

MANUEL LORA-TAMAYO, RAMÓN MADROÑERO,  
GUILLERMO GARCIA MUÑOZ und HORST LEIPPRAND<sup>1)</sup>

Die Anwendung der Nitriliumsalze  
bei der Synthese heterocyclischer Verbindungen, VI<sup>2)</sup>

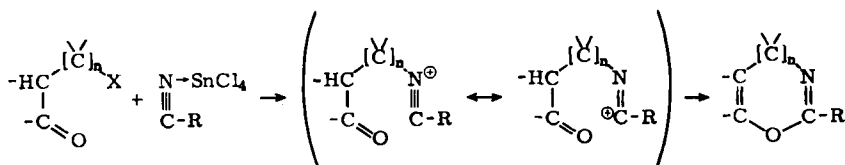
**Derivate des 4.4.6-Trimethyl-4H-1.3-oxazins**

Aus dem Instituto de Química „Alonso Barba“ (C. S. I. C.), Madrid (Spanien)

(Eingegangen am 29. Februar 1964)

2-Chlor-2-methyl-pentanon-(4) reagiert mit Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen über die entsprechenden Nitriliumsalze in Gesamtausbeuten von etwa 70% zu 2-substituierten 4.4.6-Trimethyl-4H-1.3-oxazinen (III) neben 2-Acylamino-2-methyl-pentanonen-(4) (IV). Mit drei anderen  $\beta$ -Chlor-ketonen erhält man die entsprechenden  $\beta$ -Acylamino-ketone in 40–70% d. Th.

Die Reaktion zwischen Desylchlorid und verschiedenen Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen zu Derivaten des 4.5-Diphenyl-oxazols<sup>2)</sup> haben wir als Angriff der zunächst gebildeten Nitriliumsalzanordnung auf die Carbonylgruppe gedeutet. Diese Oxazolsynthese ist ein Spezialfall ( $n = 0$ ) einer allgemein formulierbaren Reaktion (s. Schema), deren weiteres Studium wir in dieser Arbeit durch die Verwendung von  $\beta$ -Chlor-ketonen ( $n = 1$ ) beginnen.



Mit den genannten Halogenkomponenten erhofften wir Derivate des 4H-1.3-Oxazins zu erhalten, die deshalb besonders interessant erscheinen, weil sie in der Literatur so gut wie unbekannt sind<sup>3)</sup>.

Zunächst ließen wir den Acetonitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplex auf 2-Chlor-2-methyl-pentanon-(4) (I,  $R' = R'' = R''' = \text{CH}_3$ ) einwirken, das durch Sättigen von Mesityloxyd mit Chlorwasserstoff bei etwa  $-5^\circ$  leicht erhältlich ist und bei dieser Temperatur auch gehandhabt werden muß, da es sich bei höherer zersetzt. Dabei konnten wir ein basisches und ein neutrales Produkt isolieren. Die physikalischen Konstanten und die Analysendaten der Base und ihres Pikrates stimmen mit den von S. GABRIEL<sup>4)</sup> gemachten Angaben über das 2.4.4.6-Tetramethyl-4H-1.3-oxazin III überein. Die zweite Verbindung konnte an der positiven Jodoformreaktion, am

<sup>1)</sup> Teil der Dissertat. H. LEIPPRAND, Univ. Madrid 1963.

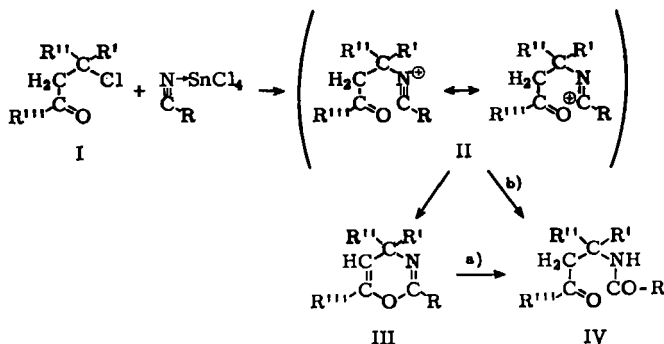
<sup>2)</sup> V. Mitteil.: M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und H. LEIPPRAND, Chem. Ber. 97, 2230 [1964], vorstehend.

<sup>3)</sup> R. L. MCKEE, „Oxazines and related compounds“ in „The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Five and Six-membered compounds with Nitrogen and Oxygen“, Kap. XIV, S. 341, Richard H. Wiley, Ed. Interscience Publisher, New York 1962.

<sup>4)</sup> Liebigs Ann. Chem. 409, 305 [1915].

2,4-Dinitro-phenylhydrazon und dem IR-Spektrum als das ebenfalls von GABRIEL beschriebene 2-Acetamino-2-methyl-pentanon-(4) IV identifiziert werden<sup>4)</sup>.

Die Bildung dieser beiden Produkte nebeneinander kann zweifach gedeutet werden: a) Das durch Ringschluß aus dem Nitriliumsalz II gebildete 4*H*-1,3-Oxazin III wird unter den zur Isolierung angewandten Bedingungen teilweise zum  $\beta$ -Acylamino-keton IV hydrolysiert. b) Das zunächst gebildete Nitriliumsalz wird nur teilweise zum 4*H*-1,3-Oxazin cyclisiert, der Rest reagiert direkt zu IV:



Für die erste Hypothese spricht die Tatsache, daß die 4*H*-1,3-Oxazinderivate in verdünnten Säuren, ja sogar schon durch Luftfeuchtigkeit in die entsprechenden  $\beta$ -Acylamino-ketone übergehen<sup>5)</sup>. Die zweite Möglichkeit gründen wir auf unsere Erfahrung, in einigen Fällen das  $\beta$ -Acylamino-keton als einziges Produkt isoliert zu haben, sowie auf erfolglose Versuche, es nachträglich in das entsprechende 4*H*-1,3-Oxazin überzuführen. Eine endgültige Entscheidung ist schwierig, denn es ist denkbar, daß beide Reaktionen nebeneinander ablaufen.

Auf das günstige Ergebnis mit Acetonitril hin untersuchten wir eine größere Anzahl von Nitrilen unter gleichen Reaktionsbedingungen, um den Einfluß der Substituenten auf die Ausbeuten an 4*H*-1,3-Oxazinen und  $\beta$ -Acylamino-ketonen zu studieren. Tab. 1 (S. 2236) faßt die Resultate zusammen. Zunächst fällt auf, daß, von wenigen Ausnahmen abgesehen, die Gesamtausbeuten (4*H*-1,3-Oxazin +  $\beta$ -Acylamino-keton) vom Substituenten unabhängig zwischen 60 und 80% d. Th. liegen, was auf eine in allen Fällen gleiche Bildungsweise der Nitriliumsalze schließen läßt.

Das jeweilige Ausbeuteverhältnis der beiden Produkte ist uneinheitlich und wahrscheinlich durch verschiedene Faktoren bedingt, doch halten wir die mehr oder weniger große Stabilität der betreffenden 4*H*-1,3-Oxazine für entscheidend. Wir schließen dies

1. aus unserer Erfahrung, daß wir sie nur in den Fällen auch durch nachträglichen Ringschluß aus den entsprechenden  $\beta$ -Acylamino-ketonen erhalten konnten, in denen wir die 4*H*-1,3-Oxazine schon über die Nitriliumsalze dargestellt hatten; in allen übrigen Fällen dagegen versuchten wir vergeblich, die  $\beta$ -Acylamino-ketone unter den von S. GABRIEL angegebenen Bedingungen mit Phosphorpentachlorid in 4*H*-1,3-Oxazine überzuführen,

<sup>5)</sup> M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und H. LEIPPRAND, Chem. Ber. 97, 2244 [1964], nachstehend.

Tab. 1. Umsetzung von 2-Chlor-2-methyl-pentanon-(4) mit verschiedenen Nitrilen in Gegenwart von  $\text{SnCl}_4$  zu 4*H*-1,3-Oxazinen und  $\beta$ -Acylamino-ketonen (III und IV,  $\text{R}' = \text{R}'' = \text{R}''' = \text{CH}_3$ )

Eingesetzte Nitrile	Reakt.-Produkt (Ausb. % d. Th.)	Physikal. Konstanten	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
1. Acetonitril	III, R = Methyl (31) (Pikrat)	Sdp. <sub>720</sub> 142°; $n_D^{20}$ 1.4503 (Lit. a): Sdp. <sub>754</sub> 144°	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$ (139.1)	Ber. 69.01 9.42 10.07 Gef. 69.03 9.61 10.29
	IV, R = Methyl (47)	Schmp. 162–164° (aus Äthanol) (Lit. a): 159°	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (368.3)	Ber. 45.65 4.38 15.21 Gef. 45.42 4.63 15.37
2. Propionitril	(2,4-Dinitro-phenylhydrazon)	Sdp. 194° (aus Dioxan/Wasser)	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$ (337.3)	Ber. 49.85 5.68 20.76 Gef. 50.14 5.71 20.84
	III, R = Äthyl (26) (Pikrat)	Sdp. <sub>12</sub> 50°; $n_D^{21}$ 1.4500	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$ (153.2)	Ber. 70.55 9.87 9.14 Gef. 70.78 9.91 9.31
3. n-Butyronitril	IV, R = Äthyl (45) (2,4-Dinitro-phenylhydrazon)	Schmp. 143° (aus Äthanol)	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (382.3)	Ber. 47.12 4.75 14.65 Gef. 46.99 4.57 14.87
	III, R = n-Propyl (40) (Pikrat)	Sdp. <sub>0.2</sub> 85°; $n_D^{23}$ 1.4570	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (171.2)	Ber. 63.14 10.01 8.18 Gef. 61.62 10.01 8.06
		Schmp. 150° (aus Äthanol)	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ (167.3)	Ber. 71.81 10.25 8.38 Gef. 71.62 10.12 8.59
		Schmp. 115° (aus Äthanol)	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (396.4)	Ber. 48.49 5.09 14.14 Gef. 48.51 4.90 14.07

IV, R = n-Propyl (30) (2,4-Dinitro-phenylhydrazon)	Sdp. <sub>0.2</sub> 74°; $n_D^{20}$ 1.4571 Schmp. 163.5° (aus Dioxan/ Äthanol 1:6)	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (185.3)	Ber. 64.83 10.34 7.56 Gef. 64.88 10.31 7.42
4. Isobutyronitril			
III, R = Isopropyl (25) (Pikrat)	Sdp. <sub>28</sub> 60°; $n_D^{20}$ 1.4450 Schmp. 166° (aus Äthanol)	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO (167.3) C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO · C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (396.4)	Ber. 71.81 10.25 8.38 Gef. 71.70 9.91 8.57 Ber. 48.49 5.09 14.14 Gef. 48.25 4.77 14.32
IV, R = Isopropyl (37) (2,4-Dinitro-phenylhydrazon)	Sdp. <sub>0.4</sub> 76° Schmp. 176° (aus Äthanol)	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> (365.4)	Ber. 52.59 6.34 19.17 Gef. 52.20 6.28 19.35
5. Stearinsäurenitril			
IV, R = n-Heptadecyl (80)	Schmp. 86° (aus Methanol)	C <sub>24</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>2</sub> (381.6)	Ber. 75.54 12.42 3.67 Gef. 75.34 12.19 3.70
6. Methoxyacetonitril			
III, R = Methoxymethyl (28)	Sdp. <sub>11</sub> 75°; $n_D^{20}$ 1.4522	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (169.2)	Ber. 63.89 8.95 8.29 Gef. 61.40 9.81 8.58
IV, R = Methoxymethyl (50)	Sdp. <sub>10</sub> 120°; Sdp. <sub>0.6</sub> 83°; $n_D^{20}$ 1.4580	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (187.2)	Ber. 57.73 9.15 7.48 Gef. 58.03 9.27 7.48
(2,4-Dinitro-phenylhydrazon)	Schmp. 124° (aus Äthanol)	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> (367.4)	Ber. 49.05 5.76 19.07 Gef. 48.83 5.90 19.49
7. β-Methoxy-propionitril			
III, R = β-Methoxy-äthyl (22)	Sdp. <sub>10</sub> 79°; $n_D^{20}$ 1.4572	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (183.3)	Ber. 65.54 9.35 7.64 Gef. 65.71 9.51 7.65
IV, R = β-Methoxy-äthyl (55)	Sdp. <sub>2</sub> 113°; Sdp. <sub>0.6</sub> 98°; $n_D^{20}$ 1.4610	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> (201.3)	Ber. 59.68 9.52 6.96 Gef. 59.54 9.34 7.06

Tab. 1 (Fortsetzung)

Eingesetzte Nitrile	Reakt.-Produkt (Ausb. % d. Th.)	Physikal. Konstanten	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
8. Bernsteinsäuredinitril	III, R = $\beta$ -Cyan-äthyl (5) (Pikrat)	Schmp. 179° (Zers.) (aus Äthanol)	$C_{10}H_{14}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (407.4)	Ber. 47.18 4.22 17.32 Gef. 47.38 4.34 17.37
9. Chloracetonitril	IV, R = Chlormethyl (77) (2.4-Dinitro-phenylhydrazon)	Sdp. 1 93° Schmp. 132° (aus Äthanol)	$C_8H_{14}ClNO_2$ (191.7) $C_{14}H_{18}ClN_5O_5$ (371.8)	Ber. 50.12 7.36 7.31 Gef. 50.38 7.37 7.56 Ber. 45.23 4.88 18.84 Gef. 45.29 5.02 18.55
10. $\beta$ -Chlor-propionitril	IV, R = $\beta$ -Chlor-äthyl (63) (2.4-Dinitro-phenylhydrazon)	Sdp. 0,01 81°; Schmp. 44° Schmp. 193° (aus Chloroform/Äthanol)	$C_9H_{16}ClNO_2$ (205.7) $C_{15}H_{20}ClN_5O_5$ (385.8)	Ber. 56.98 8.50 7.38 Gef. 56.79 8.61 7.42 Ber. 46.70 5.23 18.15 Gef. 46.34 5.35 18.55
11. Phenylacetonitril	III, R = Benzyl (45) (Pikrat)	Sdp. 0,5 76°; $n_D^{20}$ 1.5183 Schmp. 155° (aus Äthanol)	$C_{14}H_{17}NO$ (215.3) $C_{14}H_{17}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (444.4)	Ber. 78.10 7.96 6.51 Gef. 77.88 7.99 6.69 Ber. 54.05 4.54 12.61 Gef. 54.07 4.63 12.31
12. Diphenylacetonitril	IV, R = Benzyl (20) (2.4-Dinitro-phenylhydrazon)	Schmp. 83° (aus Cyclohexan oder Petroläther) Schmp. 156–158° (aus Äthanol)	$C_{14}H_{19}NO_2$ (233.3) $C_{20}H_{23}N_5O_5$ (413.4)	Ber. 72.07 8.21 6.00 Gef. 71.86 8.41 5.83 Ber. 58.10 5.60 16.94 Gef. 58.04 5.54 16.60
	IV, R = Diphenylmethyl (6)	Schmp. 169° (aus Äthanol/Wasser)	$C_{20}H_{22}NO_2$ (308.4)	Ber. 77.89 7.19 4.54 Gef. 77.59 7.11 4.61

13. Benzonitril	III, R = Phenyl (57) (Pikrat)	Sdp. <sub>0.5</sub> 79°; $n_D^{20}$ 1.5328	$C_{13}H_{15}NO$ (201.2)	Ber. 77.58 7.50 6.96 Gef. 77.49 7.30 6.75
		Schmp. 153° (aus Äthanol)	$C_{13}H_{15}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (430.4)	Ber. 53.04 4.22 13.02 Gef. 53.08 4.40 12.86
	IV, R = Phenyl (15)	Sdp. <sub>0.5</sub> 98°; Schmp. 102° (aus Wasser)	$C_{13}H_{17}NO_2$ (219.3)	Ber. 71.21 7.81 6.39 Gef. 71.05 7.74 6.19
	(2.4-Dinitro-phenylhydrazon)	Schmp. 206° (aus Methyl-äthylketon)	$C_{19}H_{21}N_5O_5$ (385.4)	Ber. 59.21 5.49 18.17 Gef. 59.12 5.31 18.14
14. <i>p</i> -Tolunitril	III, R = <i>p</i> -Tolyl (50) (Pikrat)	Sdp. <sub>0.4</sub> 86°; $n_D^{20}$ 1.5360	$C_{14}H_{17}NO$ (215.3)	Ber. 78.10 7.56 6.51 Gef. 77.97 8.12 7.00
		Schmp. 169.5° (aus Äthanol)	$C_{14}H_{17}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (444.4)	Ber. 54.05 4.54 12.61 Gef. 53.96 4.49 12.47
	IV, R = <i>p</i> -Tolyl (15)	Schmp. 27.5° (aus Wasser/ Essigsäure 24 : 1)		
	(2.4-Dinitro-phenylhydrazon)	Schmp. 142° (aus Essigsäure/ Wasser)	$C_{20}H_{23}N_5O_5$ (413.4)	Ber. 58.11 5.61 16.94 Gef. 57.93 5.57 16.59
15. <i>p</i> -Methoxy-benzonitril	III, R = <i>p</i> -Methoxy-phenyl (60) (Pikrat)	Sdp. <sub>0.3</sub> 96°; $n_D^{20}$ 1.5471	$C_{14}H_{17}NO_2$ (231.3)	Ber. 72.70 7.41 6.06 Gef. 72.44 7.45 6.15
		Schmp. 176° (aus Äthanol)	$C_{14}H_{17}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (460.4)	Ber. 52.18 4.38 12.17 Gef. 51.97 4.97 11.83
16. <i>p</i> -Chlor-benzonitril	IV, R = <i>p</i> -Chlor-phenyl <sup>b)</sup> (61)	Schmp. 107° (aus Äthanol/ Petroläther)	$C_{13}H_{16}ClNO_2$ (253.7)	Ber. 61.55 6.36 5.52 Gef. 61.28 6.51 5.59
17. <i>o</i> -Nitro-benzonitril	III, R = <i>o</i> -Nitro-phenyl (5)	Sdp. <sub>0.5</sub> 126°		
	(Pikrat)	Schmp. 169.5° (aus Äthanol)	$C_{13}H_{15}N_2O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (476.4)	Ber. 47.90 3.81 14.70 Gef. 48.06 3.73 14.53

a) S. GABRIEL, Liebigs Ann. Chem. 409, 305 [1915].

b) *p*-Chlor-benzamid wurde in geringer Menge als Nebenprodukt isoliert.

Tab. 2. Umsetzung von 1-Chlor-1-phenyl-butanon-(3), 1-Chlor-1-phenyl-pentanon-(3) und  $\beta$ -Chlor- $\beta$ -phenyl-propionphenon mit verschiedenen Nitrilen in Gegenwart von  $\text{SnCl}_4$ 

Eingesetzte Nitrile	Reakt.-Produkt (Ausb. % d. Th.)	Physikal. Konstanten	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C	H	N
n-Butyronitril	a) <i>Versuche mit 1-Chlor-1-phenyl-butanon-(3)</i> (I, R' = H, R'' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R''' = CH <sub>3</sub> ) IV, R = n-Propyl (35)	Sdp. <sub>2</sub> 192°; Schmp. 89° (aus Petroläther/Essigester)	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> (232.3)	Ber. 72.38	7.81	6.03
n-Butyronitril	b) <i>Versuche mit 1-Chlor-1-phenyl-pentanon-(3)</i> (I, R' = H, R'' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R''' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) IV, R = n-Propyl (43) (2.4-Dinitro-phenylhydrazon)	Sdp. <sub>0.7</sub> 161°; Schmp. 54–56° Schmp. 174° (aus Äthanol)	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> (247.3) C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> (427.5)	Ber. 72.85	8.15	5.66
Benzonitril	IV, R = Phenyl (54)	Sdp. <sub>0.5</sub> 204°; Schmp. 128° (aus Aceton/Wasser)	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (281.4)	Ber. 59.00	5.89	16.38
Acetonitril	c) <i>Versuche mit <math>\beta</math>-Chlor-<math>\beta</math>-phenyl-propionphenon</i> (I, R' = H, R'' = R''' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) IV, R = Methyl (71) (2.4-Dinitro-phenylhydrazon)	Schmp. 253° (aus Essigester)	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> (447.5)	Ber. 61.74	4.73	15.65
n-Butyronitril	IV, R = n-Propyl (90) (2.4-Dinitro-phenylhydrazon)	Sdp. <sub>0.4</sub> 162°; Schmp. 114° Schmp. 248° (aus Essigester)	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> (295.4) C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> (475.5)	Ber. 62.01	4.66	15.41
Phenylacetoneitril	IV, R = Benzyl (70)	Schmp. 128° (aus Methanol/Äther)	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> (343.4)	Ber. 77.25	7.17	4.74
Benzonitril	IV, R = Phenyl (62)	Schmp. 156.5° (aus Äthanol) (Lit. a); Schmp. 152–153°	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (329.4)	Ber. 77.38	7.29	4.40
p-Tolunitril	III, R = p-Tolyl (70) (Pikrat)	Schmp. 128° (aus Acetonitril)	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO (325.4)	Ber. 63.15	5.30	14.73
		Schmp. 174° (aus Acetonitril)	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO · C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (554.5)	Ber. 80.44	6.13	4.08
				Ber. 80.55	6.33	4.37
				Ber. 80.20	5.81	4.25
				Ber. 80.48	6.03	4.47
				Ber. 84.89	5.88	4.30
				Ber. 85.08	6.10	4.41
				Ber. 62.81	4.00	10.10
				Gef. 62.54	3.82	10.48

a) A. McKENZIE und F. BARROW, J. chem. Soc. [London] 119, 76 [1921].

2. aus der Tatsache, daß die Ausbeuten an 4*H*-1.3-Oxazinen bei Verwendung aromatischer Nitrile — wahrscheinlich durch Resonanzstabilisierung — im allgemeinen höher liegen.

Dinitrile, von uns ebenfalls in die Reaktion eingesetzt, könnten — je nach dem Verhältnis der Reaktionspartner — sowohl 2-Cyanalkyl-4*H*-1.3-oxazine als auch entsprechende Bis-oxazine ergeben. Bei teilweiser Verharzung war in keinem Fall die Bildung von Bis-4*H*-1.3-oxazinen nachzuweisen; aus Bernsteinsäuredinitril dagegen ließ sich 4.4.6-Trimethyl-2-[ $\beta$ -cyan-äthyl]-4*H*-1.3-oxazin isolieren und durch die Analyse seines Pikrates sowie durch sein IR-Spektrum identifizieren.

Um den Geltungsbereich der Reaktion abzugrenzen und die Reaktivität des Halogens zu studieren, untersuchten wir als weitere  $\beta$ -Chlor-ketone 4-Chlor-butanon-(2) (I,  $R' = R'' = H$ ,  $R''' = CH_3$ ) und  $\beta$ -Chlor- $\beta$ -phenyl-propiophenon (I,  $R' = H$ ,  $R'' = R''' = C_6H_5$ ).

Die erstgenannte Verbindung mit primärem Halogenatom ist bei Raumtemperatur verhältnismäßig beständig, reagiert jedoch nicht mit Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen; wenigstens konnten wir in keinem der untersuchten Fälle eine *N*-Alkylierung des Nitrils, sondern nur eine Zersetzung der Halogenkomponente nachweisen. Die sekundäre, benzyllische Halogenverbindung dagegen führte in guten Ausbeuten zu  $\beta$ -Acylamino- $\beta$ -phenyl-propiophenon und in einem Fall zu dem erwarteten 4*H*-1.3-Oxazin (Tab. 2, S. 2240).

Entsprechend verhalten sich andere  $\beta$ -Chlor-ketone, wie 1-Chlor-1-phenyl-butanon-(3) (I,  $R' = H$ ,  $R'' = C_6H_5$ ,  $R''' = CH_3$ ) und 1-Chlor-1-phenyl-pentanon-(3) (I,  $R' = H$ ,  $R'' = C_6H_5$ ,  $R''' = C_2H_5$ ) (s. Tab. 2). Die hier geringeren Ausbeuten sind nicht auf fehlende Reaktivität des Halogenatoms, sondern eher auf die geringe Beständigkeit dieser Halogenkomponenten zurückzuführen. Man erhält sie durch Sättigen der entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone mit trockenem Chlorwasserstoff und bringt sie sofort als Rohprodukte zur Reaktion. Der einzige Beweis für ihre Entstehung sind die erhaltenen  $\beta$ -Acylamino-ketone.

Die ausschließliche Bildung von  $\beta$ -Acylamino-ketonen in diesen Fällen sowie unsere erfolglosen Versuche, diese unter den von S. GABRIEL beschriebenen Bedingungen mit Phosphorpentachlorid zu den entsprechenden 4*H*-1.3-Oxazinen zu cyclisieren, deuten auf eine sehr geringe Stabilität der letztgenannten Verbindungen. Um möglicherweise zu stabileren 4*H*-1.3-Oxazinen zu gelangen, versuchten wir, einige im Benzolkern substituierte Komponenten mit benzylständigem Halogen darzustellen, doch scheiterten diese Versuche an deren Unbeständigkeit.

Neben einem der Oxazinderivate zeigten vor allem mehrere  $\beta$ -Acylamino-ketone sowie einige ihrer Reduktionsprodukte interessante blutdrucksenkende Eigenschaften<sup>6)</sup>. Im Versuchsteil beschreiben wir ferner charakteristische Fälle für die Reduktion und Hydrolyse von  $\beta$ -Acylamino-ketonen.

Für die vom PATRONATO „JUAN DE LA CIERVA“ FÜR TECHNISCHE FORSCHUNG gewährte großzügige Unterstützung des einen von uns (H. L.) sprechen wir unseren aufrichtigen Dank aus.

<sup>6)</sup> F. GARCIA-VALDECASAS, E. CUENCA, M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und H. LEIPRAND, *Experientia* [Basel], (im Druck).



## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmp. sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von J. PRIETO und J. GÓMEZ unter der Leitung von Dr. J. CALDERÓN ausgeführt. Ihnen gilt unser Dank für ihre wertvolle Mitarbeit.

Sämtliche *Nitrile* sind Handelspräparate oder wurden nach bekannten Methoden hergestellt und nötigenfalls vor ihrer Verwendung destilliert.

Die  $\beta$ -Chlor-ketone wurden durch Anlagerung von trockenem Chlorwasserstoff<sup>7,8)</sup> an die entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone gewonnen, die nach bekannten Vorschriften dargestellt oder im Handel erhältlich waren.

Zur Darstellung der folgenden weniger stabilen  $\beta$ -Chlor-ketone sättigte man die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone unmittelbar vor der weiteren Verwendung unter folgenden Bedingungen mit trockenem Chlorwasserstoff: bei 2-Chlor-2-methyl-pentanon-(4):  $-5^\circ$  ohne Lösungsmittel; bei 1-Chlor-1-phenyl-butanon-(3) und 1-Chlor-1-phenyl-pentanon-(3):  $+15^\circ$  in Schwefelkohlenstoff (1 g/10 ccm).

$\beta$ -Chlor-4-methoxy- $\beta$ -phenyl-propiophenon und  $\beta$ -Chlor- $\beta$ -[4-methoxy-phenyl]-propiophenon waren durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf die entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone unter analogen Bedingungen nicht erhältlich, da sich bei tiefen Temperaturen gefärbte Anlagerungsverbindungen bilden und bei höheren keine Anlagerung stattfindet.

### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4H-1.3-Oxazinen und $\beta$ -Acylamino-ketonen

Unter Ausschluß von Feuchtigkeit und unter Rühren versetzt man eine Lösung oder Suspension eines *Nitrils* in Schwefelkohlenstoff (etwa 0.2 Mol in 100 ccm) mit einer äquimolaren Menge Zinn(IV)-chlorid, wobei man mit Eiswasser von außen kühlt. Zum suspendierten Komplex gibt man unter fortgesetzter Außenkühlung das  $\beta$ -Halogen-keton in raschem Strom zu, rührt 15 Min. bei etwa  $0^\circ$  und erwärmt dann langsam auf etwa  $25^\circ$ . Bei den bei Raumtemperatur stabilen  $\beta$ -Halogen-ketonen entfällt die Kühlung. In einigen Fällen, z. B. bei 2-Chlor-2-methyl-pentanon-(4), beobachtet man bei dieser Temperatur eine deutliche Wärmeentwicklung, die u. U. gelinde Kühlung notwendig macht. Man läßt über Nacht stehen und erwärmt nach Vertreibung des Lösungsmittels 3 Stdn. im Wasserbad, falls man das 4H-1.3-Oxazin erhalten will. Wenn man lediglich das entsprechende  $\beta$ -Acylamino-keton zu isolieren gedenkt oder wenn eine beim Erwärmen einsetzende Dunkelfärbung und Verharzung dies unzweckmäßig erscheinen läßt, verzichtet man darauf.

Die so erhaltene bräunliche Masse löst man in Essigester und hydrolysiert zunächst mit festem Natriumhydrogencarbonat und dann mit dessen gesätt. wäbr. Lösung. Die wäbr. Phase wird nach einigen Stdn. mit Essigester extrahiert, die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und der Rückstand i. Vak. destilliert.

Nebeneinander gebildete 4H-1.3-Oxazine und  $\beta$ -Acylamino-ketone lassen sich im allgemeinen durch Destillation gut voneinander trennen, da ihre Sdpp. genügend weit auseinander liegen.

Die Ergebnisse mit 2-Chlor-2-methyl-pentanon-(4) enthält Tab. 1, die mit  $\beta$ -Chlor- $\beta$ -phenyl-propiophenon, 1-Chlor-1-phenyl-butanon-(3) und 1-Chlor-1-phenyl-pentanon-(3) enthält Tab. 2.

### Versuche zum Ringschluß einiger $\beta$ -Acylamino-ketone

Unter den von S. GABRIEL angegebenen Bedingungen<sup>4)</sup> versuchten wir, jeweils 0.05 Mol einiger  $\beta$ -Acylamino-ketone mittels Phosphorpentachlorids zu den entsprechenden 4H-1.3-Oxazinen zu cyclisieren, wobei wir folgende Ergebnisse erhielten:

<sup>7)</sup> L. CLAISEN und A. CLAPAREDE, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 2464 [1881].

<sup>8)</sup> O. C. DERMER und J. NEWCOMBE, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3417 [1952].

*2-Acetamino-2-methyl-pentanon-(4)* führt zu *2.4.4.6-Tetramethyl-4H-1.3-oxazin*. Ausb. 35% d. Th.

*2-Propionylamino-2-methyl-pentanon-(4)* zu *4.4.6-Trimethyl-2-äthyl-4H-1.3-oxazin*. Ausb. 40% d. Th.

*2-Cinnamoylamino-2-methyl-pentanon-(4)* zu *4.4.6-Trimethyl-2-styryl-4H-1.3-oxazin*. Ausb. 43% d. Th.

*2-Benzamino-2-methyl-pentanon-(4)* zu *4.4.6-Trimethyl-2-phenyl-4H-1.3-oxazin*. Ausb. 45% d. Th.

Mit *2-[4-Chlor-benzamino]-2-methyl-pentanon-(4)*, *2-Butyrylamino-2-phenyl-butanon-(4)*, *1-Butyrylamino-1-phenyl-pentanon-(3)* und  $\beta$ -*Butyrylamino- $\beta$ -phenyl-propiophenon* ließen sich in wiederholten Versuchen nur die Ausgangsprodukte zurückgewinnen.

### Hydrolyse von $\beta$ -Acylamino-ketonen

Etwa 50 mMol  $\beta$ -*Acylamino-ke-ton* wurden in 100 ccm 6*n* HCl, 5-proz. Natronlauge oder Salzsäure/Äthanol (1 : 1) längere Zeit unter Rückfluß erhitzt. Folgende Verbindungen wurden untersucht:

*2-Benzamino-2-methyl-pentanon-(4)*: Nach 8 stdg. Rückflußkochen mit äthanol. Salzsäure lassen sich *Ammoniumchlorid* und *Benzoessäure* nachweisen.

$\beta$ -*Butyrylamino- $\beta$ -phenyl-propiophenon*: Nach 48 stdg. Rückflußkochen mit verd. Salzsäure erhält man das Ausgangsprodukt zurück.

$\beta$ -[*Phenyl-acetamino*]- $\beta$ -*phenyl-propiophenon*: Nach 16 stdg. Rückflußkochen mit verd. Natronlauge erhält man eine polymere Masse. In der wäßr. Phase läßt sich *Phenyllessigsäure* und *Ammoniak* nachweisen.

### Reduktion von $\beta$ -Acylamino-ketonen

Die Reduktion mit *Lithiumaluminiumhydrid* folgte bekannten Vorschriften. Arbeitet man bei Raumtemperatur, so gelingt es in einigen Fällen, nur die Carbonylgruppe zu reduzieren, während durch 5 stdg. Erhitzen der äther. Mischung auch die Amidgruppe reduziert wird. Folgende Fälle wurden studiert:

50 mMol *2-[Methoxy-acetamino]-2-methyl-pentanon-(4)* und 60 mMol  $LiAlH_4$  liefern nach 5 stdg. Erhitzen in 100 ccm absol. Äther (Rückfluß) 5.4 g (68% d. Th.) *2-[2-Methoxy-äthyl-amino]-2-methyl-pentanol-(4)* vom Sdp.<sub>2</sub> 79°.

40 mMol *2-[ $\beta$ -Methoxy-propionylamino]-2-methyl-pentanon-(4)* und 48 mMol  $LiAlH_4$  liefern nach 5 stdg. Erhitzen in 75 ccm Äther (Rückfluß) 4.6 g (61% d. Th.) *2-[3-Methoxy-n-propylamino]-2-methyl-pentanol-(4)* vom Sdp.<sub>4</sub> 98°.

$C_{10}H_{23}NO_2$  (189.3) Ber. C 63.45 H 12.25 N 7.40 Gef. C 63.73 H 11.99 N 7.64

Aus 25 mMol *2-n-Butyrylamino-2-methyl-pentanon-(4)* und 25 mMol  $LiAlH_4$  entstehen bei Raumtemperatur 2.4 g (52% d. Th.) *2-n-Butyrylamino-2-methyl-pentanol-(4)* vom Sdp.<sub>0,6</sub> 114°.

$C_{10}H_{21}NO_2$  (187.3) Ber. C 64.13 H 11.30 N 7.48 Gef. C 64.07 H 11.36 N 7.58

40 mMol *2-Benzamino-2-methyl-pentanon-(4)* und 50 mMol  $LiAlH_4$  ergeben nach 5 stdg. Rückflußkochen 4.0 g (49% d. Th.) *2-Benzylamino-2-methyl-pentanol-(4)* vom Sdp.<sub>0,4</sub> 110°.

$C_{13}H_{21}NO$  (207.3) Ber. C 75.31 H 10.21 N 6.79 Gef. C 75.87 H 9.97 N 6.97