

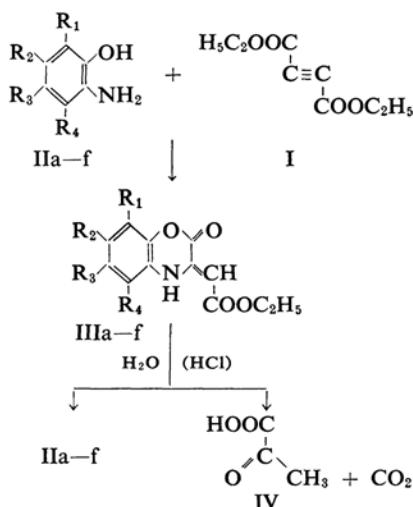
Die Reaktion von Acetylenencarbonsäure mit Aminen. XIII.¹⁾ Substituierte 2-Oxo-3-äthoxycarbonylmethylen-3, 4-dihydro-2H-1, 4-benzoxazine

Von Yasuo IWANAMI, Seiko ISOYAMA und Yoshihisa KENJO

(Eingegangen am 30. Mai, 1964)

Durch Einwirkung von Acetylen-dicarbon-säure-diäthylester (I) auf Aminophenole (II) in analoger Weise wie früher bereits kurz beschrieben²⁾ konnten substituierte 2-Oxo-3-äthoxycarbonylmethylen-3, 4-dihydro-2H-1, 4-benzoxazine (III) dargestellt werden.

Wenn man Rücksicht auf diese Reaktion nimmt, kann man leicht verstehen, dass sich die spontane Cyclisation des als Zwischenprodukt entstehenden substituierten N-(2-Hydroxy-phenyl)-amino-fumarsäure-diäthylesters ohne Erhitzen vollzieht.



- IIa-f und IIIa-f
 a: R₁=R₂=R₄=H, R₃=CH₃
 b: R₁=R₂=R₄=H, R₃=NH₂
 c: R₂=R₄=H, R₁=CH₃, R₃=NO₂
 d: R₁=R₂=H, R₃¹=Benzo
 R₄¹
 e: R₁=H, R₂=SO₃H, R₃¹=Benzo
 R₄¹
 f*: R₁=R₂=R₄=H, R₃=Cl

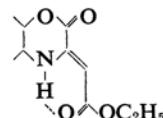
Alle diese Produkte (IIIa-f) fluoreszieren wie die Übersicht in Tabelle I.

Die Infrarot-Spektren von IIIa-f zeigen im Bereich zwischen 1670 und 1644 cm⁻¹ deutlich

TABELLE I. FLUORESZENZ DER PRODUKTE BEIM BESTRAHLEN MIT UV-LICHT DER WELLENLÄNGE 365 m μ

Verbind- ung	Lösung in EtOH		Fluoreszenz- farbe der Kristalle
	Fluoreszenz- Maximum ^{*2} m μ	Relative Intensität ^{*3} / Mol (%)	
IIIa	492	52	hellgelb
IIIb	ca. 480	ca. 0.57	zinnberrot
IIIc	494	100	dunkelgelb
IIId	469	32	gelb
IIIf	458	32	orange
IIIf			grünlich gelb

erkennbare Estercarbonylbanden, die nach niedrigeren Frequenzen auss erordentlich verschoben sind. Im Vergleich mit den entsprechenden Banden der analogen Substanzen^{2,3)} wird die Existenz von einer ähnlichen Chelatbindung³⁾ zwischen einer Estercarbonyl- und einer Aminogruppe gezeigt.



Durch saure Hydrolyse wurden IIIa-f zu Brenztraubensäure (IV) und Kohlendioxyd unter Wiederbildung der entsprechenden Amine (IIa-f) abgespalten.

Beschreibung der Versuche

6-Methyl-2-oxo-3-äthoxycarbonylmethylen-3, 4-dihydro-2H-1, 4-benzoxazin (IIIa).—Eine Lösung von 1.3 g (0.01 Mol) 4-Methyl-2-aminophenol (IIa) in 30 ccm Äthanol liess man unter Rühren zu einer Lösung von 1.7 g (0.01 Mol) I in 20 ccm Äthanol tropfen. Bald begann sich die Temperatur der Mischung zu erhöhen, die von Raumtemperatur (21°C) bis 25°C anstieg, und ein gelbbrauner kristalliner Niederschlag begann auszufallen. Nach der Zugabe wurde die Mischung noch 1.5 Stunden weiter gerührt, und über Nacht bei Raumtemperatur

1) Mitteil. XII: Y. Iwanami u. a., Dieses Bulletin, 37, 1740 (1964).

2) Y. Iwanami, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sec. (Nippon Kagaku Zasshi), 82, 780 (1961).

* Die Synthese von IIIf ist schon in der vorstehenden Arbeit¹⁾ beschrieben worden.

3) Y. Iwanami, ebenda, 83, 593 (1962).

*² Die Fluoreszenz-Spektren wurden mit einem Spektralphotometer Hitachi Typ UPI-2 und seinem Nebenkapparat für Fluoreszenz aufgenommen.

*³ Wegen der Ungleichheit von jedem Fluoreszenz-Maximum kann der Wert nicht so genau sein, der für dem von IIId=100% berechnet wird.

stehen gelassen. Am anderen Tage wurde der ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde unter verminderter Druck eingedampft, wobei noch ein wenig Niederschlag zurückblieb. Ausb. 2.4 g (97% d. Th.). Diese gesamten Niederschläge wurden dreimal aus Äthanol umkristallisiert: faserartige glänzendgelbe Nadeln vom Schmp. 98~99°C.

Gef.: C, 63.00; H, 5.45; N, 5.98. Ber. für $C_{13}H_{13}O_4N$: C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67%.

UV-Spektrum: λ_{max}^{EtOH} m μ (log ε) 255 (4.10), 370 (4.20). IR-Spektrum (KBr): 3295, 1772, 1669, 1620 cm $^{-1}$.

6-Amino-2-oxo-3-äthoxycarbonylmethylen-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine (IIIb).—Zu einer Lösung von 3.4 g (0.02 Mol) I in 30 ccm Äthanol/Wasser (1:1) wurden eine Lösung von 3.95 g (0.02 Mol) 2,4-Diaminophenol (IIb)-Hydrochloride (Aminodol) in 80 ccm Äthanol/Wasser (1:1) und dann eine Lösung von 1.6 g (0.04 Mol) Natriumhydroxyd im 20 ccm des gleichen Lösungsmittels unter Röhren getropft. Bald begannen rotbraune Kristalle langsam sich auszuscheiden, die nach 2 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur abfiltriert wurden. Ausb. 2.9 g (59% d. Th.) Dreimalige Umkristallisation aus Äthanol ergab rotbraune Nadeln vom Schmp. 180~181°C (korrig.).

Gef.: C, 57.71; H, 4.95; N, 11.48. Ber. für $C_{12}H_{12}O_4N_2$: C, 58.06; H, 4.87; N, 11.29%.

UV-Spektrum: λ_{max}^{EtOH} m μ (log ε) 255 (3.99), 370 (4.03). IR-Spektrum (KBr): 3272, 1754, 1644, 1619 cm $^{-1}$.

6-Nitro-8-methyl-2-oxo-3-äthoxycarbonylmethylen-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (IIIc).—Das Hydrochlorid von 4-Nitro-6-methyl-2-aminophenol (IIC) wurde nach Cazeneuve⁴⁾ dargestellt.

Zu einer Lösung von 1.7 g (0.01 Mol) I in 70 ccm Äthanol/Wasser (25:1) wurden eine Lösung von 2.3 g (0.01 Mol) IIc-Hydrochlorid in 35 ccm Äthanol/Wasser (25:1) und dann eine Lösung von 0.4 g Natriumhydroxyd im 5 ccm gleichen Lösungsmittel unter Röhren getropft. Während der Zugabe färbte sich die Lösung orange. Nach ungefähr 10 Minuten bildete sich ein gelber kristalliner Niederschlag, der abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert wurde: faserartige gelbe Nadeln vom Schmp. 148.5~149°C (korrig.). Ausb. 0.4 g (14% d. Th.).

Gef.: C, 53.28; H, 4.18; N, 9.77. Ber. für $C_{13}H_{12}O_6N_2$: C, 53.43; H, 4.14; N, 9.59%.

UV-Spektrum: λ_{max}^{EtOH} m μ (log ε) 260 (4.15), 340 (4.03). IR-Spektrum (KBr): 3250, 1771, 1670, 1625 cm $^{-1}$.

3-Oxo-2-äthoxycarbonylmethylen-1,2-dihydro-3H-naphth[2,1-b]-1,4-oxazin (IIId).—Zu einer Lösung von 3.4 g (0.02 Mol) I in 80 ccm Äthanol/Wasser (3:1) wurde eine Lösung von 1-Amino-2-naphthol (IID), dargestellt aus 3.5 g (0.02 Mol) 1-Nitroso-2-naphthol (in 135 ccm Äthanol und 135 ccm Wasser) und 11 g Natriumhydrosulfit, zugegeben. Während der Zugabe färbte sich die Lösung rotbraun. Nach wenigen Minuten schieden sich gelbe Kristalle aus, die mit Äther gewaschen wurden. Ausb. 1.9 g (34% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthanol/Benzol

gelbe Nadeln vom Schmp. 155.5~156.5°C (korrig.).

Gef.: C, 67.51; H, 4.81; N, 4.92. Ber. für $C_{16}H_{13}O_4N$: C, 67.84; H, 4.63; N, 4.95%.

UV-Spektrum: λ_{max}^{EtOH} m μ (log ε) 245 (4.39), 320 (3.91) 390 (4.02). IR-Spektrum (KBr): 3224, 1770, 1653 1622 cm $^{-1}$.

3-Oxo-2-äthoxycarbonylmethylen-1,2-dihydro-3H-naphth[2,1-b]-1,4-oxazin-6-sulfonsäure (IIIe).—4.8 g (0.02 Mol) 1-Amino-2-naphthol-4-sulfonsäure (IIe) wurde in einer Lösung von 0.8 g Natriumhydroxyd in 30 ccm Wasser gelöst und unter Röhren 90 ccm Äthanol hinzugefügt. Diese Lösung wurde zu einer Lösung von 3.4 g (0.02 Mol) I in 120 ccm Äthanol/Wasser (3:1) unter kräftigem Röhren tropfenweise gegeben. Die Reaktion war etwas exotherm und die Temperatur der Mischung erhöhte sich von Raumtemperatur (ca. 20°C) bis 23°C. Während der Zugabe bildete sich brauner kristalliner Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Das zurückbleibende gelbbraune Rohprodukt des IIIe-Natriumsalzes wurde über konz. Schwefelsäure getrocknet, Schmp. 248~250°C. Ausb. 6.5 g (84.5% d. Th.).

Man versetzte 3.85 g (0.01 Mol) Natriumsalz unter Röhren mit 1.7 ccm 6 N Salzsäure und 10 ccm Wasser. Die Mischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die freie Sulfonsäure (IIIe) (mit 2 Mol Kristallwasser) wurde abfiltriert und fünfmal mit Wasser gewaschen. Durch verlustreiches Umkristallisieren aus viel Äthanol erhielt man IIIe rein in zitronengelben Nadeln vom Schmp. 284.5°C (korrig.) (Zers.).

Gef.: C, 48.02; H, 4.40; N, 3.72; H_2O , 9.06. Ber. für $C_{16}H_{13}O_7NS \cdot 2H_2O$: C, 48.12; H, 4.29; N, 3.51; H_2O , 9.02%.

UV-Spektrum: λ_{max}^{EtOH} m μ (log ε) 248 (4.41), 380 (4.10). IR-Spektrum (KBr): 3541, 1753, 1647, 1623 cm $^{-1}$.

Hydrolyse von IIIa-f.—Eine Suspension von 0.5 g IIIe (kristallwasserhaltige) in 50 ccm 6 N Salzsäure wurde 2.5 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei die suspendierten Kristalle sich allmählich lösten und die Lösung sich rotbraun färbte. Während des Erhitzen bildete sich langsam ein grauweisser mikrokristalliner Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Ausb. 0.3 g (97% d. Th. als $1/2H_2O$ -haltige Kristalle von IIe).

Gef.: C, 48.67; H, 4.48; N, 5.69. Ber. für $C_{10}H_9O_4NS \cdot 1/2H_2O$: C, 48.78; H, 4.06; N, 5.64%.

Das Filtrat versetzte man mit der doppelten Menge Wasser und zu dieser verdünnten Lösung wurde eine überschüssige gesättigte Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 2 N Salzsäure zugegeben. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde der gelbe Niederschlag abfiltriert. Ausb. 0.3 g (79% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man Brenztraubensäure (IV) rein als deren 2,4-Dinitro-phenylhydrazone vom Schmp. 221~222°C (Lit.⁵⁾: 221~222°C). Die Substanz war identisch mit einem authentischen Präparat durch Vergleich auf papierchromatographischem Wege. R_f -Wert: 0.86 nach aufsteigender Methode auf Tōyō Roshi Nr. 50 mit

4) M. P. Cazeneuve, *Bull. soc. chim.*, 17, 206 (1897).

5) V. Subramaniam, B. Stent und U. K. Walker, *J. Chem. Soc.*, 1929, 2490.

dem Gemisch von *n*-Butanol/25% wässriger Essigsäure-Lösung (1:1).

Die anderen Oxazine IIIa-d und IIIf konnten unter gleicher Bedingung wie bei IIIe hydrolysiert werden. Die entstehenden Aminophenole (IIa-d und IIf) und IV wurden als deren Hydrochloride und deren 2,4-Dinitro-phenylhydrazone chromatographiert und respektive mit den authentischen Präparaten identifiziert. Das Hydrazon wurde in der oben beschriebenen Weise und die Hydrochloride nach aufsteigender Methode auf ein gleiches Papier mit Methanol/Isoamylalkohol/Benzol/Wasser (40:20:20:20) isoliert. Die Aminophenole auf

Chromatogramm wurden durch Besprühen mit 0.2% Natriumnitrit-Lösung in 0.1 N Salzsäure bzw. 0.2% *N*-Äthyl- α -naphthylamin-hydrochlorid-Lösung in Äthanol angefärbt.⁶⁾

*R*_f-Werte: IIa, 0.72; IIb, 0.59; IIc, 0.84; IID, 0.76 und IIIf, 0.82.

*Laboratorium für Organische Chemie und Biochemie
Das Medizinische Institut der Sasaki Stiftung
Kanda-Surugadai, Tokyo*

6) B. Ekman, *Acta Chem. Scand.*, **2**, 383 (1948).