

## Synthesen von Heterocyclen, 113. Mitt.:

### Über Reaktionen von Ketonhydrazonen mit Malonsäurederivaten

Von

**E. Ziegler und K. Beleggratis**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingegangen am 16. März 1968)

Disubst. Hydrazone cyclischer Ketone reagieren mit monosubst. Malonsäurechloriden zu 1-Dialkylamino- bzw. Diarylamino-4-hydroxy-5,6-polymethylen-2-pyridonen (2 bis 7).

Malonsäure und monosubst. Malonsäuren geben mit Cyclanonhydrazonen in  $Ac_2O$  Spiro-1,3-oxazine (8 bis 12). Analog verhält sich das Propiophenon-(N,N-diphenyl)-hydrazon.

Disubstituted hydrazones of cyclic ketones react with monosubstituted malonyl chlorides to give 1-dialkylamino- or 1-diarylamino-4-hydroxy-5,6-polymethylene-pyrid-2-ones (2—7).

The reaction of malonic acid and monosubstituted malonic acids with the hydrazones of cyclanones in acetic anhydride yields the spiro-1,3-oxazines (8—12). A similar reaction is observed with the N,N-diphenylhydrazone of propiophenone.

In einer Reihe von Arbeiten haben *E. Ziegler* und Mitarb. gezeigt, daß monosubst. Malonsäurechloride bzw. Malonsäuren in Essigsäureanhydrid mit Enaminen<sup>1</sup>, ferner mit Anilen hydroaromatischer Ringketone<sup>2, 3</sup> und Oximäthern der Cyclanon-Reihe<sup>4</sup> in recht guter Ausbeute zu neuen Heterocyclen reagieren.

Das gemeinsame Strukturelement der genannten Ausgangsverbindungen ist die reaktive C=N-Doppelbindung, welche die Voraussetzung für

<sup>1</sup> *E. Ziegler, F. Hradetzky und K. Beleggratis, Mh. Chem. 96, 1347 (1965).*

<sup>2</sup> *E. Ziegler, G. Kleineberg und K. Beleggratis, Mh. Chem. 98, 77 (1967).*

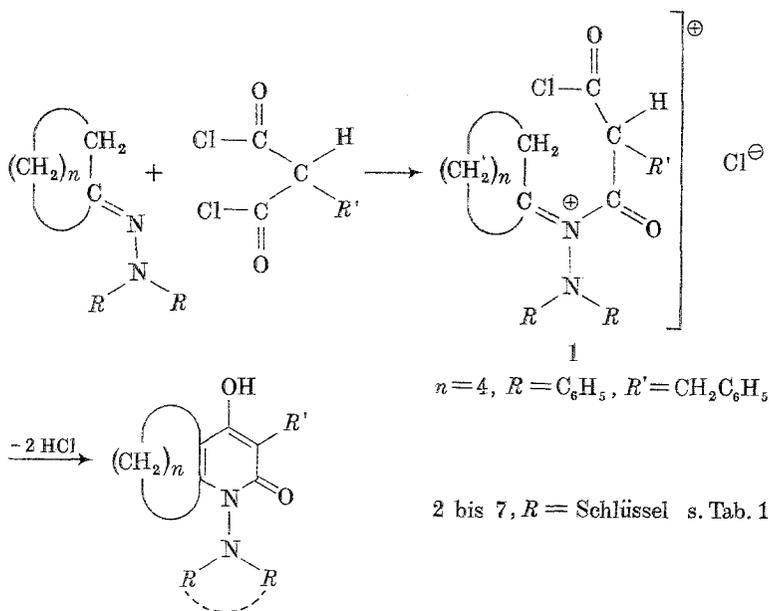
<sup>3</sup> *E. Ziegler, K. Beleggratis und G. Brus, Mh. Chem. 98, 555 (1967).*

<sup>4</sup> *E. Ziegler und K. Beleggratis, Mh. Chem. 99, 1454 (1968).*

die Ringschlußreaktion bringt. Demnach müßten auch disubstit. Hydrazone der Cyclanon-Reihe einer solchen Cyclisierung zugänglich sein, was, wie hier gezeigt werden soll, auch tatsächlich der Fall ist.

Als Hydrazone sind Cyclopentanon-(N,N-dimethyl)<sup>5</sup> sowie Cyclohexanon-(N,N-dimethyl)-<sup>6</sup> bzw. -(N,N-diphenyl)-hydrazon und auch N-Cyclohexyliden-4-amino-morpholin eingesetzt worden. Als zweite Komponente haben wahlweise Äthyl-, Phenyl- oder Benzyl-malonsäurechlorid Verwendung gefunden. Die bei diesen Umsetzungen erzielten Ergebnisse sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Bezüglich des Reaktionsablaufes kann hier eine präzise Aussage gemacht werden, denn bei der Umsetzung des Cyclohexanon-(N,N-diphenyl)-hydrazons mit Benzylmalonylchlorid entsteht nachweislich primär der Immoniumkomplex **1**, welcher beim Erhitzen in *THF* unter starker HCl-Entwicklung allmählich in 3-Benzyl-1-diphenylamino-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (**11**) übergeht.



Da lediglich monosubstit. Malonsäurechloride diese Cyclisierungsreaktion eingehen, ist man wohl berechtigt anzunehmen, daß aus **1** vorerst nur 1 HCl unter Bildung eines kompliziert gebauten Ketencarbonsäurehydrazids abgespalten wird und dieses dann spontan zu **6** ringschließt.

<sup>5</sup> R. H. Wiley und G. Irik, J. Org. Chem. **24**, 1925 (1959).

<sup>6</sup> D. Todd, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1353 (1949).

Tabelle 1. 1-Dialkylamino-(Diarylamino)-4-hydroxy-5,6-poly-methylen-2-pyridone

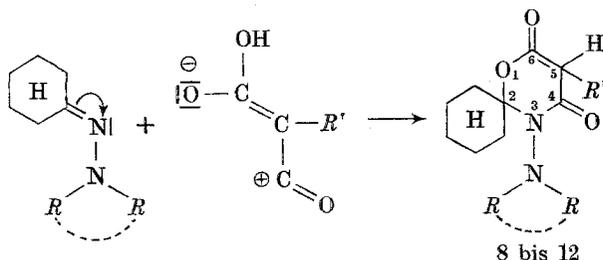
Subst. Nr.	$-(\text{CH}_2)_n$	R	R'	Schmp., °C*	Ausb., % d. Th.
2	3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	230	90
3	4	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	182	70
4	4	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	224	31
5	4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	181	50
6	4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	209	59
7	4	O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	240	60

\* aus Alkohol

Die Verbindungen 2 bis 7 sind leicht in verd. Alkalien löslich, ohne daß sie dabei eine Veränderung erleiden.

Anders verlaufen die Reaktionen, wenn man die oben erwähnten Cyclanon-hydrazone in Essigsäureanhydrid mit Malonsäure oder ihren Monosubstitutionsprodukten umsetzt. Es bilden sich hierbei die Spiro-1,3-oxazinone 8 bis 12. Diese Beobachtung steht in Einklang mit dem Verhalten verschiedener Cyclanonanile<sup>3</sup>, die in Ac<sub>2</sub>O mit Malonsäuren ebenfalls Spiro-derivate des 1,3-Oxazins liefern.

Das IR-Spektrum von 9, aufgenommen in KBr, spricht eindeutig für die vorgeschlagene Struktur. Die C=O-Bande (am C-4) zeigt bei 1700 K eine Lactamschwingung, während die Bande 1750—1740 K (am C-6) einer Lactonringschwingung zugeordnet werden muß. Da das Spektrum keine C—OH-Schwingung aufweist, die Substanzen 8 bis 12 aber leicht und unverändert in verd. Alkalien löslich sind, kann man schließen, daß die Verbindungen dabei vollständig enolisierbar sind.



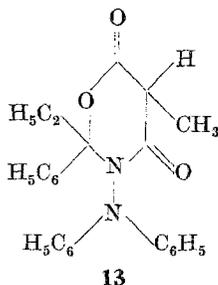
Es ist anzunehmen, daß in diesem Falle vorerst gemischte Anhydride aus Malonsäuren und Essigsäure gebildet werden, die dann unter Abgabe von CH<sub>3</sub>COOH in die außerordentlich reaktiven „Ketencarbonsäuren“ übergehen. Für diese Interpretierung sprechen sehr eindeutige

Versuche von *Wittmann*<sup>7</sup> und Mitarb. über die Bildung von „Ketenen aus gemischten Anhydriden der Benzylmalonsäure“, welche u. a. die Voraussetzung für die Entstehung von Pyrononen sowie Derivaten des Phloroglucins aus Malonsäuren bilden.

Tabelle 2. Spiro-1,3-oxazin-4,6-dione **8** bis **12**

Nr.	R	R'	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.
<b>8</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	104	33
<b>9</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	134	83
<b>10</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	160	77
<b>11</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	145	60
<b>12</b>	O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	117	63

Abschließend sei noch erwähnt, daß auch Verbindungen vom Typ des Propiophenon-(N,N-diphenyl)-hydrazons einer analogen Cyclisierungsreaktion zugänglich sind.



Aus dem letztgenannten Hydrazon entsteht in  $Ac_2O$  mit Methylmalonsäure 2-Äthyl-3-diphenylamino-5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazin-4,6-dion (**13**).

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy AG*, Basel, durchgeführt, für die wir danken.

### Experimenteller Teil

#### 1. 3-Benzyl-1-dimethylamino-5,6-trimethylen-2-pyridon (**2**)

Man gibt zu 1,3 g Cyclopentanon-(N,N-dimethyl)-hydrazon in 20 ml Benzol 2,3 g Benzylmalonylchlorid in kleinen Portionen zu und erhitzt 30 Min. zum Sieden.

$C_{17}H_{20}N_2O_2$ . Ber. C 71,80, H 7,08, N 9,85.  
Gef. C 71,61, H 7,06, N 9,63.

<sup>7</sup> *Helga Wittmann, V. Illi und E. Ziegler, Mh. Chem.* **98**, 1180 (1967).

## 2. 3-Äthyl-1-dimethylamino-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (3)

Analog Vers. 1 aus 1,4 g Cyclohexanon-(N,N-dimethyl)-hydrazon und 1,8 g Äthylmalonylchlorid.

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ . Ber. N 11,85. Gef. N 11,78.

## 3. 1-Dimethylamino-4-hydroxy-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (4)

Aus 1,4 g Cyclohexanon-(N,N-dimethyl)-hydrazon und 2,6 g Phenylmalonylchlorid in 30 ml Benzol durch 1 Stde. bei 80°. Das Rohprodukt wird aus verd. NaOH/HCl umgefällt.

$C_{17}H_{20}N_2O_2$ . Ber. C 71,80, H 7,09, N 9,85.  
Gef. C 71,81, H 7,12, N 9,84.

## 4. 3-Benzyl-1-dimethylamino-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (5)

Wird dargestellt aus 1,4 g Cyclohexanon-(N,N-dimethyl)-hydrazon und 2,3 g Benzylmalonylchlorid in 20 ml Benzol durch 3 Stdn. bei 80°. Das zunächst ölig anfallende Rohprodukt muß wiederholt mit P $\bar{A}$  angerieben und dann noch aus NaOH/HCl umgefällt werden.

$C_{18}H_{22}N_2O_2$ . Ber. C 72,46, H 7,43, N 9,38.  
Gef. C 72,29, H 7,31, N 9,58.

## 5. Cyclohexanon-(N,N-diphenyl)-hydrazon

Zu 22 g asymm. N,N-Diphenylhydrazin · HCl, gelöst in 20 ml H<sub>2</sub>O, werden 8 g Na-Acetat und 10 g Cyclohexanon hinzugegeben und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt das Hydrazon aus. Aus Äthanol 21 g (80% d. Th.). Kristalle vom Schmp. 71°.

$C_{18}H_{20}N_2$ . Ber. C 81,78, H 7,62. Gef. C 81,97, H 7,48.

## 6. 3-Benzyl-1-diphenylamino-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (6)

## a) Isolierung des Immoniumsalzes 1

Man fügt zu 0,54 g Cyclohexanon-(N,N-diphenyl)-hydrazon in 20 ml THF 0,46 g Benzylmalonylchlorid unter starker Kühlung zu und läßt 30 Min. stehen. Das Salz 1, das direkt anfällt, wird mit Äther gewaschen und analysiert. Ausb. quantit., Schmp. 120°.

$C_{28}H_{28}Cl_2N_2O_2$ . Ber. Cl 14,31. Gef. Cl 14,36.

b) Führt man einen analogen Versuch in Benzol durch und erhitzt 3 Stdn., so resultiert das Carbostyryl 6. Aus Äthanol Stäbchen vom Schmp. 130°, die 1 Mol Alkohol enthalten.

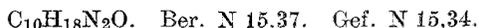
$C_{28}H_{26}N_2O_2 \cdot C_2H_6O$ . Ber. C 76,89, H 6,68, N 5,99.  
Gef. C 76,48, H 6,77, N 6,14.

Beim Erhitzen über ihren Schmp. verlieren die Kristalle Äthanol und schmelzen dann bei 209°.

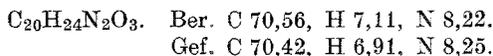
$C_{28}H_{26}N_2O_2$ . Ber. N 6,62. Gef. N 6,69.

7. *N-Cyclohexyliden-4-aminomorpholin*

9,8 g Cyclohexanon und 10,2 g N-Aminomorpholin werden 1 Stde. erhitzt und anschließend das Reaktionsgemisch destilliert. Sdp.<sub>13</sub> 126—130°; Ausb. 16,5 g (90% d. Th.).

8. *3-Benzyl-4-hydroxy-1-morpholino-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyrol (7)*

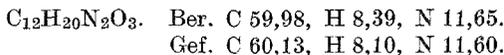
Man erhitzt eine Lösung von 1,8 g N-Cyclohexyliden-4-aminomorpholin und 2,3 g Benzylmalonylchlorid in 50 ml Benzol 3 Stdn. unter Rückfluß. Das nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt wird aus verd. NaOH/HCl umgefällt und dann aus Äthanol gereinigt.

9. *Synthese der Spiro-1,3-oxazin-Derivate 8 bis 12*

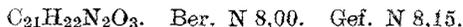
Es werden jeweils die entsprechenden Hydrazone und Malonsäuren in  $\text{Ac}_2\text{O}$  gelöst, meist einige Min. auf 100° erhitzt und dann noch 24 Stdn. bei 20° belassen. Anschließend zersetzt man das Reaktionsgut mit Eiswasser und isoliert das anfallende Öl, das alsbald erstarrt.

a) *5-Dimethylamino-3-methyl-2,4-dioxo-1-oxa-5-azaspiro[5,5]undecan (8)*

Aus 1,4 g Cyclohexanon-(N,N-dimethyl)-hydrazon und 1,2 g Methylmalonsäure in 10 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  durch 5 Min. bei 100°. Aus Äthanol 0,8 g Nadeln.

b) *5-Diphenylamino-2,4-dioxo-1-oxa-5-azaspiro[5,5]undecan (9)*

2,6 g Cyclohexanon-(N,N-diphenyl)-hydrazon und 1 g Malonsäure geben in 10 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  nach 24 Stdn. bei 5° 2,9 g Stäbchen aus Äthanol.

c) *5-Diphenylamino-3-methyl-2,4-dioxo-1-azaspiro[5,5]undecan (10)*

Aus dem entsprechenden Hydrazon (2,6 g) in 10 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  und 1,2 g Methylmalonsäure durch 5 Min. bei 100°, dann noch 12 Stdn. bei 20°. 1,8 g Stäbchen aus Äthanol.

d) *3-Benzyl-5-diphenylamino-2,4-dioxo-1-oxa-5-azaspiro[5,5]undecan (11)*

Analog aus 1,3 g Hydrazon und 1 g Benzylmalonsäure in 5 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  durch 10 Min. bei 100°, dann noch 12 Stdn. bei 20°. 1,3 g Kristalle aus Äthanol.



e) *3-Benzyl-5-morpholino-2,4-dioxo-1-oxa-5-azaspiro[5,5]undecan (12)*

Eine Mischung von 1,8 g N-Cyclohexyliden-4-aminomorpholin und 2 g Benzylmalonsäure in 10 ml  $Ac_2O$  wird 2 Min. auf  $100^\circ$  erhitzt und dann noch 24 Stdn. bei  $20^\circ$  belassen. Aus Äthanol 2,2 g Stäbchen.

$C_{20}H_{26}N_2O_4$ . Ber. N 7,99. Gef. N 8,06.

10. *2-Äthyl-3-diphenylamino-5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazin-4,6-dion (13)*

2,9 g Propiophenon-(N,N-diphenyl)-hydrazon und 1,2 g Methylmalonsäure werden in 10 ml  $Ac_2O$  gelöst und 10 Min. auf  $100^\circ$  erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt **13** kristallin an. Aus Äthanol 2,6 g (65% d. Th.) Stäbchen vom Schmp.  $142^\circ$ .

$C_{25}H_{24}N_2O_3$ . Ber. C 74,98, H 6,04, N 7,00.  
Gef. C 74,90, H 6,10, N 7,03.