

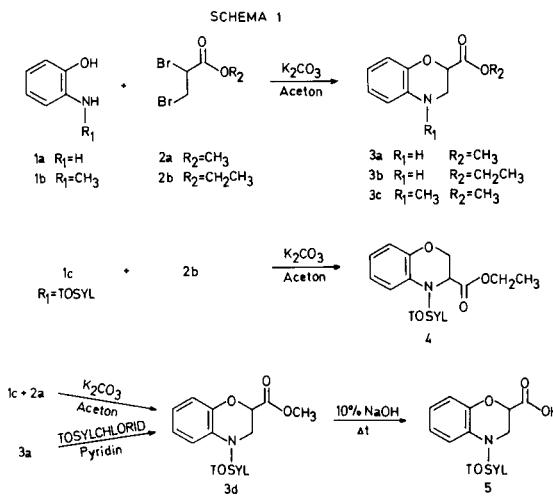
**Zur Synthese von 3,4-Dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-2- und
3-carbonitrilen. 11. Mitteilung über Studien
zur Chemie der 1,4-Oxazine (1)**
Herbert Bartsch* und Otto Schwarz (2)

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Straße 10,
A-1090 Wien, Austria
Eingegangen am 26 Mai 1982

Die Reaktion von *o*-Aminophenolen mit Dibrompropionsäureestern führt ausschließlich zu 2-substituierten Dihydro-1,4-benzoxazinen. Die hohe Regioselektivität wird durch Michael-Addition der Stickstofffunktion an den durch Bromwasserstoffeliminierung entstandenen Michael-Acceptor erklärt und durch Reaktion von **1a-1d** mit **15**, die zu den 2-Carbonitrilen **16a-16d** führt, bewiesen. Die Substitution der Methoxylgruppe in **18** durch Cyanid liefert das 3-Carbonitril **19**.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 45 (1983).

Die Umsetzung der *o*-Aminophenole **1a** und **1b** mit **2a** bzw. **2b** in Gegenwart von Kaliumcarbonat führt zu den Dihydro-1,4-benzoxazin-2-carbonsäureestern **3a** (3,5), **3b** (3,4) und **3c** (1). Howe *et al.* (6) hingegen beschrieben die Entstehung des *N*-tosyierte C-3-isomeren Esters **4** durch Kondensation von **1c** mit **2b**. Diese Befunde schienen auf eine vom Stickstoffsubstituenten beeinflußte Regioselektivität der Reaktion hinzuweisen.



Wir haben im Rahmen unserer Untersuchungen zur Synthese von Dihydro-1,4-benzoxazin-3-carbonsäurederivaten die von Howe *et al.* beschriebene Umsetzung mit **1c** und **2a** wiederholt und ein Dihydrobenzoxazinderivat erhalten. Jedoch war auf Grund der chemischen Verschiebung der Signale des ABX-Systems eine eindeutige Festlegung der Stellung der Estergruppe an C-2 oder C-3 nicht möglich. Die zweifelsfreie Klärung der Struktur des Esters gelang jedoch ¹³C-spektroskopisch. Das dublettische Resonanzsignal des tertiären C-2-Kohlenstoffs bei 70.30 ppm und das Triplet des sekundären C-3-Kohlenstoffs bei 45.52 ppm war nur mit dem 3,4-Dihydro-4-tosyl-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester (**3d**) korrelierbar. Verbindung **3d** wurde auch durch Tosylierung von **3a**,

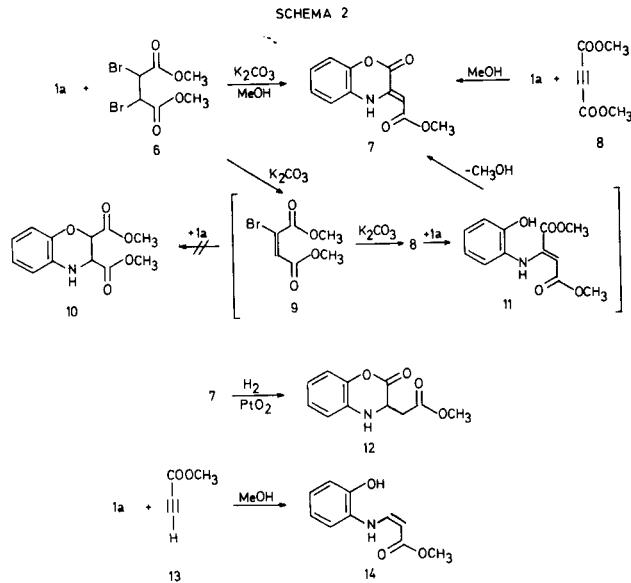
dessen Struktur eindeutig festgelegt ist (5), erhalten.

Die Verseifung des Esters **3d** lieferte die Carbonsäure **5**. Die chemische Verschiebung der Protonensignale ist zwar mit den von Howe *et al.* beschriebenen Daten vergleichbar, doch ist die von diesen Autoren vorgenommene eindeutige Zuordnung und Charakterisierung des Aufspaltungsmusters als ABX-System nicht möglich.

Auf Grund dieser Befunde konnte bewiesen werden, daß bei der Umsetzung von **1c** mit 2,3-Dibrompropionsäureester nicht **4**, sondern der isomere 2-Carbonsäureester **3d** entsteht.

Die hohe Regioselektivität ist durch einen nucleophilen Substitutionsmechanismus nicht erklärbar. Daher lag die Vermutung nahe, daß durch primäre Eliminierung von Bromwasserstoff aus **2** der 2-Bromacrylsäureester entsteht, der nach Michael-Addition an das Amin **1** zum Benzoxazinring cyclisiert (7).

Daß unter den gewählten Reaktionsbedingungen eine Eliminierung von Bromwasserstoff aus den vicinalen Dibromiden stattfindet, ließ sich durch die Identität des Re-



aktionsprodukts aus **1a** und **6** mit jenem der Addition-Kondensation von **1a** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (**8**) (8,9) zeigen. In beiden Fällen wird das Lacton **7** isoliert. Die Struktur von **6** als Dicarbonsäureester ermöglicht nicht nur die Eliminierung eines Mols Bromwasserstoff zu **9**, das mit **1a** Verbindung **10** liefern müßte, sondern führt durch Abspaltung eines zweiten Mols Bromwasserstoff zu **8**, das mit **1a** zu **7** reagiert.

Unter Platinoxid-Katalyse wurde **7** zu **12** hydriert. Durch Vergleich der IR-Spektren von **7** und **12** konnten eindeutige Zuordnungen der Carbonylabsorptionen in **7** getroffen werden. Die niedrige Wellenzahl des Estercarbonyls bei 1665 cm^{-1} lässt sich durch die Struktur von **7** als vinyloges Urethan zwanglos interpretieren und ist nicht auf die Wirkung der Wasserstoffbrückenbildung des Estercarbonyls mit dem Aminproton zurückzuführen (9). Durch die in **12** aufgehobene Vinylogie absorbiert das Estercarbonyl bei den üblichen Wellenzahlen.

Die Michael-Addition als primärer Reaktionsschritt bei der Umsetzung von *o*-Aminophenolen mit α,β -ungesättigten Estern wurde dadurch bewiesen, daß unter Bedingungen, die aus **1a** und **8** das Lacton **7** lieferten, mit dem Propiolsäureester **13** der Enaminoester **14** entsteht. Die Doppelbindung in **14** ist wie in **7** Z-konfiguriert. Am Dreidingmodell ist ersichtlich, daß nur bei dieser Konfiguration die beobachtete paramagnetische Verschiebung des dem Stickstoff benachbarten aromatischen Protons durch Wirksamwerden der Anisotropie des Estercarbonyls möglich ist.

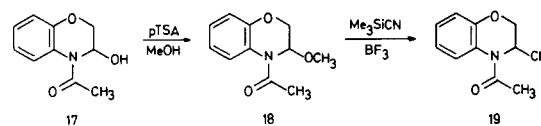
Als Beweis für die primäre Ausbildung der C-N-Bindung durch Michael-Addition bei der Synthese von Di-hydro-1,4-benzoxazinen aus **1** und **2** und der dadurch bedingten Regioselektivität wurden die Aminophenole **1a-1d** mit dem Michael-Acceptor **14** umgesetzt.

außerdem gezeigt werden, daß die Regioselektivität der Reaktion keine Beeinflussung durch die Basizität des Stickstoffs erfährt.

Da also die Darstellung von Dihydro-1,4-benzoxazin-3-carbonsäurederivaten durch direkte Cyclisierung von *o*-Aminophenolen mit 2,3-Dibromcarbonsäureestern aus mechanistischen Gründen nicht möglich ist, wurde ein alternativer Syntheseweg beschritten.

Das cyclische Aminal **17** (11) wurde in sein Methylacetal **18** übergeführt und mit Trimethylsilylcyanid unter Bortrifluoridkatalyse (12) umgesetzt. Die Substitution des Methoxyls durch Cyanid lieferte quantitativ das Carbonitril **19**. Die tiefen Lage des Methinprotons bei 6.05 ppm (**16d**: $OCH = 5.16$ ppm) lässt sich durch den Anisotropieeffekt der *N*-Acetylgruppe erklären und ist mit dem spektroskopischen Verhalten vergleichbarer Isomerenpaare korrelierbar (13). In den IR-Spektren der Carbonitrile **16a-16d** und **19** ist strukturbedingt eine starke Abschwächung der Intensität bzw. keine Nitrilbande zu beobachten.

SCHEMA



Es konnte gezeigt werden, daß durch Michael-Addition ein direkter Zugang zu Dihydro-1,4-benzoxazin-2-carbonitrilen gegeben ist. Alternativ konnte auf einfacherem Weg ein Dihydro-1,4-benzoxazin-3-carbonitril hergestellt werden. Weiterführende Untersuchungen werden sich mit dem Studium dieser erst einmal (14) beschriebenen Substanzklasse beschäftigen.

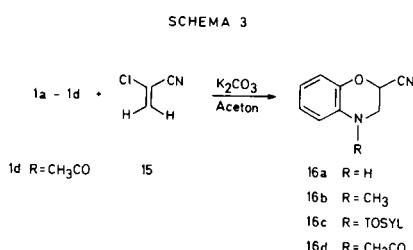
EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben vgl. (1)

3,4-Dihydro-4-tosyl-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester (3d)

a) Die Mischung von 2.63 g (10 mmole) **1c** und 1.65 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) in 10 ml absolutem Aceton wird in der Siedehitze mit 2.46 g (10 mmole) **2a** in 80 ml absolutem Aceton versetzt und 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Der nach dem Abkühlen ausgefallen Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute an **3d** beträgt 2.50 g.

(72%), Schmp. 145° (aus Ethylacetat). Aus dem Filtrat werden nach Abdampfen des Lösungsmittels durch Säulenchromatographie mit Benzol/Ethylacetat (6:4) weitere 0.52 g (12%) **3d**, $R_f = 0.54$, gewonnen; IR (Kaliumbromid): 3450 (NH), 1760 (CO), 1355, 1160 cm^{-1} (SO_2); $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.36$ (s, CH_3 , 3 H), 3.47 und 3.99 (AB-Teil eines ABX-Systems, NCH_2 , 2 H, $J_{\text{AB}} = 16$ Hz, $J_{\text{AX}} = 2.25$ Hz, $J_{\text{BX}} = 13.75$ Hz), 3.75 (s, OCH_3 , 3 H), 4.48 (X-Teil, OCH , 1 H), 6.83-7.10 (m, aromat, 3 H), 7.20 und 7.52 (AB-System, Tosyl-aromat, 4 H, $J_{\text{AB}} = 8$ Hz), 7.70-7.90 (m, H-5, aromat, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 21.39$ (qu, CH_3), 45.52 (t, NCH_2), 52.56 (qu, OCH_3), 70.30 (d, OCH), 117.59 (d, C-6), 121.46 (d, C-7), 123.39 (s, CH_3 -C-Aromat), 124.06 (d, C-5), 126.27 (d, C-8), 127.13 (d, C-3'), 129.93 (d, C-2'), 135.40 (s, C-SO_2), 144.47 (s, C-4a), 145.60 (s, C-8a), 167.69 (s, C=O); MS: m/e 347 (M^+ , 11), 192 ($\text{M}^+ \text{-Tosyl}$, 8), 132 (100), 91 (*Tropylium*, 13).



Verbindung **1a** reagierte mit **15** zu **16a**, dessen Struktur durch die Kopplung des *N*-ständigen Protons mit den Methylenprotonen gesichert ist. Der chemische Beweis wurde durch Acetylierung zu **16d**, das schon auf anderem Weg erhalten wurde (10), geführt. Die Verbindungen **16b** (1) bzw. **16d** konnten direkt aus **1b** bzw. **1d** und **15** in guter Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion von **1c** mit **15** führte zum Carbonitril **16c**, das auch durch Tosylierung von **16a** erhalten wurde.

Mit der Isolierung der Carbonitrile **16a-16d** konnte

Anal. Ber. für $C_{17}H_{17}NO_5S$: C, 58.78; H, 4.93; N, 4.03. Gef.: C, 58.57; H, 4.81; N, 3.93.

b) Die Lösung von 1.93 g (10 mmole) **3a** (3,5) in 10 ml absolutem Pyridin wird mit 1.92 g (10 mmole) Tosylchlorid 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Versetzen mit 20 ml Chloroform wird mit 2*N* Salzsäure gewaschen und der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Es werden 3.30 g (95%) **3d** gewonnen.

3,4-Dihydro-4-tosyl-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonsäure (5).

In 5 ml 10% Natronlauge werden 1.73 g (5 mmole) **3d** 16 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Carbonsäure wird nach dem Erkalten mit 2*N* Salzsäure ausgefällt und abgesaugt. Die Ausbeute an **5** ist quantitativ, Schmp. 170-175°; IR (Kaliumbromid): 3400 (OH), 1730, 1710 (CO), 1355, 1160 cm^{-1} (SO₂); NMR (Trifluoressigsäure): δ = 2.38 (s, CH₃, 3 H), 3.50-3.86 und 4.20-4.51 (m, NCH₂, 2 H), 4.70-4.80 (m, OCH, 1 H), 6.85-7.20 (m, aromat, 3 H), 7.32 und 7.59 (AB-System, Tosyl-aromat, 4 H, JAB = 8.5 Hz), 7.63-7.75 (m, H-5, aromat, 1 H); MS: m/e 333 (M⁺, 18), 178 (M⁺-Tosyl, 18), 132 (100), 91 (Tropylium, 47).

Anal. Ber. für $C_{16}H_{15}NO_5S$: C, 57.65; H, 4.53; N, 4.20. Gef.: C, 57.78; H, 4.69; N, 4.20.

2-Oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ylenessigsäuremethylester (7).

a) Die Lösung von 1.09 g (10 mmole) **1a** in 10 ml absolutem Methanol wird mit 1.65 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) unter Stickstoff in der Siedehitze mit 3.88 g (10 mmole) **6** in 90 ml absolutem Methanol 7 Stunden zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren gelbe Nadeln, die abfiltriert und mit Wasser gewaschen werden. Man erhält 1.97 g (90%) **7**, Schmp. 166-167° (aus Methanol), (Lit (9) 170°); IR (Kaliumbromid): 1770 (CO), 1665 (CO), 1630 cm^{-1} (C=C); NMR: δ = 3.78 (s, OCH₃, 3 H), 5.92 (s, CH, 1 H), 6.85-7.15 (m, aromat, 4 H), 10.46-10.81 (breit, NH, 1 H); MS: m/e 219 (M⁺, 32), 187 (M⁺-Methanol, 47), 159 (100).

Anal. Ber. für $C_{11}H_{14}NO_4$: C, 60.27; H, 4.14; N, 6.39. Gef.: C, 60.05; H, 4.23; N, 6.40.

b) zu 1.09 g (10 mmole) **1a** in 10 ml absolutem Methanol werden in der Siedehitze 1.42 g (10 mmole) **8** in 10 ml absolutem Methanol langsam zugetropft. Der innerhalb weniger Minuten ausfallende Niederschlag wird nach dem Abkühlen abfiltriert. Man isoliert quantitativ **7**, Schmp. 166°.

3,4-Dihydro-2-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-3-ylessigsäuremethylester (12).

In 5 ml absolutem Chloroform werden 219 mg (1 mmol) **7** mit Platinoxid bis zur Aufnahme der einem Doppelbindungsäquivalent entsprechenden Menge Wasserstoff gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt **12** in quantitativer Ausbeute, Sdp.0.01 150-160°; IR: 3390 (NH), 1780 (CO), 1740 cm^{-1} (CO); NMR: δ = 2.80 und 3.14 (AB-Teil eines ABX-Systems, CH₂, 2 H, JAB = 17 Hz, JAX = 3.23 Hz, JBX = 9.77 Hz), 3.11-3.38 (breit, NH, 1 H), 3.73 (s, OCH₃, 3 H), 4.27 (X-Teil, NCH, 1 H), 6.83-7.06 (m, aromat, 4 H); MS: m/e 221 (M⁺, 31), 161 (25), 148 (26), 120 (100).

Anal. Ber. für $C_{11}H_{14}NO_4$: C, 59.73; H, 5.01; N, 6.32. Gef.: C, 59.12; H, 4.95; N, 6.05.

(Z)-3-(2-Hydroxyphenylamino)propensäuremethylester (14).

Die Mischung von 1.09 g (10 mmole) **1a** in 10 ml absolutem Methanol mit 0.84 g (10 mmole) **13** in 20 ml absolutem Methanol wird unter Stickstoff 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der nach dem Abkühlen ausgefallene weiße Niederschlag wird filtriert und aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute an **14** beträgt 1.64 g (85%), Schmp. 147-149°; IR (Kaliumbromid): 1650 (CO), 1615 cm^{-1} (C=C); NMR (DMSO-d₆): δ = 3.25-3.50 (breit, OH, 1 H), 3.63 (s, OCH₃, 3 H), 4.80 (d, CH, 1 H, J_{2,3} = 8.4 Hz), 6.73-6.96 (m, aromat, 3 H), 7.21-7.36 (m, aromat, 1 H), 7.66 (dd, NCH, 1 H, J_{3,2} = 8.4 Hz, J_{3,NH} = 13.5 Hz), 10.10 (d, NH, 1 H, J_{NH,3} = 13.5 Hz); MS: m/e 193 (M⁺, 69), 161 (M⁺-Methanol, 55), 133 (61), 109 (100).

Anal. Ber. für $C_{10}H_{13}NO_3$: C, 62.17; H, 5.74; N, 7.25. Gef.: C, 61.69; H, 5.81; N, 7.17.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von **1** mit 2-Chloracrylnitril (**15**).

Die Lösung von 10 mmolen **1** in 10 ml absolutem Aceton wird mit 0.69 g (5 mmole) Kaliumcarbonat (wasserfrei) unter Stickstoff mit 0.90 g (10 mmole) **15** in 50 ml absolutem Aceton zum Rückfluß erhitzt. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhalten Öl wird mit Benzol/Ethylacetat (6:4) chromatographiert.

3,4-Dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonitril (16a).

Aus 1.09 g **1a** werden nach 9 Stunden 0.95 g (59%) **16a** erhalten, Rf = 0.40, Sdp.0.003 120°, Schmp. 68-69° (aus Methanol); IR (Kaliumbromid): 3400 (NH), 2215 (CN), 1620 cm^{-1} (C-N); NMR: δ = 3.47 (dd, NCH₂, 2 H, J_{3,2} = 3 Hz, J_{3,4} = 3 Hz), 3.73-4.08 (breit, NH, 1 H), 5.00 (t, OCH, 1 H, J_{2,3} = 3 Hz), 6.48-7.00 (m, aromat, 4 H); MS: m/e 160 (M⁺, 91), 120 (100).

Anal. Ber. für $C_{10}H_{12}N_2O$: C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Gef.: C, 67.61; H, 5.13; N, 17.56.

3,4-Dihydro-4-methyl-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonitril (16b).

Aus 1.23 g **1b** werden nach 8 Stunden 1.57 g (76%) **16b** isoliert, Schmp. 92° (aus Ethylacetat) (Lit (1) 91-92°).

3,4-Dihydro-4-tosyl-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonitril (16c).

a) Aus 2.64 g **1c** werden nach 5 Stunden ohne chromatographische Reinigung 2.73 g (87%) **16c** erhalten, Schmp. 153-154° (aus Ethylacetat); IR (Kaliumbromid): 1350, 1160 cm^{-1} (SO₂), NMR (DMSO-d₆): δ = 2.45 (s, CH₃, 3 H), 4.06 und 4.23 (AB-Teil eines ABX-Systems, NCH₂, 2 H, JAB = 14 Hz, JAX = 1.95 Hz, JBX = 7.05 Hz), 4.85 (X-Teil, OCH, 1 H), 6.78-7.15 (m, aromat, 3 H), 7.32 und 7.67 (AB-System, Tosyl-aromat, 4 H, JAB = 8 Hz), 7.65-7.73 (m, H-5, aromat, 1 H); MS: m/e 314 (M⁺, 29), 159 (M⁺-Tosyl, 100), 91 (Tropylium, 50).

Anal. Ber. für $C_{16}H_{14}N_2O_3S$: C, 61.13; H, 4.49; N, 8.91. Gef.: C, 61.23; H, 4.49; N, 8.85.

b) Die Lösung von 160 mg (1 mmol) **16a** in 2 ml absolutem Pyridin wird mit 192 mg (1 mmol) Tosylchlorid 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man nimmt in 5 ml Chloroform auf und wäscht mit 2*N* Salzsäure. Nach dem Abdampfen des organischen Lösungsmittels verbleibt **16c** in quantitativer Ausbeute.

4-Acetyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonitril (16d).

a) Aus 1.51 g **1d** gewinnt man nach 10 Stunden 1.23 g (61%) **16d**, Schmp. 136-137° (aus Ethylacetat) (Lit (10) 135-137°).

b) Die Lösung von 160 mg (1 mmol) **16a** in 2 ml absolutem Pyridin wird mit 102 mg (1 mmol) Acetanhydrid 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt **16d** quantitativ.

4-Acetyl-3,4-dihydro-3-methoxy-2*H*-1,4-benzoxazin (18).

Die Lösung von 0.96 g (5 mmole) **17** (11) in 10 ml absolutem Benzol wird unter Katalyse von *p*-Toluolsulfinsäure mit 2 ml absolutem Methanol 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird **18** quantitativ als Öl erhalten, Sdp.0.005 119°; IR: 1670 cm^{-1} (CO); NMR: δ = 2.33 (s, CH₃, 3 H), 3.31 (s, OCH₃, 3 H), 4.15 und 4.45 (AB-Teil eines ABX-Systems, OCH₂, 2 H, JAB = 11.5 Hz, JAX = 1.91 Hz, JBX = 3.09 Hz), 5.93 (X-Teil, NCH, 1 H), 6.83-7.08 (m, aromat, 3 H), 7.11-7.31 (m, H-5, aromat, 1 H); MS: m/e 207 (M⁺, 30), 165 (M⁺-Keten, 47), 134 (100).

Anal. Ber. für $C_{11}H_{13}NO_3$: C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76. Gef.: C, 63.42; H, 6.45; N, 6.52.

4-Acetyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-carbonitril (19).

Unter Bortrifluorid-Katalyse werden 207 mg (1 mmol) **18** in 3 ml absolutem Ether mit 198 mg (2 mmole) Trimethylsilylcyanid 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Öl wird mit Benzol/Ethylacetat (6:4) chromatographiert. Es werden 194 mg (96%) **19**, Rf = 0.32, erhalten, Schmp. 89° (aus Ethylacetat); IR (Kaliumbromid): 2220 (CN), 1680 cm^{-1} (CO); NMR: δ = 2.31 (s, CH₃, 3 H), 4.13 und 4.54 (AB-Teil eines ABX-Systems, OCH₂, 2 H, JAB = 11 Hz, JAX = 0.91 Hz, JBX = 3.09 Hz), 6.05 (X-Teil, NCH, 1 H), 6.83-7.13 (m, aromat, 3 H), 7.16-7.36 (m, H-5, aromat, 1 H); MS: m/e 202 (M⁺, 30).

(M⁺, 13), 160 (M⁺ - Keten, 100), 120 (14).

Anal. Ber. für C₁₁H₁₀N₂O₂; C, 65.34; H, 4.99; N, 13.85; M⁺, 202.074². Gef.: C, 65.01; H, 4.84; N, 13.93; M⁺, 202.073³ ± 0.001.

Wir danken Herrn Univ.-Doz. Dr. E. Haslinger (Institut für Organische Chemie der Universität Wien) für die Aufnahme des ¹³C-NMR-Spektrums am Bruker WM-250, das im Rahmen des Projekts Nr. 4009 des Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung zur Verfügung steht. Herrn Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien) danken wir für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn Dr. J. Zak (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien) für die Durchführung der Elementaranalysen.

LITERATUR UND FUSSNOTEN

- (1) 10. Mitt.: H. Bartsch und O. Schwarz, *J. Heterocyclic Chem.*, im Druck.
- (2) Teilergebnisse der geplanten Dissertation, Universität Wien.
- (3) G. S. Predvoditeleva und M. N. Shchukina, *Zh. Obshch. Khim.*, **33**, 145 (1963), *Chem. Abstr.*, **59**, 609 a-c (1963); *ibid.*, **33**, 3975 (1963). *Chem. Abstr.*, **60**, 9270g (1964); *Zh. Org. Khim.*, **1**(7), 1328 (1965), *Chem. Abstr.*, **63**, 13246a (1966).
- (4) G. W. H. Potter und A. M. Monro, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 299 (1972).
- (5) H. Bartsch und O. Schwarz, *Arch. Pharm.*, **315**, 538 (1982).
- (6) M. S. Chodnekar, A. F. Crowther, W. Hepworth, R. Howe, B. J. McLoughlin, A. Mitchell, B. S. Rao, R. P. Slatcher, L. H. Smith und M. A. Stevens, *J. Med. Chem.*, **15**, 49 (1972).

(7) Diese Hypothese wurde auch von A. P. Kozikowski, K. Sugiyama und J. P. Springer, *J. Org. Chem.*, **46**, 2426 (1981) - in anderem Zusammenhang aufgestellt.

- (8) M. D. Nair, *Indian J. Chem.*, **7**, 229 (1969).
- (9) Y. Iwanami, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **44**, 1311 (1971).
- (10) H. Bartsch und O. Schwarz, *Arch. Pharm.*, **315**, 545 (1982).
- (11) H. Bartsch, W. Kropp und M. Pailer, *Monatsh. Chem.*, **110**, 267 (1979).
- (12) V. Asher, C. Becu, M. J. O. Anteunis und R. Callens, *Tetrahedron Letters*, **22**, 141 (1981).
- (13) Diplomarbeit O. Schwarz, Universität Wien, 1979.
- (14) P. Melloni, N. Mongelli, F. Lauria, A. Rossi und R. Tommasini -German Offen. 2,658,806 (Cl C07D498/04), 14. Juli 1977; *Chem. Abstr.*, **87**, 152227p (1977) - erhielten durch Reaktion von 3-Phenyl-2H-1,4-benzoxazinen mit Kaliumcyanid/Natriumdisulfat verschiedene 3,4-Dihydro-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin-3-carbonitrile.

English Summary.

Reaction of *o*-aminophenols **1a**, **1b** and **1c** with alkyl dibromopropionates selectively leads to 2-substituted dihydro-1,4-benzoxazines. This high regioselectivity is explained by initial elimination of hydrogen bromide from the dibromopropionate to form a reactive Michael acceptor, which cyclized to the benzoxazines **3a**, **3b** and **3c** after Michael addition to the amines **1**. This mechanism is proven by reaction of the amines **1a-1d** with the Michael acceptor **15** to yield the 2-carbonitriles **16a-16d**. Substitution of the methoxyl group in **18** by cyanide leads to the 3-carbonitrile **19**.