3).

4-Acetyl-2-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (3e)

221 mg (1 mmol) **3d** in 1 ml absol. TFE werden 60 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Abdestillieren der TFE und des entstandenen TFE-Esters wird der Rückstand mit Diethylether der präparativen Schichtchromatographie unterworfen. Aus der Zone mit dem R_f 0,35 erhält man 54 mg (28%) **3e**; Schmp. (aus Cyclohexan) 125°.

C₁₀H₁₁NO₃ (193,2).

MS: $m/e = 193$ (M^+), 151 ($M^+ - \text{Keten}$), 133 ($M^+ - \text{Keten} - \text{H}_2\text{O}$).

IR (KBr): 3280 cm⁻¹ (OH), 1670 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: m, $\delta = 7,5-6,7$ (4); CH₂CH: ABX-System, $\delta_X = 5,68$ (1), $\delta_A = 4,10$ (1), $\delta_B = 3,62$ (1) ($J_{AB} = 14$ Hz, $J_{AX} = 4$ Hz, $J_{BX} = 2$ Hz); OH: $\delta \approx 5,2$ (1); CH₃CON: s, $\delta = 2,30$ (3).

(2-Acetylaminophenoxy)acetaldehyddiethylacetal (1b)

225 mg (1 mmol) **1a**³ in 1 ml absol. Pyridin werden mit 112 mg (1,1 mmol) Acetanhydrid 25 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen zur Trockene werden 253 mg (95%) **1b** erhalten; Schmp. (aus Petrolether 60–80°) 55°.

C₁₄H₂₁NO₄ (267,3).

IR (CHCl₃): 3430 cm⁻¹ (Ar-NH), 1685 cm⁻¹ (CO), 1525 cm⁻¹ (NH).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: m, $\delta = 8,4-8,2$ (1); NH: $\delta \approx 8,0$ (1); arom. H: $\delta = 7,1-6,6$ (3); CH₂CH: t, $\delta = 4,75$ (1) ($J = 5$ Hz); CH₂CH: d, $\delta = 3,98$ (2) ($J = 5$ Hz); CH₃CH₂O: qu, $\delta = 3,66$ (2) ($J = 7$ Hz); CH₃CH₂O: qu, $\delta = 3,61$ (2) ($J = 7$ Hz); CH₃CON: s, $\delta = 2,12$ (3); CH₃CH₂O: t, $\delta = 1,21$ (6) ($J = 7$ Hz).

4-Acetyl-3-ethoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (4a)

a) Aus 1b

50 mg **1b** werden in TFE gelöst und 2 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Abdestillieren der TFE und des gebildeten TFE-Esters werden aus dem Rückstand 39 mg (95%) **4a** erhalten; Schmp. (aus Petrolether 60–80°) 81°.

b) Aus 4b

193 mg (1 mmol) **4b** in 5 ml absol. Benzol werden mit 0,5 ml absol. Ethanol und *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels werden 210 mg (95%) **4a** erhalten; Schmp. (aus Petrolether 60–80°) 80°.

Der Mischschmp. der nach a) und b) hergestellten Substanzen zeigt keine Depression. Ebenso ist Identität der spektroskopischen Daten gegeben.

C₁₂H₁₅NO₃ (221,3).

IR (CHCl₃): 1660 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: m, $\delta = 7,2-6,7$ (4); CH₂CH: ABX-System, $\delta_X = 6,02$ (1), $\delta_A = 4,44$ (1), $\delta_B = 4,16$ (1) ($J_{AB} = 11$ Hz, $J_{AX} = 1,5$ Hz, $J_{BX} = 2,5$ Hz); CH₃CH₂O: qu, $\delta = 3,55$ (2) ($J = 7$ Hz); CH₃CON: s, $\delta = 2,31$ (3); CH₃CH₂O: t, $\delta = 1,11$ (3) ($J = 7$ Hz).

4-Acetyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (4b)

Die Lösung von 225 mg (1 mmol) **1a**³ in 5 ml 2*N*-Essigsäure wird auf 80° erwärmt, mit 112 mg (1,1 mmol) Acetanhydrid versetzt und 30 min auf dieser Temperatur gehalten. Die erkaltete Lösung wird mit NaHCO₃ neutralisiert und mit CHCl₃ extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. erhält man 160 mg (83 %) **4b**; Schmp. (aus Benzol) 144—145°.

C₁₀H₁₁NO₃ (193,2).

MS: *m/e* = 193 (*M*⁺), 151 (*M*⁺—Keten), 133 (*M*⁺—Keten—H₂O).

IR (CHCl₃): 3400 cm⁻¹ (OH); 1650 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: m, δ = 7,5—6,9 (4); CH₂CH: t, δ = 6,01 (1) (*J* = 4 Hz); CH₂CH: d, δ = 4,17 (2) (*J* = 4 Hz); OH: δ ≈ 3,7 (1); CH₃CON: s, δ = 2,35 (3).

3-Acetoxy-4-acetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (4c)

Die Lösung von 193 mg (1 mmol) **4b** in 10 ml Benzol wird mit 112 mg (1,1 mmol) Acetanhydrid 24 h zum Sieden erhitzt. Nachdem die Lösung im Vak. zur Trockene gebracht wurde, unterzieht man den Rückstand einer Kugelrohrdestillation. Bei 90°/10⁻³ Torr geht **4c** als farbloses Öl über; Ausb. 207 mg (88 %).

C₁₂H₁₃NO₄ (235,2).

IR (CHCl₃): 1750 cm⁻¹ (CH₃CO-O), 1675 cm⁻¹ (CH₃CO-N).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: m, δ = 7,8—7,6 (1), m, δ = 7,2—6,7 (3); CH₂CH: ABX-System, δ ≈ 6,9 (1), δ_A = 4,44 (1), δ_B = 4,22 (1) (*J*_{AB} = 11 Hz, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 2 Hz); CH₃COO: s, δ = 2,37 (3); CH₃CON: s, δ = 2,03 (3).

4-Acetyl-3-(4-acetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine I und II (5)

193 mg (1 mmol) **4b** werden in 10 ml absol. Benzol gelöst und mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure 2 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vak. abdestilliert und der Rückstand der präparativen Schichtchromatographie mit dem Laufmittelgemisch Benzol/Triethylamin/Methanol (94/5/1) unterworfen.

Durch Mehrmalentwicklung erfolgt Auftrennung in 4 Zonen:

Zone 1 (*R*_f = 0,03): geringe Menge **4b**.

Zone 2 (*R*_f = 0,17): 40 mg (21 %) **5** (Verbindung I).

Aus Benzol farblose Nadeln; Schmp. 160°.

C₂₀H₂₀N₂O₅ (368,4). Ber. C 65,21, H 5,47, N 7,60.

Gef. C 65,32, H 5,51, N 7,60.

MS: *m/e* = 368 (*M*⁺), 326 (*M*⁺—Keten).

IR (CHCl₃): 1665 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: m, δ = 7,1—6,6 (8); CH₂CH: ABX-System, δ_X = 6,19 (2), δ_A = 4,43 (2), δ_B = 4,04 (2) (*J*_{AB} = 11,5 Hz, *J*_{AX} = 1,5 Hz, *J*_{BX} = 2,5 Hz); CH₃CON: s, δ = 2,18 (6).

Zone 3 (*R*_f = 0,27): 33 mg (17 %) **5** (Verbindung II).

Aus Benzol farblose Würfel; Schmp. 217—218°.

C₂₀H₂₀N₂O₅ (368,4). Ber. C 65,21, H 5,47, N 7,60.

Gef. C 65,14, H 5,56, N 7,57.

MS: *m/e* = 368 (*M*⁺), 326 (*M*⁺—Keten).

IR (CHCl₃): 1665 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: m, δ = 7,4—6,6 (8); CH₂CH: ABX-System, δ_X = 6,08 (2), δ_A = 4,14 (2), δ_B = 4,06 (2) (*J*_{AB} = 11 Hz, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 2 Hz); CH₃CON: s, δ = 2,37 (6).

Zone 4 (*R*_f = 0,31): geringe Mengen **6**.

4-Acetyl-3-l-menthyloxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (**4d**)

1,93 g (10 mmol) **4b** in 10 ml absol. Benzol werden mit 1,72 g (11 mmol) l-Menthol und *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand der Säulenchromatographie mit dem Laufmittelgemisch Benzol/Triethylamin/Methanol (94/5/1) unterworfen. Die erste Fraktion besteht aus 1,92 g (58 %) diastereomerem **4d**; Schmelzbereich (aus wäßrigem Ethanol) 100—120°.

Durch fraktionierte Kristallisation aus Ethanol kann der l-Menthylether eines Antipoden rein erhalten werden; Schmp. 119—120°.

[α]_D²⁰ = -135 (c = 0,96; in Ethanol).

C₂₀H₂₉NO₃ (331,5).

MS: *m/e* = 331 (*M*⁺), 289 (*M*⁺—Keten), 151 (*M*⁺—Keten—Menthyl).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: m, δ = 7,3—6,8 (4); CH₂CH: ABX-System, δ_X = 6,13 (1), δ_A = 4,47 (1), δ_B = 4,13 (1) (*J*_{AB} = 11 Hz, *J*_{AX} = 1,5 Hz, *J*_{BX} = 2,5 Hz); CHO: m, δ ≈ 3,5 (1); CH₃CON: s, δ = 2,35 (3); Menthyl-H: m, δ = 3,1—0,6 (18).

4-Acetyl-4H-1,4-benzoxazin (**6**)

a) Aus **4b**

Die Lösung von 193 mg (1 mmol) **4b** in 10 ml absol. Benzol wird unter Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäure 6 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. werden aus dem Rückstand 138 mg (79 %) **6** erhalten; Schmp. (Petrolether 80—100°) 103°.

b) Aus **5** (Verbindung I bzw. II)

50 mg **5** (I bzw. II) werden analog a) umgesetzt. Man erhält 42 mg (95 %) **6**. Schmp. (Petrolether 80—100°) 102—103°.

Sowohl der Mischschmp. als auch die spektroskopischen Daten beweisen die Identität der nach a) bzw. b) hergestellten Substanzen.

C₁₀H₉NO₂ (175,2).

MS: *m/e* = 175 (*M*⁺), 133 (*M*⁺—Keten).

IR (CHCl₃): 1670 cm⁻¹ (CO), 1665 und 1655 cm⁻¹ (CH = CH).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: m, δ = 7,9—7,6 (1), m, δ = 7,1—6,6 (3); OCH = CHN: „s“, δ = 6,04 (2); CH₃CON: s, δ = 2,21 (3).

¹H-NMR (C₆D₆): arom. H: m, δ = 8,1—7,9 (1), m, δ = 6,8—6,5 (3); OCH = CHN: AB-System, δ_A = 5,59 (1), δ_B = 5,44 (1) (*J*_{AB} = 4 Hz); CH₃CON: s, δ = 1,63 (3).

4-Acetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (**7b**)

30 mg **6** in 5 ml absol. Ethanol werden nach Zugabe von 10proz. Pd/C mit H₂ reduziert. Es wird die einer Doppelbindung entsprechende Menge H₂ aufgenommen. **7b** wird als farbloses Öl quantitativ erhalten.

Aus **7a**⁴ durch Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin hergestelltes **7b** liefert die gleichen spektroskopischen Daten.

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177,2).

MS: $m/e = 177$ (M^+), 135 ($M^+ - \text{Keten}$).

IR ($CHCl_3$): 1650 cm^{-1} (CO).

1H -NMR ($CDCl_3$): arom. H: m, $\delta = 7,4 - 6,7$ (4); OCH_2CH_2N : A_2B_2 -Syst., $\delta = 4,12$ (4); CH_3CON : s, $\delta = 2,33$ (3).

Literatur

- ¹ 2. Mitteilung: *H. Bartsch, W. Kropp* und *M. Pailer*, *Mh. Chem.* **110**, 257 (1979).
- ² Teile aus der Dissertation *W. Kropp*, Universität Wien, 1977.
- ³ *F. Chioccare, G. Prota* und *R. H. Thomson*, *Tetrahedron* **32**, 1407 (1976).
- ⁴ *L. Knorr*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **22**, 2081 (1889).