Literatur

** Teilergebnisse der Dissertation *R. Barzen,* Mainz 1981.
1 8. Mitt.: J. Herke und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) *315,* 641 (1982).
2 J. W. Black, W. A. M. Duncan, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, T. Hesselbo, M. E. Parsons und J. H. Wyllie, Agents Actions *3,* 133 (1973).
3 G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, P. D. Miles, M. E. Parsons, H. D. Prain und G. R. White, J. Med. Chem. *20,* 901 (1977).
4 R. W. Brimblecombe, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, J. Int. Med. Res. *3,* 86 (1975).
5 R. Gompper und W. Töpfl, Chem. Ber. *95,* 2871 (1962).
6 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin und H. D. Prain), D.O.S. 2 423 813 (5. 12. 1974); C. A. *82,* 170 943v (1975).
7 O. Wallach und H. Bleibtreu, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *12,* 1061 (1879).
8 D. E. Worrall, J. Am. Chem. Soc. *50,* 1456 (1928).
9 J. Ross, J. Am. Chem. Soc. *55,* 3672 (1933).
10 J. W. Black, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, Nature (London) *236,* 385 (1972).
11 W. Schunack, H. Engler und E. Fritschi, Arzneim. Forsch. *29,* 595 (1979).
12 J. M. Van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. *143,* 299 (1963).
13 J. Herke und W. Schunack, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. *14,* 203 (1979).
14 R. Gompper und W. Töpfl, Chem. Ber. *95,* 2861 (1962).
15 K. Wegner, E. Fritschi und W. Schunack, Arch. Pharm (Weinheim) *311,* 98 (1978).

[Ph 483]

Arch. Pharm. (Weinheim) *315,* 684–691 (1982)

Studien zur Chemie der 1,4-Oxazine, 7. Mitt.[1)]

Synthese von 1,4-Oxazinen aus 3-Oxa-1,5-dioxo-Verbindungen[2)]

Herbert Bartsch

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Straße 10, A-1090 Wien
Eingegangen am 2. September 1981

Die Reaktion von **3** mit NH_3/Ethanol liefert bei 20° **4**, das durch verschiedene Methoden zu **5** cyclisiert werden kann. **5** wird auch auf direktem Weg aus **3** bei 80° erhalten. Versuche, durch partielle Reduktion von **4** zu **6** zu gelangen, liefern **7.** Erhitzen von **5** mit Acetanhydrid/Pyridin führt zu **12,** das zu **13** reduziert wird. **17** reagiert mit NH_3/Ethanol zu **18,** während unter reduktiven Bedingungen **19** entsteht.

1,4-Oxazines, VII: Synthesis of 1,4-Oxazines from 3-Oxa-1,5-dioxo Compounds

Reaction of **3** with NH_3/ethanol at 20°C yields **4** which can be cyclisied to **5** by various methods. Compound **5** is formed directly from **3** at 80°C. Partial reduction of **4** yields **7** rather than **6.** Treatment

0365-6233/82/0808–0684 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1982

of **5** with acetic anhydride/pyridine at 100°C leads to **12** which can be reduced to **13.** Compound **17** reacts with NH_3/ethanol to yield **18,** whereas **19** is formed under reductive conditions.

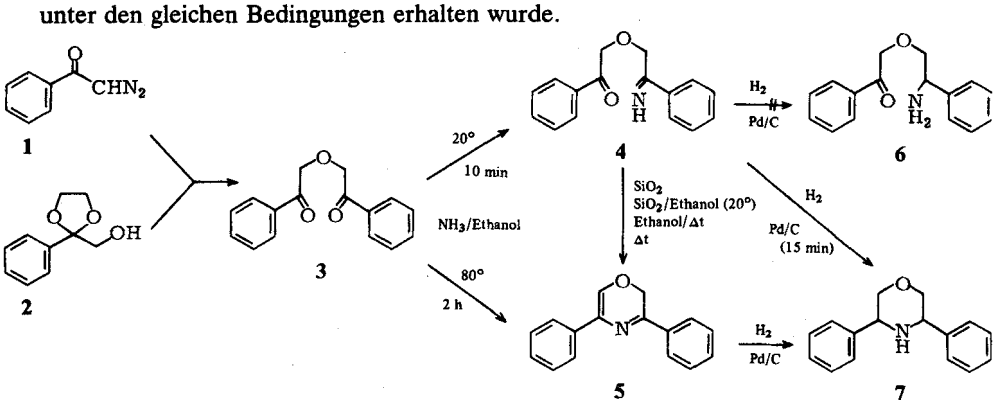
Die von *Correia*[3] beschriebene Reaktion von Diphenacylanilin zu 2,4,6-Triphenyl-1,4-oxazin ist als prinzipielle Synthesemethode für 1,4-Oxazine nicht geeignet. Dieser Ringschluß läßt sich auf andere 3-Aza-1,5-dioxo-Verbindungen mit Substitutionsmustern, die von Diphenacylanilin abweichen, auch bei Variation der Cyclisierungsmittel nicht anwenden[4].

Die Frage, ob durch Cyclisierung von 3-Oxa-1,5-dioxo-Verbindungen – also durch einen Ringschluß über die Stickstoffunktion – eine gangbare Alternative für die Synthese von 1,4-Oxazinen gegeben ist, sollte in der vorliegenden Arbeit geklärt werden.

Die Darstellung des Diphenacylethers **(3)** erfolgte nach der von *Mayfield* und *Yates*[5] beschriebenen Methode aus **1** und **2.** Durch geringfügige Abwandlung der Reaktionsbedingungen und eine geänderte Aufarbeitung konnte die Ausbeute an **3** verbessert werden. In gleicher Weise wurde aus **1** und **16**[6] der Acetonylphenacylether **(17),** dessen Herstellung auch auf anderem Weg möglich ist[7], erhalten.

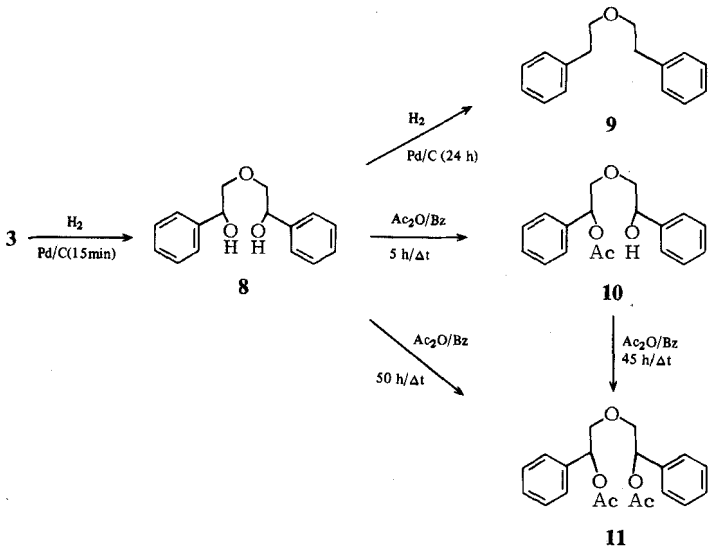
3 wurde bei 20° in 10proz. ammoniakal. Ethanol gelöst. Der nach kurzer Zeit aus der klaren Lösung ausfallende Niederschlag konnte als Monoimin **4** charakterisiert werden. Bei dünnschichtchromatographischen Untersuchungen von **4** an Kieselgel fiel auf, daß unabhängig vom verwendeten Fließmittel quantitativ ein gelber Fleck entstand. Die nach präp. DC isolierte gelbe Substanz stellte ein Dehydratisierungsprodukt von **4** dar. Mit Hilfe der spektroskopischen Daten und der Elementaranalyse konnte ihm eindeutig die Struktur des Oxazins **5** zugeordnet werden. Die Überführung von **4** in **5** war nicht nur an Kieselgel möglich, sondern gelang auch durch trockenes Erhitzen von **4** oder Erwärmen der ethanol. Lösung. Als geeignete Darstellungsmethode für **5** erwies sich jedoch die direkte Umsetzung von **3** mit NH_3/Ethanol im Autoklaven bei 80°.

Versuche, durch selektive Reduktion der Iminogruppe in **4** das Aminoketon **6** und daraus durch anschließende Cyclisierung das entsprechende Dihydrooxazin darzustellen, führten trotz des Einsatzes verschiedener Hydrierkatalysatoren jeweils zu **7,** das auch aus **5** unter den gleichen Bedingungen erhalten wurde.



Durch vergleichende Untersuchungen an **3** konnte gezeigt werden, daß praktisch kein Unterschied in der Reaktivität von Carbonyl- und Iminofunktion gegenüber molekularem Wasserstoff gegeben ist; die Reduktion von **3** zu **8** erfolgte mit der gleichen Geschwin-

digkeit wie die Morpholinbildung aus **4**. **8**, das ein völlig unspezifisches Massenspektrum lieferte, konnte chemisch einerseits durch Überführung in den mehrfach beschriebenen Diphenethylether **(9)** und andererseits durch Darstellung seines Monoacetats **10** und Diacetats **11** bewiesen werden.

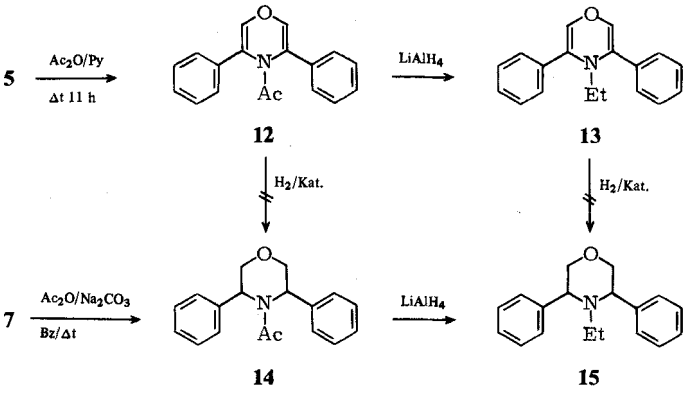


Versuche, die Stabilität von **5** – nach mehrstündiger Aufbewahrung bei 20° zerfließen die gelben Kristalle zu öligen Zersetzungsprodukten – durch Salzbildung mit Triphenylcarbeniumtetrafluorborat zu erhöhen, waren nicht erfolgreich. Jedoch konnte eine Stabilisierung des Ringsystems, wie sie schon bei 1,4-Benzoxazinen beobachtet wurde[8], durch Einführung einer Acetylgruppe am Stickstoff erreicht werden.

Aus **5** wurde durch mehrstündiges Erhitzen in Acetanhydrid/Pyridin unter Doppelbindungsisomerisierung das beständige Dienamid **12** erhalten. Einen chemischen Beweis für **12** durch Umwandlung in **14**, das aus **7** zugänglich ist, zu führen, war nicht möglich, da **12** katalytisch nicht hydriert werden konnte. Aus dem Kalottenmodell ist ersichtlich, daß die beiden Benzolringe durch die N-ständige Acetylgruppe aus der Ebene des Oxazinringes herausgedreht werden und dadurch offensichtlich die Anlagerung des Moleküls an den Katalysator verhindert wird. Aus den gleichen Gründen konnte aus **12** hergestelltes Ethylprodukt **13** nicht zu **15** hydriert werden.

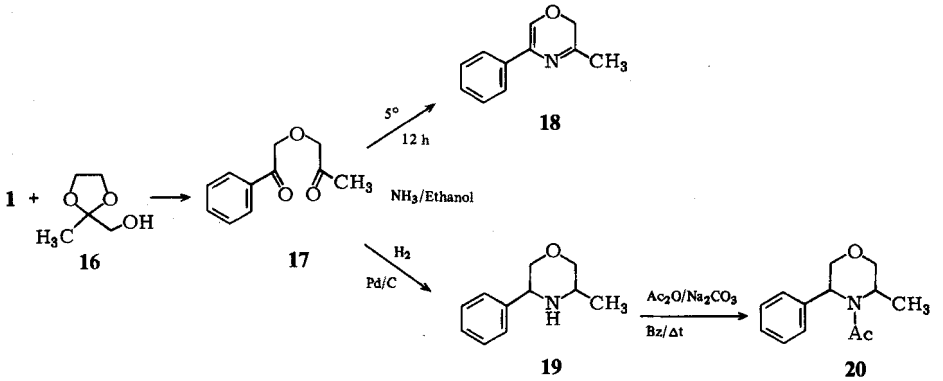
Erwähnenswert erscheint die Tatsache, daß Umsetzungen von **3** (und auch von **17**) mit primären Aminen, die zu N-alkylierten Verbindungen des Typs **13** führen müßten, in jedem Fall erfolglos blieben. Die direkte Ausbildung der Dienaminstruktur bei einem Ringschluß dürfte aus energetischen Gründen nicht möglich sein.

Die Abwandlung der 3-Oxa-1,5-dioxo-Verbindung durch Austausch eines elektronenziehenden Phenylrestes in **3** gegen die elektronenliefernde Methylgruppe ließ einen negativen Einfluß auf die Stabilität des Cyclisierungsprodukts erwarten. Es zeigte sich auch, daß das aus **17** durch Einwirkung von ammoniakal. Ethanol erhaltene Reaktionsprodukt **18** nicht unzersetzt isoliert und nur durch sein ^{1}H-NMR-Spektrum identifiziert



werden konnte. Eine weitere Charakterisierung durch Salzbildung mit Triphenylcarbeniumtetrafluorborat oder Acetylierung am Stickstoff war auf Grund der leichten Zersetzbarkeit von **18** nicht möglich.

Um einen chemischen Beweis für den Ringschluß zu **18** zu führen, wurde **17** unter reduktiven Bedingungen cyclisiert. Das erhaltene Rohprodukt, das hauptsächlich aus **19** bestand, konnte weder destillativ noch chromatographisch gereinigt werden. Die Elementzusammensetzung von **19** wurde nach gaschromatographischer Trennung durch Massenfeinbestimmung ermittelt. Der Versuch, durch Acetylierung des in Mischung vorliegenden Morpholins **19** eine als Reinsubstanz isolierbare Verbindung zu erhalten, führte wiederum zu einem nur gaschromatographisch trennbaren Reaktionsgemisch, welches als Hauptbestandteil **20** enthielt.



Im Gegensatz von 3-Aza-1,5-dicarbonylverbindungen stellen 3-Oxa-1,5-dioxo-Verbindungen offensichtlich geeignete Ausgangssubstanzen zur Synthese von 1,4-Oxazinen dar. Die Schwierigkeiten, mit Hilfe dieser Methode Oxazine mit funktionellen Gruppen am Ring darzustellen, dürften nicht in der Durchführung des Ringschlusses, sondern – wie orientierende Versuche gezeigt hatten – in der Herstellung der entsprechenden Dioxo-Verbindungen bestehen. Aus diesem Grund wird das Studium der Synthese von funktionalisierten 3-Oxa-1,5-dioxo-Verbindungen Aufgabe weiterer Untersuchungen sein.

Herrn Univ.-Doz. Dr. *E. Haslinger* und Herrn Dr. *A. Nikiforov*, Institut für Organische Chemie der Universität Wien, danke ich für die Aufnahme des ^{13}C-NMR-Spektrums bzw. die Durchführung der Massenfeinbestimmung und Herrn Dr. *J. Zak*, Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien, für die Ausführung der Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Präp. DC: Fertigplatten, Kieselgel 60 F_{254} (Fa. Merck, 20 x 20 cm, Schichtdicke 2 mm); *SC:* Kieselgel 60, 70–230 mesh (Fa. Merck). *Schmp.:* Kofler Heizmikroskop (Fa. Reichert), unkorr.; *IR:* Jasco IRA 1; *^{1}H-NMR:* Varian EM-390; *^{13}C-NMR:* Varian XL 100; *MS:* Varian-MAT 111; Massenfeinbestimmung: Varian-MAT 311; *GC:* Varian 3700.

Darstellung der 3-Oxa-1,5-dioxo-Verbindungen

Zu 10 mmol Dioxolan **2**[5] bzw. **16**[6] in 40 ml absol. Benzol und 0,2 ml BF_3-Etherat werden 9,6 mmol **1** in 15 ml absol. Benzol bei 15° zugetropft. Nach dem Abklingen der N_2-Entwicklung wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 50 ml 80proz. Dioxan, welches 0,3 g 4-Toluolsulfonsäure enthält, 6 h zum Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird in 1N-$NaHCO_3$ eingetragen und mit Ether extrahiert. Nach dem Waschen mit H_2O wird über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether i. Vak. entfernt. Durch kontinuierliche Extraktion der Waschflüssigkeit mit Ether wird weiteres Rohprodukt gewonnen.

Diphenacylether **(3)**

Das aus **1** und **2** erhaltene Rohprodukt wird i. Vak. fraktioniert. $Sdp._{0.05}$: 150°; Schmp. 72° (Cyclohexan), (Schmp.[5] 70–71°); Ausb. 960 mg (38 % bez. auf **2**), (Ausb.[5] 27 % bez. auf **2**).

Acetonylphenacylether **(17)**

Das aus **1** und **16** gewonnene Rohprodukt wird durch SC mit dem Fließmittelgemisch Benzol/Ethylacetat (6 + 4) getrennt und die Fraktion mit dem Rf = 0,24 destillativ gereinigt. Ausb. 1,13 g (59 % bez. auf **16**). Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit auf anderem Weg dargestelltem **17**[7] überein.

Umsetzung der 3-Oxa-1,5-dioxo-Verbindungen mit NH_3/Ethanol

2 mmol **3** bzw. **17** werden mit der angegebenen Menge 10proz. ammoniakal. Ethanol zur Reaktion gebracht und die Reaktionslösung aufgearbeitet.

2-[(2-Imino-2-phenyl)ethoxy]-1-phenylethanon **(4)**

Aus 508 mg **3** in 10 ml NH_3/Ethanol während 10 min bei 20°. Weißer Niederschlag, Schmp. ab 90° Zers.; Ausb. 360 mg (77 %). $C_{16}H_{15}NO_2$ (253.3) Ber. C 75.9 H 5.97 N 5.5 Gef. C 75.9 H 6.07 N 5.6 Mol.-Masse 253 (ms). – IR (KBr): 1580 (C=N), 1633 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.45 (s; NH), 3.72, 3.88 (AB-Syst.; J = 11 Hz, CH_2CN), 4.63 (s; CH_2CO), 7.23–7.87 (m; 10 H aromat.). – MS (70 eV): m/e = 253 (7 % M^+), 235 (27 % M^+-H_2O).

3,5-Diphenyl-2H-1,4-oxazin **(5)**

Aus 508 mg **3** in 7 ml NH_3/Ethanol während 2 h bei 80°. Nach dem Einengen der Reaktionslösung auf die Hälfte kristallisieren gelbe Kristalle. Schmp. 83° (Methanol); Ausb. 340 mg (72 %). $C_{16}H_{13}NO$ (235.3). Ber. C 81.7 H 5.57 N 6.0 Gef. C 81.3 H 5.70 N 5.9 Mol.-Masse 235 (ms). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.78 (s; CH_2), 6.93 (s; CH), 7.20–8.07 (m; 10 H aromat.).

3-Methyl-5-phenyl-2H-1,4-oxazin **(18)**

Aus 384 mg **17** in 40 ml NH_3/Ethanol während 12 h bei 5°. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. $C_{11}H_{11}NO$ (173.2). – ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 2.15 (s; CH_3), 4.28 (s; CH_2-C-Me), 6.83 (s; CH=C-Ar), 7.13–7.67 (m; 5H aromat.)

Katalytische Hydrierung

1 mmol Substanz wird in 10 ml Ethanol gelöst und nach Zusatz von 10proz. Pd/C hydriert. Nach Aufnahme der entsprechenden H_2-Menge wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Die Ausbeute ist quantitativ.

3,5-Diphenylmorpholin **(7)**

Aus 253 mg **4** bzw. 235 mg **5** innerhalb 15 min nach Aufnahme von 2 mmol H_2. Schmp. 105° (Methanol). $C_{16}H_{17}NO$ (239.3) Ber. C 80.3 H 7.16 N 5.9 Gef. C 80.3 H 7.23 N 5.8 Mol.-Masse 239 (ms). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.03 (s; NH), 3.33, 3.81, 4.07 (ABM-Syst.; $J_{AB}=J_{AM}=J_{BM}=11$ Hz, $2CH_2$-CH), 7.20–7.57 (m; 10 H aromat.).

2,2'-Oxybis(1-phenylethanol) **(8)**

Aus 254 mg **3** innerhalb 15 min nach Aufnahme von 2 mmol H_2. Schmp. 113° (Ethanol). $C_{16}H_{18}O_3$ (258.3) Ber. C 74.4 H 7.02 Gef. C 74.6 H 7.04. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.5–3.2 (2 OH), 3.47–3.90 (m; 2 CH_2), 4.77–5.17 (m; 2 CH), 7.23–7.53 (m; 10 H aromat.).

Diphenethylether **(9)**

Aus 254 mg **3** nach 24 h und Aufnahme von 4 mmol H_2. Die Daten decken sich mit denen der mehrfach beschriebenen Verbindung.

3-Methyl-5-phenylmorpholin **(19)**

192 mg (1 mmol) **17** in 4 ml Ethanol werden mit 16 ml 10proz. ammoniakal. Ethanol versetzt und nach Zugabe von 10proz. Pd/C bis zum Stillstand der H_2-Aufnahme hydriert. Das von Katalysator und Lösungsmittel befreite Rohprodukt wird unter folgenden Trennbedingungen der GC unterworfen: Glassäule, 1.5 m; 3 % OV 17 auf Chromosorb W/HP 120/140 mesh; 28 ml N_2/min. Von der Substanz mit der Retentionszeit (R_t) = 300 sec wurde die Elementzusammensetzung durch Massenfeinbestimmung ermittelt. $C_{11}H_{15}NO$ Mol.-Masse Ber. 177.115^{37}, Gef. $177.115^4 \pm 0.0005$. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.03 (d; J = 6 Hz, CH_3), 2.2 (NH), 3.00–4.07 (m; 2 CH-CH_2), 7.13–7.47 (m; 5 H aromat.).

Umsetzungen mit Acetanhydrid

1 mmol der entsprechenden Substanz in 10 ml absol. Benzol (a–c) bzw. 5 ml absol. Pyridin (d) wird a) mit 200 mg Acetanhydrid, b) 400 mg Acetanhydrid, c) 200 mg Acetanhydrid und 200 mg Na_2CO_3 und d) 150 mg Acetanhydrid versetzt und zum Rückfluß (a–c) bzw. auf 100° (d) erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird mit 1N-$NaHCO_3$ und H_2O gewaschen (a–c) und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert (a–d).

2-(2-Hydroxy-2-phenylethoxy)-1-phenylethyl acetat **(10)**

Nach a) aus 258 mg **8** durch 5stdg. Erhitzen. Die Reinigung des Öls erfolgt durch Destillation bei $170°_{0.003}$; Ausb. 280 mg (93 %). $C_{18}H_{20}O_4$ (300.4) Ber. C 72.0 H 6.72 Gef. C 72.0 H 6.74. – IR (KBr):

1740 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.10 (s; CH_3), 2.4–3.0 (OH), 3.58–3.87 (m; 2 CH_2), 4.70–4.97 (m; Ar-CH-O), 5.87–6.10 (m; Ar-CH-OCO), 7.28 (s; 10 H aromat.). – MS (70 eV): m/e = 240 (3 % M^+-CH_3COOH).

2,2'-Oxybis(1-phenylethyl acetat) **(11)**

Aus 300 mg **10** nach a) durch 45stdg. Erhitzen bzw. aus 258 mg **8** nach b) durch 50stdg. Erhitzen. Der Rückstand wird destillativ bei 160°$_{0.002}$ gereinigt. Schmp. 66–68°; Ausb. 310 mg (90 %). $C_{20}H_{22}O_5$ (342.4) Ber. C 70.2 H 6.48 Gef. C 70.5 H 6.66. – IR (KBr): 1735 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.03 (s; 2 CH_3), 3.43–4.03 (m; 2 CH_2), 5.80–6.07 (m; 2CH), 7.23 (s; 10 H aromat.). – MS (70 eV): m/e = 222 (6 % M^+-2 CH_3COOH).

4-Acetyl-3,5-diphenylmorpholin **(14)**

Nach c) aus 239 mg **7** durch 15 stdg. Erhitzen. Der Rückstand wird der präp. DC mit Benzol/Ethylacetat (6+4) unterworfen. Rf = 0.17; Schmp. 130–131° (Ethanol); Ausb. 150 mg (53 %). $C_{18}H_{19}NO_2$ (281.4) Ber. C 76.8 H 6.81 N 5.0 Gef. C 77.0 H 6.86 N 4.9 Mol.-Masse 281 (ms). – IR (KBr): 1640 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.20 (s; CH_3), 3.97 und 4.57 (AB-Teil des ABM-Syst.; J_{AB} = 12 Hz, J_{AM} = 2 Hz, J_{BM} = 4 Hz, 2 CH_2), 5.30–5.53 (m, M-Teil des ABM-Syst.; 2 CH), 6.90–7.37 (m; 10 H aromat.).

4-Acetyl-3-methyl-5-phenylmorpholin **(20)**

180 mg des bei **19** erhaltenen Rohprodukts werden nach c) 15 h rückfließend erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter den bei **19** beschriebenen Trennbedingungen der GC unterworfen. R_t = 564 sec. $C_{13}H_{17}NO_2$ (219.3) Mol.-Masse 219 (ms). – ^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ(ppm) = 0.95 (d; J=7 Hz, CH_3), 2.20 (s; CH_3CO), 3.60–3.90 (m; 2 CH_2), 3.97–4.17 (m; CH-C), 5.43–5.57 (m; CH-Ar), 7.20–7.47 (m; 5H aromat.).

4-Acetyl-3,5-diphenyl-4H-1,4-oxazin **(12)**

Aus 235 mg **5** nach d) durch 11 stdg. Erhitzen. Das Rohprodukt wird mit Benzol/Ethylacetat (9+1) der präp. DC unterzogen. Rf = 0.47; Schmp. 125–126° (Methanol); Ausb. 170 mg (61 %). $C_{18}H_{15}NO_2$ (277.3) Ber C 78.0 H 5.45 N 5.1 Gef. C 77.9 H 5.56 N 5.1 Mol.-Masse 277 (ms). – IR (KBr): 1745 cm^{-1} (CO). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 2.27 (s; CH_3), 6.54 (d; J=3 Hz, CH), 7.17–7.60 (m; 10 H aromat. und CH). – ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 21.06 (CH_3), 101.75 (C olefin.), 123.90–135.48 (10 C aromat. und 3 C olefin.), 169.42 (CON). – MS (80eV): m/e = 277 (15 % M^+), 235 (100 % M^+-Keten).

Reduktion mit $LiAlH_4$

100 mg **12** bzw. **14** in 10 ml absol. Ether werden zu einer Suspension von 40 mg $LiAlH_4$ in 5 ml absol. Ether getropft und 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzen des $LiAlH_4$-Überschusses mit H_2O wird vom Niederschlag abgesaugt und das Lösungsmittel abdestilliert.

4-Ethyl-3,5-diphenyl-4H-1,4-oxazin **(13)**

Aus **12** als Öl. Ausb. 60 mg (63 %). $C_{18}H_{17}NO$ (263.3) Mol.-Masse 263 (ms). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.20 (t; J=7 Hz, CH_3), 3.48 (q; J=7 Hz, CH_2), 6.14 (d; J=3 Hz, CH), 7.03–7.87 (m; 10 H aromat. und CH). – MS (70eV): m/e = 263 (1 % M^+), 249 (10 % M^+-CH_2), 235 (71 % M^+-C_2H_4).

4-Ethyl-3,5-diphenylmorpholin **(15)**

Aus **14**. Schmp. 52–55° (70proz. Ethanol); Ausb. 70 mg (74 %). $C_{18}H_{21}NO$ (267.4) Ber. C 80.9 H 7.92 N 5.2 Gef. C 80.7 H 7.89 N 5.2 Mol.-Masse 267 (ms). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 0.63 (t; J=7 Hz, CH_3), 2.42 (q; J=7 Hz, CH_2), 3.37–4.00 (m; 2 CH-CH_2), 7.17–7.63 (10 H aromat.).

Literatur

1 6. Mitt.: H. Bartsch und O. Schwarz, Arch. Pharm. (Weinheim) *315*, 545 (1982).
2 Vorgetragen bei der Wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft, Graz (Österreich), Mai 1981.
3 J. Correia, J. Org. Chem. *38*, 3433 (1973).
4 H. Bartsch und G. Haubold, Monatsh. Chem., im Druck.
5 R.J. Mayfield und P. Yates, Org. Prep. Proced. Int. *3*, 201 (1971).
6 L.P. Dmitrieva, N.P. Vasil'ev und A.S. Atavin, Khim. Atsetilena *1968*, 244; C.A. *71*, 61263a (1969).
7 K. Skinnemoen und K. Undheim, Acta Chem. Scand. Ser. B *34*, 295 (1980).
8 H. Bartsch. W. Kropp und M. Pailer, Monatsh. Chem. *110*, 257 (1979); ibid. *110*, 267 (1979).

[Ph 484]

Arch. Pharm. (Weinheim) *315*, 691–697 (1982)

Weitere Erkenntnisse über die Abbauprodukte der Valepotriate aus Kentranthus ruber (L.) DC***)

Georg Schneider* und Michael Willems**

Pharmakognostisches Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Georg-Voigt-Straße 16, 6 Frankfurt am Main 11
Eingegangen am 2. September 1981

Baldrinal **(2)**, Desacylbaldrinal **(4)** und Valtroxal **(3)** sind chloroformlösliche Abbauprodukte des Valtrats **(1)**. Die schwer wasserlöslichen Verbindungen sind in alkalischem und stark saurem Milieu instabil.

Die akute Toxizität (Maus, i.p.) der Abbauprodukte ist geringer als die von **1**. Die Spontanmotilität (Maus, i.p.) wird gehemmt. Die sedierende Wirkung von **3** ist stärker und anhaltender als die von **2** und **4**. Der durch Acetylcholin oder Histamin induzierte Spasmus beim isolierten Meerschweinchendarm und der Blutdruck (Ratte) werden nicht beeinflußt.

Decomposition Products of the Valepotriates from Kentranthus Ruber (L.) DC

Baldrinal **(2)**, deacylbaldrinal **(4)** and valtroxal **(3)** are decomposition products of valtrate **(1)**. They are soluble in chloroform, difficult to dissolve in water and instable in alkaline and strongly acidic systems.

***) Herrn Prof. Dr. *H. Oelschläger* mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

0365-6233/82/0808-0691 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1982