

Synthesen von Heterocyclen, 141. Mitt.:

Zur Chemie der 1,3-Oxazinone

Von

Helga Wittmann, A. Wohlkönig, H. Sterk und E. Ziegler
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 5. November 1969)

N-substituierte Diphenylacetamide reagieren mit monosubstituierten Malonylchloriden zu Derivaten des 1,3-Oxazin-4,6-dions. Diese lassen sich thermisch zu den isomeren Tetrahydropyridin-2,6-dionen umlagern.

Syntheses of Heterocycles, CXXI: Chemistry of 1,3-Oxazinones

N-substituted diphenylacetamides react with monosubstituted malonyl chlorides to give 1,3-oxazine-4,6-diones. These compounds are thermically rearranged to yield the isomeric tetrahydropyridine-2,6-diones.

Nach einer Beobachtung von Ziegler und Meindl¹ reagieren aromatische Säureamide mit monosubstituierten Malonsäurechloriden zu Derivaten des 1,3-Oxazins. Die Umsetzung verläuft im ersten Schritt als N-Acylierung am Amidstickstoff unter Bildung des entsprechenden Malonsäureamidchlorides. Dieses geht weiter durch Verlust von HCl in ein Ketencarbonsäureamid über, welches sich unter Ringschluß zum 1,3-Oxazindion stabilisiert.

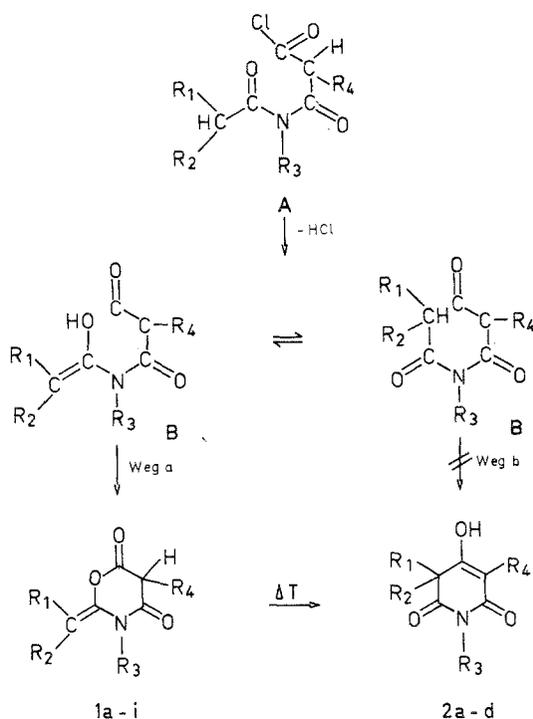
Es schien nun interessant, auch das Verhalten von Aralkylsäureamiden gegenüber monosubstit. Malonsäurechloriden zu studieren. Geht man von der Annahme aus, daß bei dieser Reaktion primär ebenfalls ein Malonsäureamidchlorid (A) entsteht, so hätte das daraus resultierende Ketencarbonsäureamid (B)* prinzipiell zwei Möglichkeiten, einen Ringschluß zu vollziehen. Als Endprodukt wäre daher entweder ein Derivat des 1,3-Oxazin-dions (Weg a) oder ein Tetrahydropyridin-dion (Weg b) zu erwarten.

So gewinnt man z. B. aus der Umsetzung von Diphenyl-N-p-tolyl-essigsäureamid und Phenylmalonylchlorid in sied. Toluol eine farblose

* In den beiden tautomeren Formeln der Verbindung B lese man die CC-Bindung der Ketengruppierung als Doppelbindung!

¹ E. Ziegler und H. Meindl, Mh. Chem. 95, 1318 (1964).

Verbindung **1 a**, Schmp. 200°, in 82proz. Ausb., welche auf Grund der Werte der Elementaranalyse ($C_{30}H_{23}NO_3$) aus je einem Mol der Ausgangsstoffe durch Abspaltung von 2 HCl entstanden sein muß. Das von **1 a** in KBr aufgenommene IR-Spektrum gibt einen ersten Hinweis auf seine Struktur. Es finden sich Banden bei 1790/cm sowie 1695/cm,



welche mit einem α,β -ungesättigten 6-Ring-lacton bzw. 6-Ring-lactam verträglich sind. Außerdem läßt sich aus der Absorption bei 1640/cm eine C=C-Doppelbindung nachweisen. Auf Grund dieser Befunde kann man **1 a** die Struktur eines 1,3-Oxazin-dions zuordnen, da weder in KBr noch CCl_4 IR-spektroskopisch eine OH-Schwingung feststellbar ist.

In der Folge ist diese Reaktion an verschiedenen N-substit. Säureamiden und monosubstit. Malonylchloriden näher untersucht worden. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, variieren die Ausbeuten an Oxazin-dion je nach eingesetztem Malonsäurechlorid bzw. Säureamid. Eine bedeutende Ausbeuteverminderung gegenüber den Diphenylacetamiden bringt der Einsatz von α -Phenyl-propionsäureamid (30% d. Th.). Phenylessigsäureamid läßt sich mit monosubstit. Malonylchloriden nicht mehr zur Reaktion bringen.

Tabelle 1. 3,4,5,6-Tetrahydro-2*H*-1,3-oxazin-4,6-dione

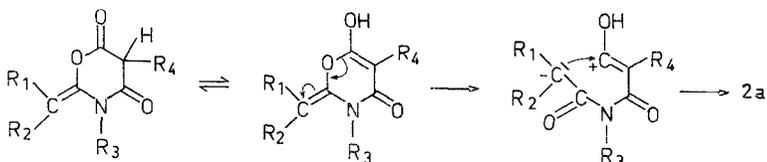
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ausb., % d.Th.	Schmp., °C
1a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ · CH ₃ (p)	C ₆ H ₅	82	200
1b	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ · CH ₃ (p)	CH ₃	79	229
1c	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ · CH ₃ (p)	CH(CH ₃) ₂	79	162
1d	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	80	134
1e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ · C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	75	146
1f	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	87	140
1g	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	44	100
1h	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ · CH ₃ (p)	CH(CH ₃) ₂	30	126
1i	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	63	133

Um die aus dem IR-Spektrum von **1a** abgeleitete Struktur noch chemisch zu beweisen, ist eine Oxydation mittels CrO₃ versucht worden, wobei durch Spaltung an der exocyclischen Doppelbindung Benzophenon auffindbar sein sollte. Mittels präparativer Dünnschicht-Chromatographie ist eine kleine Menge einer Substanz vom *R_f*-Wert des Benzophenons erhältlich, welche nach Überführen ins Oxim mit einem authentischen Produkt identisch war. Dieser Befund deutet auf das Vorliegen einer C=C-Doppelbindung und deren Stellung im Molekül hin.

Weiters ist noch der hydrolytische Abbau vorerst am Oxazindion **1a** studiert worden, wobei sich gezeigt hat, daß sowohl sauer (HCl, H₂SO₄) als auch alkalisch (10proz. wäbr. KOH) in der Hitze Spaltung in die Ausgangsverbindungen eintritt. Dagegen erhält man aus **1a** durch 1stdg. Erhitzen in 10proz. wäbr. Na₂CO₃-Lösung ein Isomeres **2a**, Schmp. 194°, in 90proz. Ausb. Dieser zunächst überraschende Befund hat mittels IR- und NMR-spektroskopischer Untersuchungen seine Aufklärung erfahren. Das IR-Spektrum von **2a** zeigt bei 1660/cm und 1705/cm Imidbanden und eine OH-Streckschwingung bei 3440/cm. Es muß also durch Einwirkung des schwachen Alkalis Öffnung des Oxazin-Ringes und erneuter Ringschluß zum isomeren Pyridin-dion **2a** stattgefunden haben. Auch das NMR-Spektrum bestätigt die Struktur von **2a** durch das Signal für die OH-Gruppe des Enols bei 10,5 ppm, während das NMR-Spektrum z. B. des Oxazin-dions **1b** keine OH-Gruppe, wohl aber ein Proton am quartären C-Atom bei 4,7 ppm erkennen läßt.

Für diese Umlagerung wären prinzipiell zwei Primärschritte möglich: entweder ein direkter Angriff des OH⁻ an der Carbonylgruppe des Lactons oder Enolisierung des Oxazinmoleküls, die der Aufspaltung der Lactonbindung vorangeht.

Für die zweite Version sprechen IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen bei erhöhter Temperatur (100—140°), mit deren Hilfe die vorangehende Enolisierung beim Übergang vom Oxazindion ins Pyridindion nachweisbar ist. Man beobachtet einerseits bei steigender Temperatur mit Hilfe der Kernresonanz das Verschwinden des Protonsignals bei 4,7 ppm und andererseits IR-spektroskopisch das Zurückgehen der C=O-Absorption bei 1790/cm.



Auch die Oxazin-dione **1 b—d** sind dieser Umlagerung zugänglich, wie in Tab. 2 zusammengefaßt ist.

Tabelle 2. 1,2,5,6-Tetrahydro-pyridin-2,6-dione

Pyridin-dion	R ₁	R ₂	Ausb., % d. Th.	Schmp., C°	Oxa-zindion*
2 a	C ₆ H ₄ CH ₃ (p)	C ₆ H ₅	90	194	1 a
2 b	C ₆ H ₄ CH ₃ (p)	CH ₃	50	215	1 b
2 c	C ₆ H ₄ CH ₃ (p)	CH(CH ₃) ₂	85	170	1 c
2 d	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	50	137	1 d

* Ausgangsmaterial für die Umlagerung.

Es hat sich also gezeigt, daß bei der Umsetzung von Aralkylsäureamiden und monosubstit. Malonylchloriden tatsächlich beide zu erwartenden Heterocyclen erhältlich sind, wobei die Pyridin-dion-derivate durch Umlagerung bei erhöhter Temperatur aus den Oxazin-dionen dargestellt werden können.

Wir danken der J. R. Geigy AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

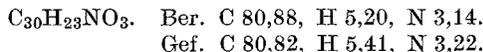
Experimenteller Teil

Allgemeine Darstellungsmethode der 1,3-Oxazindione **1 a—i**

Man erhitzt das jeweilige Säureamid mit dem entsprechenden Malonylchlorid im Molverhältnis 1 : 1 in absol. Lösungsmittel unter Rückfluß, bringt im Vak. zur Trockene und reibt den Rückstand mit einem geeigneten Lösungsmittel an.

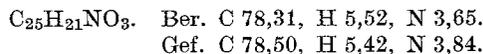
1. *2-Diphenylmethylen-5-phenyl-3-p-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-4,6-dion (1a)*

Ansatz: 1,5 g Diphenyl-N-p-tolyl-acetamid, 1,1 g Phenylmalonylchlorid in 50 ml Toluol, Reaktionszeit: 90 Min. Nach Anreiben mit Methanol farblose Prismen aus n-Butanol.



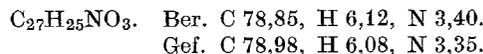
2. *2-Diphenylmethylen-5-methyl-3-p-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-4,6-dion (1b)*

Ansatz: 1,5 g Diphenyl-N-p-tolyl-acetamid, 0,8 g Methylmalonylchlorid in 25 ml Toluol, Reaktionszeit: 2 Stdn. Man reibt mit Äthanol an und erhält aus Äthanol farblose Blättchen.



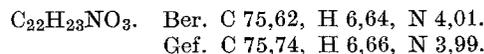
3. *2-Diphenylmethylen-5-isopropyl-3-p-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-4,6-dion (1c)*

Ansatz: 6 g Diphenyl-N-p-tolyl-acetamid, 3,65 g Isopropylmalonylchlorid in 120 ml Toluol, Reaktionszeit: 7 Stdn. Nach Anreiben mit Äthanol erhält man aus Äthanol farblose Prismen.



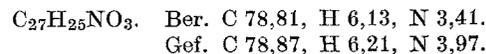
4. *3-Äthyl-2-diphenylmethylen-5-isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-4,6-dion (1d)*

Ansatz: 3,6 g Diphenyl-N-äthyl-acetamid, 2,7 g Isopropylmalonylchlorid in 150 ml Toluol, Reaktionszeit: 6 Stdn. Nach Anreiben mit wenig Äthanol resultieren aus Äthanol farblose Prismen.



5. *3-Benzyl-2-diphenylmethylen-5-isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-4,6-dion (1e)*

Ansatz: 2,7 g Diphenyl-N-benzyl-acetamid, 1,8 g Isopropylmalonylchlorid in 100 ml Toluol, Reaktionszeit: 6 Stdn. Nach Anreiben und Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Prismen.



6. *2-Diphenylmethylen-5-isopropyl-3-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-4,6-dion (1f)*

Ansatz: 2,2 g Diphenyl-N-methyl-acetamid, 1,9 g Isopropylmalonylchlorid, in 70 ml Benzol, Reaktionszeit: 6 Stdn. Nach Anreiben und Umkristallisieren aus Äthanol resultieren farblose Prismen.



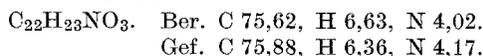
7. *2-Diphenylmethylen-5-isopentyl-3-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-4,6-dion (1g)*

Ansatz: 1,1 g Diphenyl-N-methyl-acetamid, 1,05 g Isopentylmalonylchlorid in 50 ml Toluol, Reaktionszeit: 3 Stdn. Man reibt mit Isopropylalkohol an und gewinnt aus Äthanol schwach gelbe Prismen.



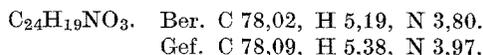
8. *5-Isopropyl-2(\alpha-methyl-benzyliden)-3-p-tolyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-4,6-dion (1h)*

Ansatz: 2,4 g α -Phenyl-N-p-tolyl-propionsäureamid, 1,8 g Isopropylmalonylchlorid in 50 ml Toluol, Reaktionszeit: 8 Stdn. Nach Anreiben und Umkristallisieren aus Isopropylalkohol erhält man farblose Prismen.



9. *2-Diphenylmethylen-3-methyl-5-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-4,6-dion (1i)*

Ansatz: 3,6 g Diphenyl-N-methyl-acetamid, 3,3 g Phenylmalonylchlorid in 70 ml Benzol, Reaktionszeit: 7 Stdn. Durch Anreiben und Umkristallisieren mit Äthanol gewinnt man farblose Nadeln.

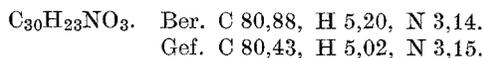


Allgemeine Darstellungsmethode der Pyridindione **2 a—d**

Man erhitzt das jeweilige Oxazindion in 10proz. wäbr. Na_2CO_3 -Lösung bei schwachem Rückfluß unter heftigem Rühren, filtriert nach dem Erkalten und säuert mit verd. HCl an.

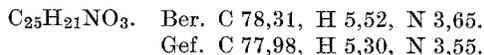
10. *5-Diphenyl-4-hydroxy-3-phenyl-1-p-tolyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2,6-dion (2a)*

Ansatz: 1 g **1 a** in 50 ml, Reaktionszeit: 1 Stde. Farblose Prismen aus Eisessig/Wasser.



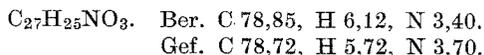
11. *5-Diphenyl-4-hydroxy-3-methyl-1-p-tolyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2,6-dion (2b)*

Ansatz: 1 g **1 b** in 50 ml, Reaktionszeit: 90 Min. Farblose Prismen aus Eisessig.



12. *5-Diphenyl-4-hydroxy-3-isopropyl-1-p-tolyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2,6-dion (2c)*

Ansatz: 1,5 g **1 c** in 70 ml, Reaktionszeit: 3 Stdn. Farblose Prismen aus Äthanol.



13. *1-Äthyl-5-diphenyl-4-hydroxy-3-isopropyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2,6-dion (2d)*

Ansatz: 0,5 g **1d** in 50 ml 20proz. Na₂CO₃-Lösung, Reaktionszeit: 2 Stdn. Farblose Prismen aus Äthanol/Wasser.

C₂₂H₂₃NO₃. Ber. N 4,01. Gef. N 3,90.

14. *Oxydation von 1a*

Zu 1,5 g **1a** in 100 ml Eisessig wird eine Lösung von 1,5 g CrO₃ in 100 ml Eisessig langsam unter Rühren zugetropft und 2½ Stdn. auf 80° gehalten, Nach längerem Stehen bei 20° versetzt man mit Wasser und saugt ab. Der Niederschlag wird mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel HF nach *Stahl* mittels Cyclohexan/Essigester 8 : 2 aufgetrennt und die Substanz vom R_f-Wert des Benzophenons isoliert. Das daraus gewonnene Oxim ist mit Benzophenon-oxim identisch.