

Synthesen von Heterocyclen, 46. Mitt.:
Über Reaktionen mit Ketensäurechloriden*
(Kurze vorläufige Mitteilung)

Von

E. Ziegler, G. Kleineberg und H. Meindl

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Graz

(Eingegangen am 29. April 1963)

Unlängst berichteten *S. J. Davis* und *J. A. Elvidge*¹ über Umsetzungen von Nitrilen mit Malonylchlorid zu 5-Oxo-pyrano-[3,4-*e*]-1,3-oxazinen. Unabhängig von diesen Autoren hatten wir schon vorher die gleichen Umsetzungen durchgeführt und darüber hinaus die Beobachtung gemacht, daß sich diese Reaktion auch auf Isocyanate und Isothiocyanate übertragen läßt. In allen Fällen wurden die entsprechenden 5-Oxo-2,3-dihydropyrano-[3,4-*e*]-1,3-oxazine erhalten. Weiter haben wir gefunden, daß sich Nitrile und Isocyanate mit monosubstituierten Malonsäurechloriden zu 1,3-Oxazinderivaten umsetzen lassen. Im folgenden soll nun kurz über diese Untersuchungen berichtet werden.

Malonsäurechloride reagieren mit Carbodiimiden in der Weise, daß letztere intramolekulare HCl-Abspaltung aus den Säurechloriden bewirken und die so gebildeten Ketensäurechloride an eine ihrer C=N-Doppelbindungen zu Iminooxazinen addieren². Wir haben gefunden, daß sich Nitrile und Isocyanate bei der Umsetzung mit monosubstituierten Malonsäurechloriden gleichartig verhalten und 6-Chlor-1,3-oxazin-derivate bilden. Der erste Schritt der Reaktion ist in beiden Fällen eine intramolekulare HCl-Abspaltung aus den Säurechloriden, die durch die schwach basischen Reaktionskomponenten gefördert wird. Im zweiten

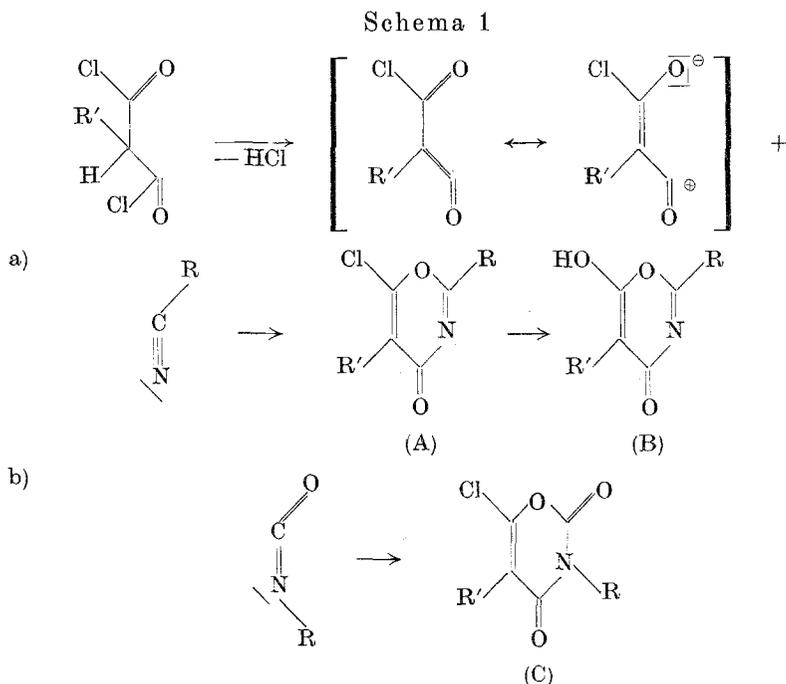
* Die experimentellen Unterlagen der vorliegenden Arbeit wurden zur Sicherstellung der Priorität in der Akademie der Wissenschaften in Wien unter dem Kennwort „1,4-dipolare Addition“ am 7. 6. 1962 hinterlegt.

Siehe auch Dissertation *H. Meindl*, Universität Graz, Jänner 1962.

¹ *S. J. Davis* und *J. A. Elvidge*, *J. chem. Soc. [London]* **1962**, 3553.

² *G. Kleineberg* und *E. Ziegler*, *Mh. Chem.* **94**, 502 (1963).

Schritt findet eine Addition der auf diese Weise gebildeten Ketensäurechloride an die $C\equiv N$ -Dreifachbindung der Nitrile bzw. an die $C=N$ -Doppelbindung der Isocyanate statt.



a) Aromatische Nitrile reagieren mit Benzylmalonylchlorid zu 2-substituierten 6-Chlor-5-benzyl-4-oxo-1,3-oxazinen (A). Die Ausbeuten liegen zwischen 17 und 40% d. Th. Die Umsetzung mit aliphatischen Nitrilen verläuft weniger glatt. Sie gelingt nur dann, wenn die Nitrilgruppe genügend aktiviert ist. Cyanessigester setzt sich zu 13% d. Th. um. Zimtsäurenitril reagiert noch zu 5% d. Th. Acetonitril läßt sich nicht zur Reaktion bringen. Das 6-ständige Cl-Atom in den Oxazinen (A) ist gegen Hydrolyse sehr empfindlich. Die Isolierung von (A) gelingt nicht in allen Fällen. Folgende 6-Chlor-5-benzyl-4-oxo-1,3-oxazinderivate konnten rein erhalten werden (Tab. 1):

Tabelle 1. 6-Chlor-5-benzyl-4-oxo-1,3-oxazine (A; $R' = CH_2 \cdot C_6H_5$)

Nr.	R	Ausb., % d. Th.	Lösungsmittel	Schmp., °C
I	$-C_6H_5$	40	Cyclohexan	124
II	$C_6H_3(CH_3)_2$ (m, p)	33	Cyclohexan	141
III*	$-CH_2-COOC_2H_5$	13	Eisessig/ H_2O (3:1)	210

* In diesem Falle ist die endgültige Konstitution noch nicht sichergestellt.

Die Charakterisierung der weiteren Reaktionsprodukte geschah durch Überführung in die entsprechenden Hydroxyverbindungen (Tab. 2):

Tabelle 2. 6-Hydroxy-5-benzyl-4-oxo-1,3-oxazine
(B; R' = CH₂ · C₆H₅)

Nr.	R	Ausb., % d. Th.	Lösungsmittel	Schmp. °C
IV	—C ₆ H ₄ Cl (p)	29	Äthanol	202
V	—C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	22	Benzol	178
VI	—C ₆ H ₄ CH ₃ (p)	17	Benzol	178
VII	—CH=CH—C ₆ H ₅	5	Xylol	ab 165 Zers.

b) Die Umsetzung von aromatischen Isocyanaten mit monosubstituierten Malonsäurechloriden verläuft im Prinzip wie die bei den Nitrilen (a) und führt zu 3,5-disubstituierten 6-Chlor-2,4-dioxo-2,3-dihydro-1,3-oxazinen (C). Die Reaktionen verlaufen äußerst glatt. Die Ausbeuten liegen zwischen 64 und 97% d. Th. Im Gegensatz zu den Oxazinen (A) ist das Cl-Atom in den Dihydrooxazinen (C) sehr fest gebunden. Es wurden folgende Verbindungen hergestellt:

Tabelle 3. 6-Chlor-2,4-dioxo-2,3-dihydro-1,3-oxazine (C)

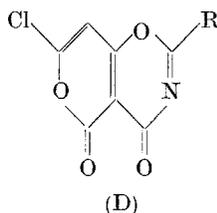
Nr.	R	R'	Ausb., % d. Th.	Lösungsmittel	Schmp., °C
VIII	C ₆ H ₅	Benzyl	97	Äthanol	143
IX	C ₆ H ₄ Cl (p)	Benzyl	88	Äthanol	139
X	C ₁₀ H ₇ (α)	Benzyl	80	Butanol	192
XI	C ₆ H ₄ CF ₃ (m)	Benzyl	89	Äthanol	120
XII	C ₆ H ₁₁	Benzyl	94	Methanol	84
XIII	C ₆ H ₅	Äthyl	98	Wundbenzin	109
XIV	C ₆ H ₅	n-Butyl	64	Wundbenzin	77
XV	C ₆ H ₅	Isopropyl	65	Wundbenzin	110

Man kann, wie zu erwarten, in den IR-Spektren von IX, X, XI und XII die für die beiden Carbonylgruppen der 2,4-Dioxo-oxazine charakteristische Absorption bei 5,60 bis 5,62 μ und bei 5,87 bis 5,91 μ beobachten. Die C=C-Doppelbindung absorbiert bei 6,03 bis 6,08 μ.

Als chemischer Konstitutionsbeweis der Struktur (C) kann der Abbau von VIII über Benzylmalonsäuremonoanilid zu Dihydrozimtsäureanilid gewertet werden.

Zwischen den Umsetzungen von Nitrilen bzw. Isocyanaten mit monosubstituierten Malonsäurechloriden und der von Carbodiimiden mit monosubstituierten Malonsäurechloriden² besteht eine auffallende Analogie. Dagegen verläuft die Reaktion von Nitrilen bzw. Isocyanaten mit Malonylchlorid in völlig anderer Weise zu bicyclischen Produkten. Ebenso reagiert Phenylsenföl.

Nitrile setzen sich mit Malonylchlorid im Molverhältnis 1:2 zu 5-Oxopyrano[3,4-*e*]-1,3-oxazinen um. *S. J. Davis* und *J. A. Elvidge*¹ deuten den Reaktionsablauf in der Weise, daß zunächst aus 2 Molen Malonylchlorid unter HCl-Abspaltung ein α -Pyronsäurechlorid gebildet wird, welches dann mit Nitrilen weiterreagiert. Die Reaktionsprodukte werden von den Autoren ausführlich beschrieben. Ergänzend sollen an dieser Stelle die Umsetzungsprodukte aufgeführt werden, die von uns vorher und unabhängig hergestellt wurden.

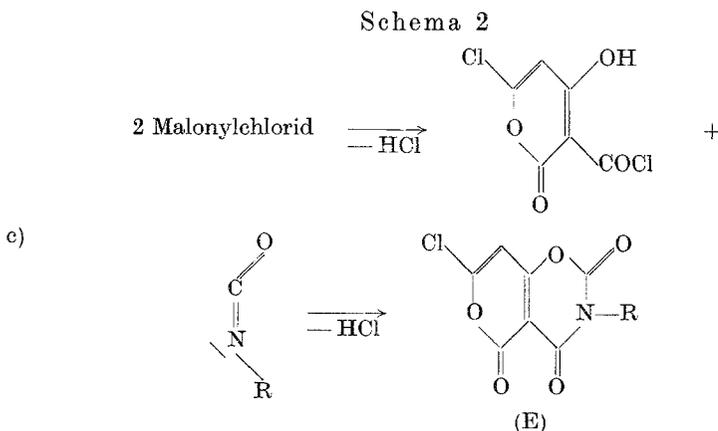
Tabelle 4. 5-Oxo-pyrano[3,4-*e*]-1,3-oxazine (D)

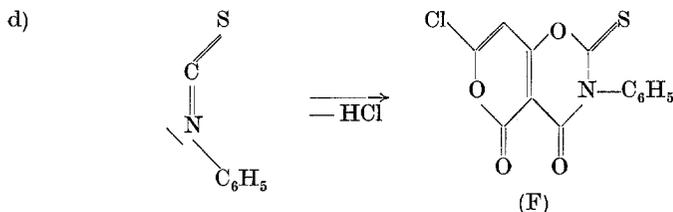
Nr.	R
XVI	C ₆ H ₄ Cl (p)
XVII	C ₆ H ₄ CH ₃ (p)
XVIII	C ₆ H ₄ NO ₂ (p)
XIX	C ₆ H ₅

Wir fanden weiter, daß Isocyanate und Phenylsenföle mit Malonylchlorid analog reagieren. Das Reaktionsprodukt von Cyclohexylisocyanat und Malonylchlorid [(E) XXI] zeigt drei charakteristische Carbonylbanden bei 5,62, 5,88 und 5,55 μ . Ebenso absorbiert das Umsetzungsprodukt von Phenylsenföle mit Malonylchlorid (F) im C=O-Valenzschwingungsbereich bei 5,81 und 5,55 μ . Diese Daten stimmen mit denen, die *Davis* und *Elvidge* für das 7-Chlor-4,5-dioxo-2-phenylpyrano[3,4-*e*]-1,3-oxazin angeben¹ (5,95 und 5,65 μ), gut überein und können daher als Bestätigung für die Konstitution von (E) und (F) angesehen werden.

Die Verbindungen (E) (XXI) und (F) wurden auch aus vorgebildetem α -Pyronsäurechlorid mit Cyclohexylisocyanat bzw. mit Phenylsenföle erhalten.

Den Reaktionsablauf kann man dementsprechend auch in diesen Fällen in folgenden Schritten formulieren (Schema 2):





e) Isoocyanate und Malonylchlorid reagieren im Molverhältnis 1:2 zu 3-substituierten 7-Chlor-2,4,5-trioxo-2,3-dihydropyrano[3,4-*e*]-1,3-oxazinen (E). Es wurden folgende Verbindungen erhalten (Tab. 5):

Tabelle 5. 7-Chlor-2,4,5-trioxo-2,3-dihydropyrano[3,4-*e*]-1,3-oxazine (E)

Nr.	R	Ausb., % d. Th.	Lösungsmittel	Zersetz. ab °C
XX	C ₆ H ₅	48	Toluol	254
XXI	C ₆ H ₁₁	34	Nitrobenzol	255
XXII	C ₆ H ₄ CF ₃ (m)	26	Toluol	225
XXIII	C ₁₀ H ₇ (α)	50	Toluol	177

d) Phenylsenföl setzt sich mit 2 Molen Malonylchlorid zu 7-Chlor-2-thio-4,5-dioxo-2,3-dihydro-3-phenylpyrano[3,4-*e*]-1,3-oxazin (F) in einer Ausb. von 23% d. Th. um. (F) kann aus Toluol umkristallisiert werden und zersetzt sich ab 200°.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG., Basel, zu Dank verpflichtet.

Eine ausführliche Mitteilung wird demnächst erscheinen.