

Synthesen von Heterocyclen, 59. Mitt.:

Über 1,3-Oxazinone¹

Von

E. Ziegler und H. Meindl

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

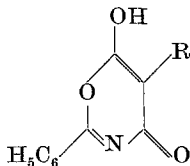
(Eingegangen am 9. Juni 1964)

Aus aromatischen Säureamiden und monosubstituierten Malonsäuren entstehen in Gegenwart verschiedener Kondensationsmittel (POCl_3 , PCl_3 , SOCl_2 oder Acetanhydrid) Derivate des 1,3-Oxazins.

Besonders gut verlaufen solche Reaktionen bei Verwendung monosubstituierter Malonsäurechloride, wobei die Zugabe von Katalysatoren nicht notwendig ist. Malonylchlorid hingegen reagiert mit aromatischen Säureamiden zu bicyclischen Pyrano-[3,4-*e*]-7-hydroxy-(1,3)-oxazinonen, die auf anderem Wege auch von *Davis* und *Elvidge* erhalten worden sind.

In einer Kurzmitteilung² ist über die Umsetzung von Nitrilen mit Malonsäurechloriden zu Derivaten des 1,3-Oxazinons berichtet worden. Diesen Versuchen gingen solche mit Säureamiden voraus, deren Ergebnisse hier mitgeteilt werden sollen.

Setzt man Benzamid mit monosubstituierten Malonsäuren und POCl_3 bei 100° um, so entstehen in relativ geringen Mengen in 5-Stellung substituierte 2-Phenyl-4-oxo-6-hydroxy-1,3-oxazine. Die Verwendung von PCl_3 oder SOCl_2 an Stelle von POCl_3 bringt keine besseren Ergebnisse.



¹ Auszug aus der Dissertation *H. Meindl*, Universität Graz, Jänner 1962.

² *E. Ziegler, G. Kleineberg und H. Meindl, Mh. Chem.* **94**, 544 (1963).

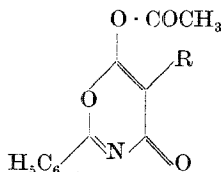
Tabelle 1

Nr.	R	POCl ₃	PCl ₃	
			Ausb.	% d. Th.
I	CH ₃	25	5	
II	C ₂ H ₅	21		
III	C ₃ H ₇	28	6	15
IV	C ₄ H ₉	14		
V	CH(CH ₃) ₂	10	7	1
VI	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	30		
VII	CH ₂ CH=CH ₂	11	2	8
VIII	CH ₂ C ₆ H ₅	27	13	5

Bei diesen Umsetzungen fällt als Nebenprodukt immer etwas Benzotrinitril an. Man könnte daher vermuten, daß dies die Komponente ist, die mit den Malonsäuren zu den 1,3-Oxazinonen reagiert. Versuche mit Benzylmalonsäure und Benzotrinitril in Gegenwart von POCl₃ oder SOCl₂ zeigen jedoch, daß hier die Ausbeuten (etwa je 4% d. Th.) an VIII noch geringer sind.

Im Benzolkern substituierte Säureamide verhalten sich bei dieser Cyclisierungsreaktion völlig analog. So gibt 3,4-Dimethylbenzamid mit Benzylmalonsäure in Gegenwart von SOCl₂ etwa 11% d. Th. an 2-(3',4'-Dimethylphenyl)-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4). Aus 4-Chlorbenzamid, Benzylmalonsäure und POCl₃ entsteht dagegen ein Gemisch von 2-(4'-Chlorphenyl)-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) und 4-Chlorbenzoyl-dihydrozimtsäure-amid, wobei letzteres mengenmäßig den Hauptanteil bildet.

Ein bemerkenswertes Ansteigen der Ausbeute ist zu beobachten, wenn z. B. Benzylmalonsäure und Benzamid kurze Zeit in Acetanhydrid zum Sieden erhitzt werden. Man gewinnt auf diese Art das Acetat XI (44% d. Th.), das sich durch vorsichtige Hydrolyse nahezu quantitativ zu VIII verseifen läßt. Auch das Acetat X kann man auf diesem Wege synthetisieren.

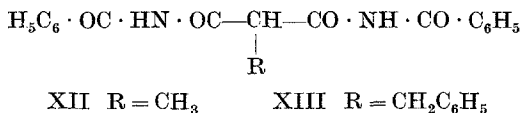


IX: R = CH₃
 X: R = CH₂CH₂CH₂CH₃
 XI: R = CH₂C₆H₅

Weitere Versuche mit Hydrochloriden von Benzimino-alkyl-äthern, die die C=N-Doppelbindung schon präformiert enthalten, und Malonsäuren in Gegenwart von PCl₃ brachten keine günstigeren Ergebnisse. Im Falle des Benzimino-n-butyläther · HCl entstehen die Verbindungen IV, V, VII und VIII nur in geringer Menge (7, 4, 9 und 14% d. Th.).

Auch hier verlaufen solche Umsetzungen besser in Acetanhydrid. So reagiert das Hydrochlorid des Benziminoäthyläthers mit Benzylmalonsäure in

siedendem Acetanhydrid zum Acetat XI (24% d. Th.), mit Methylmalonsäure zum Acetat IX (20% d. Th.). In beiden Fällen bilden sich daneben Bis-anilide (XII und XIII).



Das Acetat XI (39% d. Th.) kann auch aus Benziminoäthyläther (Base) mit Benzylmalonsäure in Essigsäureanhydrid erhalten werden.

Bei Versuchen, Essigsäure-, Propion- bzw. Buttersäure-amid mit Benzylmalonsäure und POCl₃ umzusetzen, fällt immer nur Bis-(dihydrozimtsäure)-amid an, das leicht zu Dihydrozimtsäure verseift werden kann.

Die besten Ergebnisse brachten Synthesen mit Malonsäurechloriden. So gibt z. B. Benzylmalonylchlorid mit Benzamid innerhalb von 5 Min. bei 150° in befriedigender Menge (68% d. Th.) 2-Phenyl-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) (VIII). Da Benzonitril mit demselben Reagens nur 33% d. Th. an VIII gibt², kann es wohl kaum Zwischenprodukt bei der vorher erwähnten Synthese gewesen sein. Ähnliches gilt für 4-Chlor-, 4-Nitro- und 4-Methylbenzamid, die im Vergleich zu den entsprechenden Nitrilen mit Benzylmalonylchlorid fast durchwegs die doppelte Ausbeute an substituierten Oxazinonen geben.

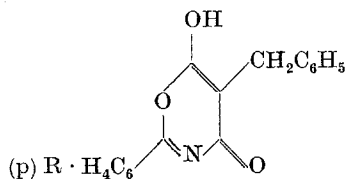


Tabelle 2

Nr.	R	aus Benzamid	aus Nitril
		Ausb. % d. Th.	
VIII	H	68	33
XIV	Cl	54	29
XV	NO ₂	50	22
XVI	CH ₃	34	17

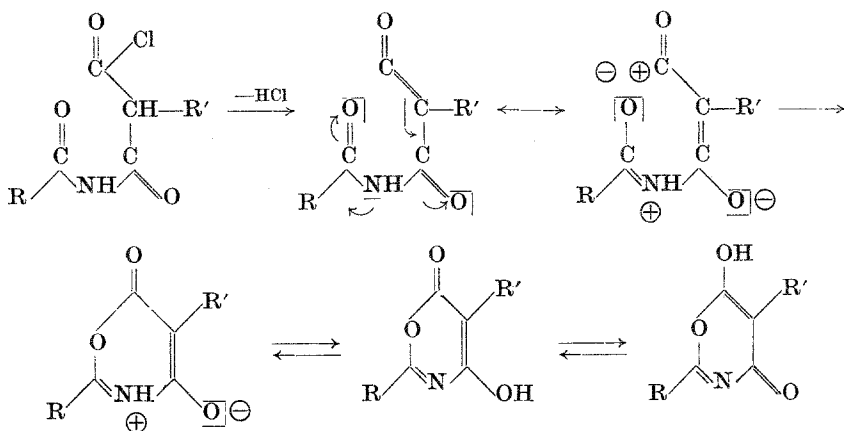
Als letztes Beispiel sei noch das o-Methoxy-benzamid angeführt, das mit Benzylmalonylchlorid zum 2-(2'-Methoxyphenyl)-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) (33% d. Th.) reagiert.

Weitere Varianten in den Versuchsanordnungen finden sich im Exper. Teil.

Aus dieser tabellarischen Gegenüberstellung ist zu ersehen, daß die Reaktion zwischen aromatischen Säureamiden und „monosubstituierten“

Malonsäurechloriden einen anderen Weg als die zwischen Nitrilen und solchen Malonsäure-Derivaten nimmt. Da aber weder Säureamide noch Nitrile mit „disubstituierten“ Malonsäurechloriden 1,3-Oxazinone geben, liegt der Schluß nahe, daß in beiden Fällen Ketensäurederivate als Zwischenprodukte auftreten müssen. Diese Ansicht steht mit einer Reihe von Beobachtungen, die von *E. Ziegler* und Mitarbeitern²⁻⁴ angestellt worden sind, im besten Einklang. In jüngster Zeit haben auch andere Autoren⁵ diese Hypothese zur Erklärung verschiedener Reaktionen herangezogen.

Auf Grund der bisher bekannten Tatsachen wäre im Falle der Säureamide folgender Reaktionsablauf zu diskutieren:



Komplizierter liegen die Dinge bei der Umsetzung der Säureamide mit der unsubstituierten Malonsäure in Gegenwart von POCl_3 oder PCl_3 . Benzamid gibt mit dieser Komponente eine Verbindung der Zusammensetzung $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{NO}_5$, die aus einem Amidbaustein und zwei Malonylresten aufgebaut sein muß. Da diese Verbindung auch durch vorsichtige Hydrolyse des 7-Chlor-4,5-dioxo-2-phenylpyrano[3,4-*e*](1,3)-oxazins (XVII) zugänglich ist, kommt ihr eindeutig die Struktur XVIII zu.

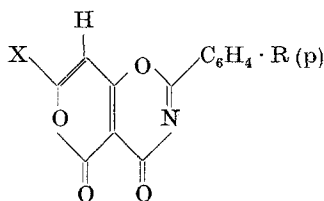
Das Chlorderivat XVII ist sowohl von *Davis* und *Elvidge*⁶ als auch von *E. Ziegler* und Mitarb.² durch Einwirkung von Malonylchlorid auf Benzonitril erhalten und seine Struktur von der englischen Forschergruppe festgelegt worden. Die Hydrolyse von XVII zur Hydroxy-Verbindung XVIII gelingt nach *Davis* und *Elvidge* in Dioxan—Äther (36% d. Th.), nach eigenen Versuchen wohl besser (90% d. Th.) in Eisessig nach Zugabe von etwas Wasser.

³ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 506 (1955); **87**, 212, 218 und 503 (1956); **89**, 323 (1958).

⁴ *G. Kleineberg* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **94**, 502 (1963).

⁵ *H. M. Blatter* und *H. Lukaszewski*, Tetrahedron Letters **1964**, 855.

⁶ *S. J. Davis* und *J. A. Elvidge*, J. Chem. Soc. [London] **1962**, 3553.

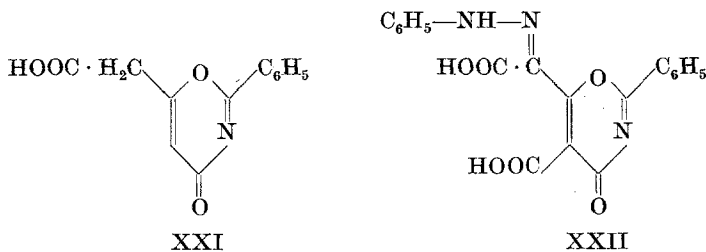


XVII: X = Cl, R = H
 XVIII: X = OH, R = H

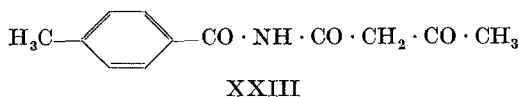
XIX: X = OH, R = Cl
 XX: X = OH, R = CH₃

4-Chlor- bzw. 4-Methyl-benzamid geben mit Malonylchlorid — nach Behandeln des jeweiligen Rohproduktes mit Eisessig — die Pyrano-oxazinone XIX bzw. XX.

Die Hydroxy-Verbindung XVIII läßt sich leicht acetylieren und bildet beim Behandeln mit 2*n*-NaOH bei 20° unter Aufsprengen eines Ringes und nachfolgender Decarboxylierung 2-Phenyl-1,3-oxazinon-(4)-essigsäure-(6) (XXI). Auch bei der Umsetzung mit Benzoldiazoniumchlorid erfolgt Hydrolyse unter Bildung eines Hydrazons (XXII). Diese Produkte könnten durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken stabilisiert sein.



Bei höheren Temperaturen (ca. 50°) erfolgt im alkalischen Medium Hydrolyse an beiden Ringen bis zu einem N-Aroyl-acetessigsäureamid (XXIII), wie am Beispiel der Verbindung XX (R = CH₃) zu ersehen ist.



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

Experimenteller Teil

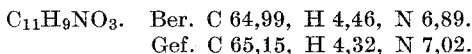
1. 2-Phenyl-5-methyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) (I)

a) 5 g Methylmalonsäure, 5 g Benzamid und 4 ml POCl₃ werden durch 30 Min. auf 100° erhitzt und das ölige Rohprodukt nach dem Abkühlen mit wenig H₂O zersetzt. Dann löst man in verd. Lauge, entfernt das restliche Öl (Benzonitril!) durch Behandeln mit Äther und neutralisiert die wäßrige

Lösung mit HCl. Nach einiger Zeit fallen farblose Nadeln vom Schmp. 195° an. Kristallisierbar aus Xylol. Ausb. 2 g (25% d. Th.).

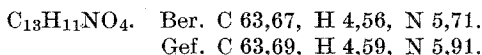
b) 1,45 g Methylmalonsäure, 1,2 g Benzamid und 1,3 ml PCl₃ geben (30 Min. bei 100°) 0,1 g I (5% d. Th.).

c) 1,85 g Benziminoäthyläther · HCl, 1,45 g Methylmalonsäure und 1,4 ml PCl₃ geben (70 Min. bei 100°) 0,15 g I (7% d. Th.).

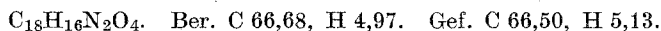


2. *2-Phenyl-5-methyl-6-acetoxy-1,3-oxazinon-(4) (IX)*

1,85 g Benziminoäthyläther · HCl, 1,45 g Methylmalonsäure und 6 ml Acetanhydrid werden 1 Stde. auf 130° erhitzt, dann mit H₂O zersetzt und auf p_H 9 gebracht. Das sich abscheidende Öl erstarrt alsbald kristallin. Ausb. 0,5 g (20,2% d. Th.). Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 85°.

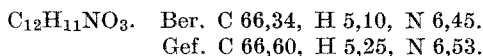


Als Nebenprodukt fällt in geringer Menge *Methylmalonsäure-bis-imino-benzoyl ester* (XII) an. Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 187°.



3. *2-Phenyl-5-äthyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) (II)*

4 g Äthylmalonsäure, 3,5 g Benzamid und 2 ml POCl₃, 30 Min. bei 100°. Aus Benzol Kristalle vom Schmp. 172°. Ausb. 1,3 g (21% d. Th.).

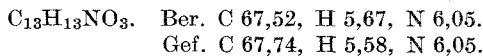


4. *2-Phenyl-5-n-propyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) (III)*

a) 5 g n-Propylmalonsäure, 4 g Benzamid und 2,5 ml POCl₃, 30 Min. bei 100°. Aus Benzol—Cyclohexan (1:1) farblose Stäbchen vom Schmp. 148° Ausb. 2 g (28% d. Th.).

b) 1,75 g n-Propylmalonsäure, 1,2 g Benzamid und 1,3 ml PCl₃, 30 Min. bei 100°. Ausb. 0,25 g (6% d. Th.).

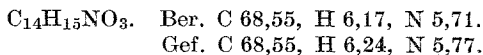
c) 3,5 g n-Propylmalonsäure, 2,4 g Benzamid und 4,2 ml SOCl₂, 25 Min. bei 75°. Ausb. 0,7 g (15% d. Th.).



5. *2-Phenyl-5-n-butyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) (IV)*

a) 6 g n-Butylmalonsäure, 4 g Benzamid und 3 ml POCl₃, 30 Min. auf 100°. Aus Benzol oder verd. Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 154°. Ausb. 1 g (14% d. Th.).

b) 2,15 g Benziminobutyläther · HCl, 1,9 g n-Butylmalonsäure und 1,3 ml PCl₃, 1 Stde. bei 100°. Ausb. 0,18 g (7% d. Th.).



6. *2-Phenyl-5-n-butyl-6-acetoxy-1,3-oxazinon-(4)* (X)

4,8 g Benzamid, 7,6 g n-Butylmalonsäure und 20 ml Acetanhydrid werden 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Das Rohprodukt wird mit H₂O und einigen Tropfen Äthanol versetzt, wobei X in Nadeln anfällt. Ausb. 3,75 g (33% d. Th.). Aus Äthanol—H₂O (1:1) farblose Kristalle vom Schmp. 78°.

C₁₆H₁₇NO₄. Ber. C 66,90, H 5,97, N 4,88.

Gef. C 67,01, H 5,96, N 4,87.

Verseift man 1,45 g des Acetats X in 30 ml einer 0,3proz. methanol. KOH 5 Min. bei 25°, so erhält man nach der Neutralisation mit HCl 1 g (80% d. Th.) *2-Phenyl-5-n-butyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4)* (IV), Schmp. 154°.

7. *2-Phenyl-5-isopropyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4)* (V)

a) 5 g Isopropylmalonsäure, 4 g Benzamid und 3 ml POCl₃, 30 Min. bei 100°. Ausb. 0,5 g (10% d. Th.). Aus Benzol bzw. verd. Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 205°.

Analoge Ansätze mit PCl₃, SOCl₂ bzw. Acetanhydrid geben geringere Ausbeuten an V (7%, 1% bzw. 5% d. Th.).

b) 6,45 g Benziminobutyläther · HCl, 5,25 g Isopropylmalonsäure und 4,9 ml POCl₃ reagieren nach 50 Min. bei 100° ebenfalls zu V (4% d. Th.).

C₁₃H₁₃NO₃. Ber. C 67,52, H 5,67, N 6,05.

Gef. C 67,80, H 5,57, N 5,87.

8. *2-Phenyl-5-isoamyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4)* (VI)

6 g Isoamylmalonsäure, 4 g Benzamid und 3 ml POCl₃, 40 Min. auf 100°. Aus Benzol Nadeln, aus verd. Äthanol Plättchen vom Schmp. 160°. Ausb. 2,5 g (30% d. Th.).

C₁₅H₁₇NO₃. Ber. C 69,48, H 6,61, N 5,40.

Gef. C 69,48, H 6,37, N 5,30.

9. *2-Phenyl-5-allyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4)* (VII)

a) 6 g Allylmalonsäure, 4,5 g Benzamid und 3 ml POCl₃, 30 Min. auf 100°. Ausb. 0,5 g (11% d. Th.). Aus Benzol farblose Plättchen vom Schmp. 156°.

Bei Verwendung von PCl₃ bzw. SOCl₂ als Kondensationsmittel entstehen ebenfalls nur geringe Mengen an VII (2 bzw. 8% d. Th.).

b) 2,15 g Benziminobutyläther · HCl, 1,75 g Allylmalonsäure und 1,3 ml PCl₃, 1 Stde. auf 100°. Ausb. 0,2 g (9% d. Th.).

C₁₃H₁₁NO₃. Ber. C 68,11, H 4,84, N 6,11.

Gef. C 68,16, H 4,58, N 6,02.

10. *2-Phenyl-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4)* (VIII)

a) 2,4 g Benzamid, 4,2 g Benzylmalonsäure und 1,5 ml POCl₃, 45 Min. bei 100°. Ausb. 1,5 g (27% d. Th.). Aus Benzol, Xylol oder Eisessig farblose Prismen vom Schmp. 190—191°.

Dieselben Komponenten geben mit PCl₃ nach 45 Min. bei 100° 13%, nach 5 Min. bei 120° 16% d. Th. an VIII. Als Kondensationsmittel weniger geeignet ist SOCl₂ (5% d. Th.).

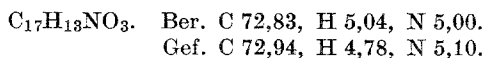
b) 1,2 g Benzamid und 2,3 g Benzylmalonylchlorid werden 5 Min. auf 150° erhitzt und das Rohprodukt mit Eisessig angerieben. Ausb. 1,9 g (68% d. Th.).

c) 1 g Benzonitril, 2,9 g Benzylmalonsäure und die entsprechende Menge an POCl₃ bzw. PCl₃ oder SOCl₂ durch 30 Min. auf 100°: Ausb. je ca. 4% d. Th.

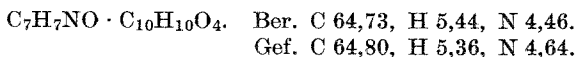
d) 3 g Benzonitril und 6,9 g Benzylmalonylchlorid wenige Min. auf 170 bis 180° erhitzen. Nach Lösen der Reaktionsmasse in Benzol saugt man 1 Stde. Luft durch, wobei allmählich VIII anfällt. Ausb. 1,2 g (33% d. Th.).

e) 1,85 g Benziminoäthyläther · HCl, 2,3 g Benzylmalonsäure und 1,3 ml PCl₃, 1 Stde. auf 100°. Ausb. 0,25 g (7% d. Th.).

An Stelle des Äthyläthers kann auch der Benzimino-methyl- bzw. Benziminobutyläther eingesetzt werden (4 bzw. 14% d. Th.).



Engt man das bei Versuch 10. a) anfallende Filtrat weitgehend ein, so fällt eine salzartige Verbindung zwischen Benzylmalonsäure und Benzamid (2 g) an. Aus Benzol—Cyclohexan (2:1) feine Nadeln vom Schmp. 106°.



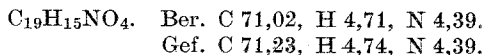
11. 2-Phenyl-5-benzyl-6-acetoxy-1,3-oxazinon-(4) (XI)

a) 4,8 g Benzamid, 9,3 g Benzylmalonsäure und 20 ml Acetanhydrid, 10 Min. bei 135°. Nach Zugabe von wenig H₂O fällt XI in Nadeln aus. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 130°. Ausb. 5,3 g (44% d. Th.).

b) 5,55 g Benziminoäthyläther · HCl, 7 g Benzylmalonsäure und 18 ml Acetanhydrid, 50 Min. bei 130°. Ausb. 2,4 g (24% d. Th.).

Benziminomethyl- bzw. Benziminobutyläther · HCl reagieren analog (20 bzw. 18% d. Th.).

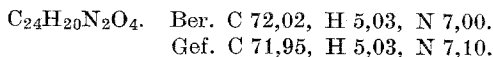
c) 1,5 g Benziminoäthyläther (Base), 2,4 g Benzylmalonsäure und 6 ml Acetanhydrid, 40 Min. bei 90°. Ausb. 1,25 g (39% d. Th.). Schmp. 130°.



Das Acetat XI läßt sich mit 0,3proz. methanol. KOH (5 Min. bei 25°) quantitativ zum 2-Phenyl-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) (VIII) ver-seifen.

12. Benzylmalonsäure-bis-iminobenzoyl-ester (XIII)

Aus dem bei Versuch 11. b) anfallenden Filtrat kann nach Zugabe von viel H₂O der Bis-ester XIII gefällt werden. Ausb. 0,4 g (7% d. Th.). Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 173°.



13. 2-(3',4'-Dimethylphenyl)-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4)

a) 3 g 3,4-Dimethylbenzamid, 4,7 g Benzylmalonsäure und 4,2 ml SOCl₂, 1 Stde. bei 100°. Aus Eisessig farblose Kristalle vom Schmp. 185°. Ausb. 0,5 g (11% d. Th.).

b) 0,6 g 3,4-Dimethylbenzamid und 1,2 g Benzylmalonylchlorid wenige Min. auf 170°. Nach Lösen des Rohproduktes in 4 ml Benzol wird $\frac{1}{2}$ Stde. Luft durchgeblasen, wobei das Endprodukt anfällt. Ausb. 0,4 g (35% d. Th.). Schmp. 185°.

$C_{19}H_{17}NO_3$. Ber. C 74,25, H 5,57, N 4,56.

Gef. C 74,40, H 5,52, N 4,79.

14. 2-(4'-Chlorphenyl)-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) (XIV)

a) 3 g 4-Chlorbenzamid, 4 g Benzylmalonsäure und 1,5 ml $POCl_3$ werden 30 Min. auf 100° erhitzt und — nach Zersetzen des Rohproduktes mit H_2O — das Oxazinon XIV mit Lauge herausgelöst. Der in Lauge unlösliche Anteil wird gesondert aufgearbeitet. Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 202°. Ausb. 1 g (15% d. Th.).

b) 1,6 g 4-Chlorbenzamid und 2,3 g Benzylmalonylchlorid werden etwa 5 Min. auf 155° erhitzt. Nach Anreiben der Schmelze mit 5 ml Eisessig bilden sich Kristalle. Ausb. 1,7 g (54% d. Th.).

$C_{17}H_{13}ClNO_3$. Ber. C 65,08, H 3,85, N 4,47, Cl 11,03.

Gef. C 65,35, H 3,93, N 4,69, Cl 10,76.

Der in Lauge unlösliche Anteil kristallisiert aus Äthanol bzw. Cyclohexan in feinen Nadeln vom Schmp. 141° und stellt das N-(4'-Chlorbenzoyl)-dihydrozimtsäureamid dar. Ausb. 2 g (35% d. Th.).

$C_{16}H_{14}ClNO_2$. Ber. C 66,77, H 4,92, N 4,87, Cl 12,33.

Gef. C 66,97, H 4,93, N 4,97, Cl 12,20.

15. 2-(4'-Nitrophenyl)-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) (XV)

1,7 g 4-Nitrobenzamid und 2,3 g Benzylmalonylchlorid werden 20 Min. auf 150° erhitzt. Man reibt das Rohprodukt mit 3 ml Eisessig an und saugt nach 2 Stdn. die Kristalle ab. Ausb. 1,6 g (50% d. Th.). Aus Benzol gelbliche Plättchen vom Schmp. 178°.

$C_{17}H_{12}N_2O_5$. Ber. N 8,64, Gef. N 8,52.

16. 2-(4'-Methylphenyl)-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4) (XVI)

a) 1,35 g 4-Methylbenzamid und 2,3 g Benzylmalonylchlorid, 5 Min. bei 150—160°. Rohprodukt mit 5 ml Eisessig anreiben. Ausb. 1 g (34% d. Th.). Schmp. 178°.

b) 2,4 g 4-Methylbenzonnitril, 4,6 g Benzylmalonsäure und 3,9 ml PCl_3 , 35 Min. auf 100°. Ausb. 0,35 g (6% d. Th.). Mit $SOCl_2$ als Kondensationsmittel entstehen 0,5 g XVI (9% d. Th.).

$C_{18}H_{15}NO_3$. Ber. N 4,78. Gef. N 4,80.

17. 2-(2'-Methoxyphenyl)-5-benzyl-6-hydroxy-1,3-oxazinon-(4)

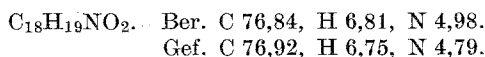
0,8 g o-Methoxybenzamid und 1,7 g Benzylmalonylchlorid werden 5 Min. auf 140° erhitzt. Aus Benzol gelbliche Kristalle vom Schmp. 203° (33% d. Th.).

$C_{18}H_{15}NO_4$. Ber. N 4,54. Gef. N 4,66.

18. Bis-(dihydrozimtsäure)-amid

2 g Acetamid (bzw. Propion- oder Buttersäureamid), 7 g Benzylmalonsäure und 2 ml $POCl_3$ werden 1 Stde. auf 100° erhitzt und das Rohprodukt

mit H₂O und Lauge zersetzt. Das in Lauge unlösliche Produkt kristallisiert aus Methanol bzw. Äthanol in Tafeln vom Schmp. 108°.



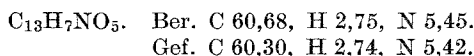
19. *7-Hydroxy-4,5-dioxo-2-phenylpyrano[3,4-e]-oxazin-(1,3)* (XVIII)⁶

a) Ein Gemisch von 1,2 g Benzamid, 2,2 g Malonsäure und 4,2 ml POCl₃ wird 10 Min. auf 100° erhitzt. Nach Zersetzen mit Eiswasser reibt man das rotbraune Rohprodukt mit Eisessig an. Es verbleiben 0,4 g XVIII (16% d. Th.). Aus Eisessig bzw. Dioxan gelbe Balken. Schmp. ab 240° (u. Zers.).

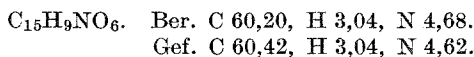
Ein analoger Ansatz mit PCl₃ gibt 0,15 g (6% d. Th.).

b) 1,2 g Benzamid und 2,8 g Malonylchlorid, 15 Min. bei 50°. Ausb. 1,9 g (74% d. Th.).

c) 1 g 7-Chlor-4,5-dioxo-2-phenylpyrano[3,4-e]-oxazin-(1,3)^{2,6} (XVII) wird in 3 ml Eisessig gelöst, dann 5 Tropfen H₂O zugesetzt und die Lösung vorsichtig erwärmt, bis deutliche HCl-Entwicklung einsetzt. Dabei fällt XVIII aus. Ausb. 90% d. Th.

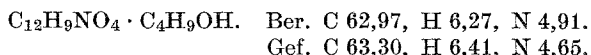


Die Verbindung XVIII läßt sich mit Acetanhydrid (30 Min. bei 130°) zum *7-Acetoxy-4,5-dioxo-2-phenylpyrano[3,4-e]-oxazin-(1,3)* acetylieren. Aus Eisessig oder Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 187° (u. Zers.). Ausb. quantitativ.



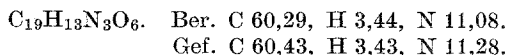
20. *2-Phenyl-1,3-oxazinon-(4)-essigsäure-(6)* (XXI)

Man läßt 1 g der Verbindung XVIII 10 Min. bei 20° in 2n-NaOH stehen und fällt dann mit HCl. Aus Butanol farblose Kristalle vom Schmp. 108°. Ausb. 1,8 g (78% d. Th.). Sie enthalten 1 Molekül Butanol.



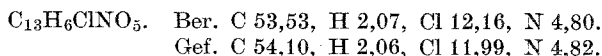
21. *Phenylhydrazon* XXII

1,25 g XVIII werden in 15 ml 10proz. Na₂CO₃-Lösung gelöst und bei 0° mit Benzoldiazoniumchlorid gekuppelt. Man läßt 90 Min. stehen und säuert an. Aus Butanol dunkelrote Rhomben vom Schmp. 216° (u. Zers.). Ausb. 1,2 g (65% d. Th.).



22. *7-Hydroxy-4,5-dioxo-2-(4'-chlor-phenyl)-pyrano[3,4-e]oxazin-(1,3)* (XIX)

2,8 g 4-Chlorbenzamid und 6,8 g Malonylchlorid werden in 15 ml Xylol 30 Min. auf 100° erhitzt; das Rohprodukt reibt man mit Eisessig an. Aus Toluol oder Xylol gelbe Plättchen, die ab 185° (u. Zers.) schmelzen.



23. *7-Hydroxy-4,5-dioxo-2-(4'-methyl-phenyl)-pyrano[3,4-e]oxazin-(1,3) (XX)*

1,35 g 4-Methylbenzamid und 2,8 g Malonylchlorid werden 15 Min. auf 65° erwärmt. Nach Anreiben mit Eisessig fallen 1,2 g (46% d. Th.) an. Aus Benzol hellgelbe Platten vom Schmp. 215° (u. Zers.).

$C_{14}H_9NO_5$. Ber. C 61,99, H 3,45, N 5,17.
Gef. C 62,09, H 3,28, N 5,36.

24. *N-(4-Methyl-benzoyl)-acetessigsäureamid (XXIII)*

Behandelt man 1 g XX mit 30 ml 2*n*-NaOH 15 Min. bei 70°, so fällt nach Neutralisation mit Essigsäure ein gallertartiger Niederschlag aus, der sich in heißem H₂O unter Abspaltung von CO₂ löst. Aus H₂O Stäbchen vom Schmp. 140°. Ausb. 0,35 g (42% d. Th.).

$C_{12}H_{13}NO_3$. Ber. C 65,74, H 5,98, N 6,39.
Gef. C 65,34, H 5,86, N 6,29.