

## 91. Bildung von 4-, 5- und 6gliedrigen Heterocyclen durch ambidoselektive Ringschlüsse von Enolat-Ionen

von Walter Kunz und Haukur Kristinsson

Ciba-Geigy AG, Division Agrarchemie, CH-4002 Basel

(7.XI.78)

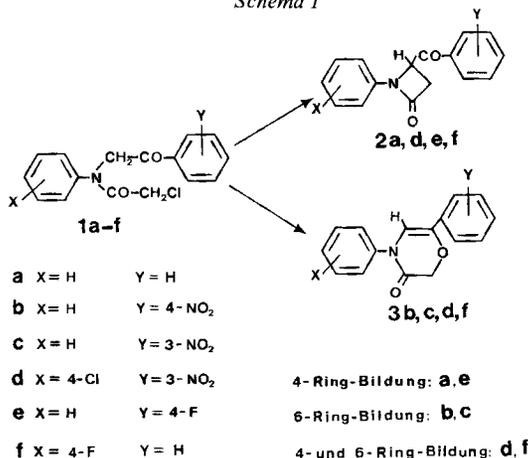
### Formation of 4-, 5- and 6-membered heterocycles by ambidoselective cyclization of enolate anions

#### Summary

*N*-Acylmethyl-*N*-chloroacetyl-2,6-dimethylanilines **4** were cyclized with base to 4-, 5- or 6-membered ring compounds, depending on the substituent  $R^2$  (Scheme 2). All products can be rationalized as derived from the intermediate enolate anions **a** and **b**. The enolate anion **a** reacts by intramolecular alkylation to yield either 1,4-oxazines **5** or azetidines **6** (Schemes 1, 3 and 7). The regioselectivity observed is expected on the basis of the alllopolarization principle. The enolate anion **b** reacts only with formation of a new C-C bond (Scheme 5). Comparison with the behaviour of the 2,6-unsubstituted anilines **9**, **1a** and **12**, shows a strong dependence not only on electronic but also on steric factors (Scheme 4 and 6).

**1. Einleitung.** - Es ist gezeigt worden, dass  $\omega$ -(*N*-Chloroacetylanilino)-acetophenone (**1**) unter der Einwirkung von Basen sowohl 4- wie 6gliedrige Heterocyclen bilden können [1-4] (Scheme 1).

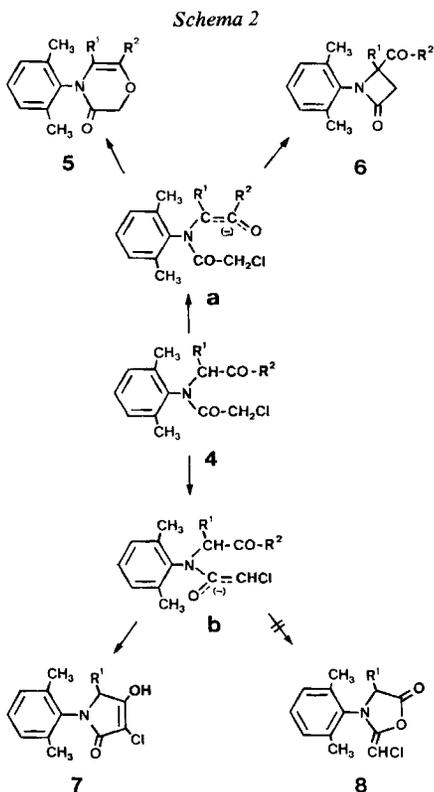
Scheme 1



Wir berichten hier über ein verwandtes System, nämlich *N*-Acylmethyl-*N*-chloracetyl-2,6-dimethylaniline vom Typ **4**, welche neue und leicht zugängliche Verbindungen sind und bezüglich ihrer Reaktivität von besonderem Interesse sein dürften (*Schema 2*). Abhängig von den Substituenten der Acylmethyl-Gruppe können aus **4** in basischem Medium über die Enolat-Ionen **a** resp. **b** drei verschiedene Heterocyclen, 1,4-Oxazin-3(2H)-one (**5**), Azetidin-2-one ( $\beta$ -Lactame) (**6**) und 3-Pyrrolin-2-one (**7**) entstehen. Intramolekulare *O*-Alkylierung von **a** ergibt das 1,4-Oxazin-3(2H)-on **5** und *C*-Alkylierung das Azetidin-2-on **6**. Aus dem Enolat-Ion **b** könnte prinzipiell sowohl durch *C*-Acylierung das 3-Pyrrolin-2-on **7** als auch durch *O*-Acylierung das 1,3-Oxazolidin-5-on **8** gebildet werden. Bisher wurde aber ausschliesslich die Bildung von **7** beobachtet.

Die Regioselektivität (Ambidoselektivität) der Ringschluss-Reaktionen der Enolat-Ionen **a** und **b** wurden mit den Voraussagen, die aus dem «Allopolarisierungs-Prinzip» von *Gompper & Wagner* [5] hervorgehen, verglichen.

Das ambifunktionelle Enolat-Ion **a** trägt die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  und die *N*-Chloracetyl-anilingroupe. Die *N*-Chloracetyl-anilingroupe ist grundsätzlich ein Donor-Substituent und begünstigt in dieser Stellung den Angriff eines Elektrophils an das O-Atom des Enolat-Ions. Die Donorstärke ist aber stark von den Substituenten des Phenylkerns abhängig und damit auch das *C*/*O*-Alkylierungsverhältnis der intramolekularen Reaktion. Das Enolat-Ion **b** mit der *N*-Acylmethyl-anilingroupe als Donor-Substituent und Chlor als Acceptor-Substituent sollte von Elektrophilen vorwiegend am C-Atom angegriffen werden.

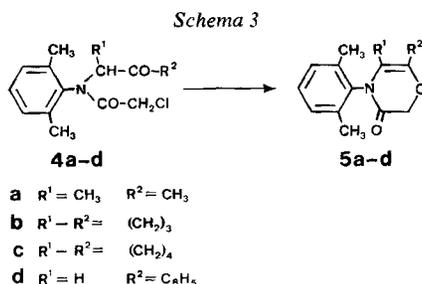


Der Verlauf der Deprotonierung von **4** oder die Bildung der Enolat-Ionen **a** und/oder **b** ist vorwiegend vom Substituenten  $R^2$  und dessen Einfluss auf die Acidität der benachbarten Acylmethyl-Gruppe abhängig. Der Substituent  $R^1$ , welcher entweder ein H-Atom oder einen Alkylrest darstellt, ist für den Reaktionsverlauf von untergeordneter Bedeutung.

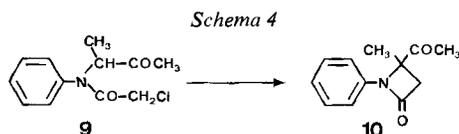
Die *N*-Acylmethyl-*N*-chloroacetyl-2,6-dimethylaniline **4** wurden durch Acylierung der entsprechenden *N*-Acylmethyl-2,6-dimethylaniline mit Chloroacetylchlorid in siedendem Toluol oder Chlorbenzol synthetisiert. Die *N*-Acylmethyl-2,6-dimethylaniline wurden nach bekannten Methoden hergestellt [6-10].

Die Cyclisierung von **4** erfolgte in den meisten Fällen mit Natriummethylat in Methanol bei Raumtemperatur oder durch Erwärmen.

**2. Resultate und Diskussion.** - 2.1. *Bildung der 4-(2,6-Dimethylphenyl)-4H-1,4-oxazin-3(2H)-one 5*. Die Keton-Derivate **4a-d** wurden mit Natriummethylat in Methanol bei Raumtemperatur unter Bildung des Enolats-Ions **a** deprotoniert. Unter *O*-Alkylierung bildeten sich dann die 6-Ring-Derivate **5a-d** in 80-85% Ausbeute (*Schema 3*). In den NMR.-Spektren der Reaktionsmischungen konnten keine *C*-Alkylierungsprodukte **6** nachgewiesen werden.



Es war nun von Interesse, die Reaktionen von **4a-d** mit dem Reaktionsverlauf des «Grundsystems» **9** und **1a** ( $X=Y=H$ ) zu vergleichen. Dazu haben wir das am Phenylkern unsubstituierte Keton-Derivat **9** mit KOH in Äthanol/Wasser bei Raumtemperatur behandelt und isolierten in 70% Ausbeute das *C*-Alkylierungsprodukt, 4-Acetyl-4-methyl-1-phenylazetidin-2-on (**10**). 6-Ringbildung konnte nicht nachgewiesen werden (*Schema 4*).



Aus den Arbeiten von *Chatterjee* [1] ist bekannt, dass das unsubstituierte  $\omega$ -(*N*-Chloroacetylanilino)-acetophenon **1a** ( $X=Y=H$ ) mit KOH in Äthanol/Wasser ebenfalls unter *C*-Alkylierung zum  $\beta$ -Lactam, *N*-Phenyl-4-benzoyl-azetidin-2-on (**2**) in 80% Ausbeute reagiert (*Schema 1*). Diese Resultate zeigen, dass die *o*-ständigen Methyl-Substituenten zu einer Verstärkung der Ladungskontrolle -

«Allopolarisierungs-Prinzip» - und damit zu einer Begünstigung des elektrophilen Angriffs am O-Atom des Enolat-Ions führen. Dieser Einfluss der *o*-Substitution des Anilinrestes auf die Polarität des Enolat-Ions **a** ist gewiss nicht nur auf die Donor-Eigenschaften einer Methylgruppe zurückzuführen, sondern in höherem Masse auf einen stereoelektronischen Effekt. Durch die erhöhte Verdrillung des Arylkerns wird die Delokalisierung des freien Elektronenpaares am N-Atom vermindert und dessen Donoreffekt erhöht. Die intramolekulare O-Alkylierung des substituierten  $\omega$ -(*N*-Chloracetylanilino)-acetophenons (**1**) unter der Einwirkung von Basen wurde auch von *Chatterjee & Abdulla* [2-4] beobachtet und der Effekt der Substitution untersucht (*Schema 1*). Dabei zeigte sich, dass Acceptor-Substituenten am Phenylkern des Phenacylrestes bzw. Donor-Substituenten am *N*-Phenylkern die O-Alkylierung oder die 6-Ringbildung begünstigen und *vice versa*. *Chatterjee & Abdulla* hatten aber kein Beispiel für exklusive 6-Ringbildung bei unsubstituiertem Phenylacylrest und Donor-Substituenten am *N*-Phenylkern. Dies zeigt deutlich die Sonderstellung der *o*-Dimethylsubstitution als Donor-Funktion (**4d**, *Schema 3*).

Allgemein kann gesagt werden, dass das reaktive Verhalten bzw. die Regio-selektivität des Enolat-Systems **a** bei  $R^2$  = Alkylgruppe oder  $R^2$  = Phenylgruppe stark von den Substituenten an den Phenylkernen abhängig ist. Insbesondere bei  $R^2$  = Phenylgruppe scheint die Polarität des Enolat-Systems so zu liegen, dass der geringste Einfluss eines Donor- oder Acceptor-Substituenten am einen oder anderen Phenylkern bei der intramolekularen Alkylierung zu neuen Produktverhältnissen führen kann.

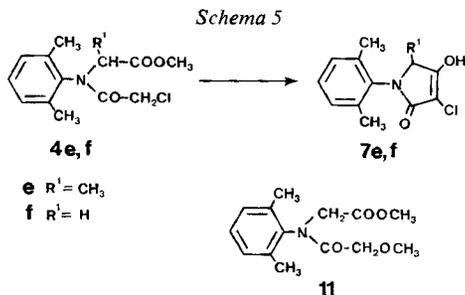
Interessant ist die Beobachtung, dass sich Fluor als Substituent in *p*-Stellung des Acetophenon-Restes (**1e**) [4] oder in *p*-Stellung des *N*-Phenylkerns (**1f**) [11] wie ein Donor-Substituent verhält. Ein ähnlicher Effekt ist von *Seyferth et al.* [12] bei der Reaktion von *gem*-Dichlorallyllithium mit Fluoracetophenon beobachtet worden.

Die Verbindungen **9** und **1** scheinen geeignete Modelle für Studien über die Änderung der Ambifunktionalität des Enolat-Ions durch Änderung der Substituenteneffekte zu sein.

Andererseits können sie auch zu Studien elektronischer Substituenteneffekte an Aromaten anhand der Funktionalitätsveränderung des Enolat-Ions dienen.

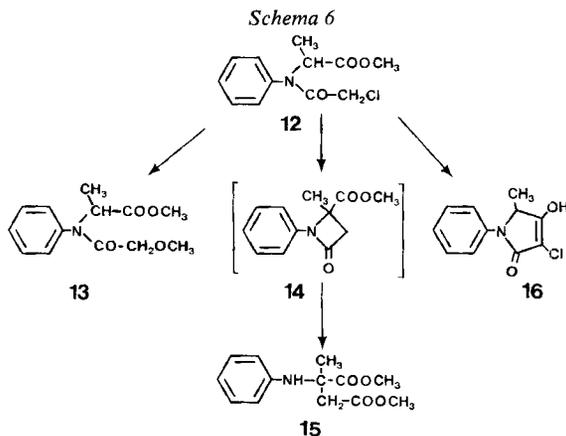
2.2. *Bildung der N*-(2,6-Dimethylphenyl)-3-chlor-4-hydroxy-3-pyrrolin-2-one (**7**). Die Acidität des Acylmethylrestes in **4** mit  $R^2$  = OCH<sub>3</sub> ist so stark geschwächt, dass die Deprotonierung an der Methylgruppe des Chloracetylrestes unter Bildung des Enolat-Ions **b** reaktionsbestimmend wird (*Schema 2*). Die intramolekulare C-Acylierung - eine Esterkondensation - führt dann zum 5-Ring-Heterocyclus **7** (*Schema 5*). Die Acylierung an der Chlormethyl-Gruppe des Enolat-Ions **b** unter Bildung von **7** anstelle der O-Acylierung unter Bildung von **8** ist in formaler Übereinstimmung mit dem «Allopolarisierungs-Prinzip». Allerdings ist in diesem Falle Vorsicht geboten, da der Gültigkeitsbereich auf kinetisch kontrollierte Reaktionen beschränkt ist, Esterkondensationen jedoch in der Regel thermodynamisch kontrolliert sind [13].

Der rein sterische Effekt der *o*-Dimethylsubstitution scheint auf die Bildung der 3-Pyrrolin-2-one von entscheidender Bedeutung zu sein. Das Fehlen der



Methylgruppe im Acylmethylrest von **4f** ( $R^1 = \text{H}$ ) bewirkt eine deutliche Verlangsamung des Ringschlusses und die Ausbeute an **7f** (68%) ist geringer als an **7e** (81,5%). In Konkurrenz tritt der Austausch des Chloratoms gegen die Methoxygruppe unter Bildung von **11** (23%) und der Abbau zu 2,6-Dimethylanilin (2,7%).

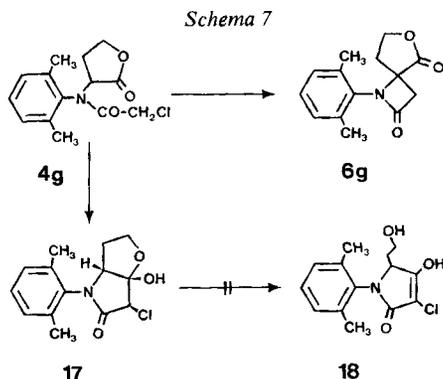
Beim nicht *o*-substituierten «Grundsystem» **12** ergibt sich unter gleichen Reaktionsbedingungen ein anderes Produktbild (Schema 6). Als Hauptprodukt entsteht das Substitutionsprodukt **13** in einer Ausbeute von 45% neben 36% des Bernsteinsäureesters **15**. Letzterer wird offensichtlich aus dem  $\beta$ -Lactam **14** gebildet, welches ohne die abschirmenden *o*-ständigen Methylgruppen eine Methanolyse erleidet. Das 3-Pyrrolin-2-on **16** wurde nur in einer Ausbeute von 4% isoliert.



*N*-Acetyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)-2-amino-propionsäure-methylester reagiert wie **4e** zu entsprechendem 3-Pyrrolin-2-on in praktisch quantitativer Ausbeute und die Reaktion zeigt ähnliche Abhängigkeit von der *o*-Dimethylsubstitution wie  $\text{4e} \rightarrow \text{7e}$  [11].

2.3. *Bildung des N*-(2,6-Dimethylphenyl)-azetidin-2-ons **6**. Bei der Umsetzung des Amino-lactons **4g** mit Natriummethylat entsteht interessanterweise als Hauptprodukt in 76% Ausbeute die spirocyclische Verbindung **6g** neben 22% von Halbacetal **17**<sup>1)</sup> (Schema 7). **6g** entsteht durch die intramolekulare C-Alkylierung

<sup>1)</sup> Die *cis*-Lage von Cl-Atom und Hydroxygruppe in **17** wurde <sup>1</sup>H-NMR.-spektroskopisch mittels des Europiumverschiebungsreagenz  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  bestimmt.



des Enolat-Ions **a**, während das Nebenprodukt **17** über das Enolat-Ion **b** gebildet wird (Schema 2). Die Deprotonierung an der Acylmethyl-Gruppe wird hier reaktionsbestimmend trotz der aciditätsschwächenden Alkoxygruppe  $R^2$ . Der starke Donoreffekt der Alkoxygruppe  $R^2$  widerspiegelt sich in der C-Alkylierung des Enolat-Ions **a**, die zu **6g** führt in Übereinstimmung mit dem «Allopolarisierungs-Prinzip». Das *O*-Alkylierungsprodukt, welches aufgrund der *o*-Dimethylsubstitution nicht unerwartet wäre, wurde nicht gebildet. Das Auftreten des Halbacetals **17** anstelle des 3-Pyrrolin-2-ons **18** führen wir auf den bei der Ringöffnung nur in geringem Ausmass zu erwartenden Entropiegewinn zurück.

Der einheitliche Verlauf der Cyclisierung von **4** und die durchwegs hohen Ausbeuten zeugen für eine auffallend hohe Selektivität bei der Reaktion des Enolat-Systems.

Wir danken Herrn Dr. G. Rist für die Aufnahme und Interpretation der NMR.-Spektren und Herrn R. Fuerer für die Gas-Chromatographie.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die Smp. wurden in einer Glaskapillare im Ölbad bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle Säulenchromatogramme erfolgten an Kieselgel 60 von Merck.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: die chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zu TMS als internem Standard = 0 angegeben, in Klammern die Multiplizität, die Kopplungskonstanten  $J$  (in Hz angegeben), die Anzahl Protonen und die Zuordnung. Abkürzungen:  $s$  = Singulett,  $d$  = Dublett,  $t$  = Triplett,  $qa$  = Quadruplett,  $m$  = Multipllett.  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Angabe der chemischen Verschiebung in ppm (Zuordnung).

**1. Synthese von 4.** - 1.1. *N*-Chloracetyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)-3-amino-2-butanon (**4a**). Zu 19,1 g (0,1 mol) *N*-(2,6-Dimethylphenyl)-3-amino-2-butanon und 150 ml Toluol wurden bei RT. ohne Kühlung 17 g (0,15 mol) Chloracetylchlorid getropft. Nach 1 Std. Kochen unter Rückfluss wurde abgekühlt und eingedampft. Das resultierende Öl wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wurde mit wenig kaltem Äther aufgeschlämmt und abfiltriert; 18,7 g (70%) **4a**, Smp. 100–102°. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,85 ( $d$ , 3 H, 3 H-C(4)); 2,2 ( $s$ , 3 H, 3 H-C(1)); 2,4 ( $s$ , 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 2,5 ( $s$ , 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 3,7 ( $s$ , 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 4,7 ( $qa$ , 1 H, H-C(3)); 7,2 ( $s$ , 3 arom. H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$	Ber. C 62,80	H 6,77	Cl 13,24	N 5,23%
(267,75)	Gef. „ 62,7	„ 6,9	„ 13,5	„ 5,4 %

1.2. *N-Chloracetyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-aminocyclopentanon (4b)*. Entsprechend Versuch 1.1 wurden 20,3 g (0,1 mol) *N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-aminocyclopentanon* mit 17 g (0,15 mol) Chloracetylchlorid in 150 ml Toluol umgesetzt und aufgearbeitet. Die resultierenden 24 g flüssigen Rohprodukts wurden in Petroläther/Äther/Chloroform 2:3:3 chromatographiert, wobei nach dem Eindampfen 11,2 g (40%) **4b** vom Smp. 94–96° anfielen. Das Produkt kann aus Ligroin umkristallisiert werden. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,3–3,5 (*m*, 7 H, H–C(2), 2 H–C(3), 2 H–C(4) und 2 H–C(5)); 2,3 (*s*, 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 2,5 (*s*, 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 3,7 (*s*, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 7,2 (*s*, 3 arom. H).

C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub>	Ber. C 64,40	H 6,49	Cl 12,67	N 5,01%
(279,77)	Gef. „ 64,1	„ 6,5	„ 12,9	„ 5,1 %

1.3. *N-Chloracetyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-aminocyclohexanon (4c)*. Entsprechend Versuch 1.1 wurden 21,7 g (0,1 mol) *N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-aminocyclohexanon* mit 17 g (0,15 mol) Chloracetylchlorid in 150 ml Toluol umgesetzt und aufgearbeitet. Es resultierte eine feste Masse, die mit wenig kaltem Äther aufgeschlämmt wurde. Ausbeute 13,2 g (45%) **4c**, Smp. 117°. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,0–4,6 (*m*, 9 H, H–C(2), 2 H–C(3), 2 H–C(4), 2 H–C(5) und 2 H–C(6)); 2,2 (*s*, 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 2,3 (*s*, 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 3,7 (*s*, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 7,0–7,3 (*m*, 3 arom. H).

C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	Ber. C 65,41	H 6,86	Cl 12,07	N 4,77%
(293,79)	Gef. „ 65,2	„ 6,7	„ 12,3	„ 4,8 %

1.4. *N-Chloracetyl-N-phenacyl-2,6-dimethylanilin (4d)*. 23,9 g (0,1 mol) *N-Phenacyl-2,6-dimethylanilin* und 17 g (0,15 mol) Chloracetylchlorid wurden in 150 ml Toluol 15 Min. bei 100° gerührt. Nach dem Eindampfen wurde das resultierende Öl in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft: 29 g (92%) **4d**. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 2,3 (*s*, 6 H, 2 *o*-CH<sub>3</sub>); 3,8 (*s*, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 4,9 (*s*, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCH<sub>2</sub>); 7,0–8,1 (*m*, 8 arom. H).

C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub>	Ber. C 68,46	H 5,75	Cl 11,23	N 4,44%
(315,80)	Gef. „ 68,6	„ 5,6	„ 11,4	„ 4,4 %

1.5. *N-Chloracetyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-aminopropionsäure-methylester (4e)*. 20,7 g (0,1 mol) *N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-aminopropionsäure-methylester* wurden mit 8,2 ml (0,12 mol) Chloracetylchlorid unter Zugabe von 0,5 ml Dimethylformamid in 150 ml Toluol 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde eingedampft, wobei das resultierende Öl beim Anreiben mit Petroläther erstarre. Umkristallisation aus Essigester/Hexan lieferte 24,3 g (87%) **4e**, Smp. 92–94°. - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>): 0,9 (*d*, 3 H, 3 H–C(3)); 2,16 (*s*, 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 2,21 (*s*, 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 3,6 (*s*, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 3,7 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 4,1 (*qa*, 1 H, H–C(2)); 7,1 (*s*, 3 arom. H).

C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	Ber. C 59,26	H 6,39	Cl 12,49	N 4,94%
(283,75)	Gef. „ 59,4	„ 6,4	„ 12,6	„ 4,9 %

1.6. *N-Chloracetyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-amino-essigsäure-methylester (4f)*. 18,2 g (0,1 mol) *N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-amino-essigsäure-methylester* wurden mit 8,5 ml (0,11 mol) Chloracetylchlorid in 125 ml Chlorbenzol unter Zugabe von 0,5 ml Dimethylformamid unter Stickstoff 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Die getrocknete Chlorbenzol-Lösung wurde eingedampft und das resultierende Öl mit wenig Äther/Petroläther zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Ligroin lieferte 25 g (93%) **4f**, Smp. 57–58°. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 2,3 (*s*, 6 H, 2 *o*-CH<sub>3</sub>); 3,8 (*s*, 5 H, 2 H–C(2) und CH<sub>3</sub>O); 4,2 (*s*, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 7,2 (*s*, 2 arom. H).

C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>	Ber. C 57,99	H 5,98	N 5,19%
(229,73)	Gef. „ 57,5	„ 5,9	„ 5,1 %

1.7. *N-Chloracetyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-3-amino-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on (4g)*. Zu einer Lösung von 20,5 g (0,1 mol) *N-(2,6-Dimethylphenyl)-3-amino-4,5-dihydrofuran-2(3H)-on* in 100 ml Toluol wurden bei RT. und Rühren 13,5 g (0,12 mol) Chloracetylchlorid getropft, wobei die Temp. auf 50° anstieg. Nach Abklingen der Reaktion wurde über Nacht unter Rückfluss gekocht, dann

eingedampft und der feste Rückstand unter Zugabe von Aktivkohle aus Tetrahydrofuran umkristallisiert: 26,7 g (95%) **4g**, Smp. 145-146°. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 2,3 (s, 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 2,5 (s, 3 H, *o*-CH<sub>3</sub>); 2,4-3,1 (m, 2 H, 2 H-C(4)); 3,7 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 3,7-4,8 (m, 3 H, H-C(3) und 2 H-C(5)); 7,2 (s, 3 arom. H).

C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>	Ber. C 59,69	H 5,73	Cl 12,58	N 4,97%
(281,74)	Gef. „ 59,9	„ 5,8	„ 12,5	„ 5,1 %

2. **Synthese von 5.** - 2.1. 4-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dimethyl-4H-1,4-oxazin-3(2H)-on (**5a**). 26,8 g (0,1 mol) **4a** wurden zu einer Lösung von 2,5 g (0,109 mol) Natrium in 120 ml Methanol gegeben und 3 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde nach dem Trocknen eingedampft, der Rückstand mit Petroläther aufgeschlämmt und abfiltriert: 19 g (82%) **5a**, Smp. 87-89°. Die Substanz ist aus Ligroin umkristallisierbar. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 und 1,9 (2 d, je 3 H, H<sub>3</sub>C-C(5) und H<sub>3</sub>C-C(6)); 2,2 (s, 6 H, 2 *o*-CH<sub>3</sub>); 4,5 (s, 2 H, 2 H-C(2)); 7,1 (s, 3 arom. H).

C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (231,30)	Ber. C 72,70	H 7,41	N 6,06%	Gef. C 72,4	H 7,4	N 6,0%
--	--------------	--------	---------	-------------	-------	--------

2.2. 4-(2,6-Dimethylphenyl)-6,7-dihydro-4H,5H-cyclopenta[b][1,4]-oxazin-3(2H)-on (**5b**). 28,0 g (0,1 mol) **4b** wurden entsprechend 2.1 mit Natriummethylat in Methanol umgesetzt und aufgearbeitet. Das resultierende Öl erstarrte beim Stehen und wurde mit wenig Petroläther aufgeschlämmt und abfiltriert: 7 g (80%) **5b**, Smp. 106-108°. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,8-2,8 (m, 6 H, 2 H-C(5), 2 H-C(6) und 2 H-C(7)); 2,2 (s, 6 H, 2 *o*-CH<sub>3</sub>); 4,7 (s, 2 H, 2 H-C(2)); 7,1 (s, 3 arom. H).

C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (243,31)	Ber. C 74,05	H 7,04	N 5,76	Gef. C 74,1	H 7,0	N 5,8%
--	--------------	--------	--------	-------------	-------	--------

2.3. 4-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,4-benzoxazin-3(2H)-on (**5c**). 29,4 g (0,1 mol) **4c** wurden entsprechend 2.1 mit Natriummethylat in Methanol umgesetzt und aufgearbeitet: 22 g (85,5%) **5c**, Smp. 98-100°. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,5-2,4 (m, 8 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>); 2,2 (s, 6 H, 2 *o*-CH<sub>3</sub>); 4,6 (s, 2 H, 2 H-C(2)); 7,1 (m, 3 arom. H).

C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (257,33)	Ber. C 74,68	H 7,44	N 5,44%	Gef. C 74,9	H 7,5	N 5,4%
--	--------------	--------	---------	-------------	-------	--------

2.4. 4-(2,6-Dimethylphenyl)-6-phenyl-4H-1,4-oxazin-3(2H)-on (**5d**). 31,5 g (0,1 mol) **4d** wurden in Portionen zu einer Lösung von 2,3 g (0,1 mol) Natrium in 120 ml Methanol gegeben. Dann wurde 4 Std. bei RT. gerührt, mit Eiswasser abgekühlt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Nach sorgfältigem Waschen mit Wasser und Trocknen verblieben 22,3 g (80%) **5d**, Smp. 154-155°. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 2,3 (s, 6 H, 2 *o*-CH<sub>3</sub>); 4,8 (s, 2 H, 2 H-C(2)); 6,1 (s, 1 H, H-C(5)); 7,1-7,7 (m, 8 arom. H).

C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (279,34)	Ber. C 77,40	H 6,14	N 5,02%	Gef. C 77,3	H 6,2	N 5,1%
--	--------------	--------	---------	-------------	-------	--------

3. **Synthese von 7.** - 3.1. 3-Chlor-1-(2,6-dimethylphenyl)-4-hydroxy-5-methyl-3-pyrrolin-2-on (**7e**). Zu 28,3 g (0,1 mol) **4e** in 250 ml Methanol wurden 2,4 g (0,104 mol) Natrium in 40 ml Methanol getropft. Dann wurde 10 Std. unter Rückfluss gekocht, eingedampft und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Die alkalische Wasserphase wurde mit Äther gewaschen, mit konz. Salzsäure auf pH 4 gestellt, mit Methylenechlorid extrahiert und die Extrakte mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der nach dem Eindampfen verbleibende Rückstand wurde mit wenig Äther aufgeschlämmt und abfiltriert: 20,5 g (81,5%) **7e**. Das Produkt kann aus Tetrahydrofuran/Petroläther umkristallisiert werden, Smp. 201-203°. - <sup>1</sup>H-NMR. (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,1 (d, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(5)); 2,1 (s, 6 H, 2 *o*-CH<sub>3</sub>); 4,4 (qa, 1 H, H-C(5)); 7,2 (s, 3 arom. H); 12,0 (br. 1 H, HO).

C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>	Ber. C 62,03	H 5,61	Cl 14,09	N 5,57%
(251,71)	Gef. „ 62,3	„ 5,7	„ 14,0	„ 5,5 %

3.2. 3-Chlor-1-(2,6-dimethylphenyl)-4-hydroxy-3-pyrrolin-2-on (**7f**). 26,9 g (0,1 mol) **4f** in 160 ml Methanol wurden unter Rühren tropfenweise mit 2,4 g (0,104 mol) Natrium in 60 ml Methanol versetzt. Dann wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit 72 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt, auf ein kleines Volumen eingengt, mit Eiswasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die wässrige Lösung wurde unter Kühlung mit 1N Salzsäure auf pH 4 gestellt und das ausgefallene **7f** abfiltriert. Aus der Wasserphase wurde durch Extraktion mit Methylenechlorid nach Trocknen und Eindampfen nochmals **7f** isoliert. Total 16 g (68%) **7f** vom Smp. 212-214°. Das Produkt kann aus Tetrahydro-

furan/Petroläther umkristallisiert werden. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ): 2,2 (s, 6 H, 2 *o*- $\text{CH}_3$ ); 4,0 (s, 2 H, 2 H-C(5)); 6,1 (s, 3 arom. H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$  Ber. C 60,64 H 5,09 Cl 14,92 N 5,89%  
(237,69) Gef. „ 60,7 „ 5,2 „ 14,9 N 6,1 %

Die Äther-Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (11 g) bestand aufgrund der gas-chromatographischen Analyse (3% OV-17 auf Gaschrom-Q, 80-220°) aus einem komplexen Gemisch von 6 Verbindungen. Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Äther 3:2) ergab 6 g (22,8%) *N*-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-methoxyacetyl-2-amino-essigsäure-methylester (11), Sdp. 158-160°/0,9 Torr, sowie 0,4 g (3%) 2,6-Dimethylanilin (identifiziert durch Vergleich mit einer authentischen Probe). Die übrigen Produkte wurden nicht identifiziert. -  $^1\text{H-NMR}$ . von 11 ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,3 (s, 6 H, 2 *o*- $\text{CH}_3$ ); 3,4 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ); 3,7 (s, 2 H, 2 H-C(2)); 3,8 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ); 4,1 (s, 2 H,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ); 7,2 (s, 3 arom. H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (265,31) Ber. C 63,38 H 7,22 N 5,28% Gef. C 63,4 H 7,2 N 5,4%

4. **Synthese von 6.** - 4.1. *1*-(2,6-Dimethylphenyl)-7-oxa-1-azaspiro[3.4]octan-2,8-dion (6g). 11,4 g (0,04 mol) 4g wurden bei ca. 40° in 500 ml Toluol/Methanol 1:4 gelöst und unter gutem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0,92 g (0,04 mol) Natrium in 40 ml Methanol versetzt. Dann wurde 48 Std. unter Rückfluss gekocht, anschliessend eingedampft, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und nach Ansäuern mit 0,1N Schwefelsäure auf pH 4 mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden mit wenig Wasser gewaschen und dann zur Abtrennung von 17 mit 0,1N NaOH 4mal ausgezogen. Die Methylenchlorid-Lösung wurde neutralgewaschen, getrocknet und eindampft. Der feste Rückstand wurde aus Essigester/Petroläther umkristallisiert und ergab 4,4 g (50%) 6g. Smp. 136-138°. Die Mutterlauge wurde eingedampft und an Kieselgel (Chloroform/Äther 1:1) chromatographiert. Es resultierten 1,2 g Ausgangsmaterial 4g sowie weitere 2,3 g 6g. Totalausbeute an 6g 76% bzgl. umgesetztem 4g. - IR. (KBr): 1782 ( $\beta$ -Lactam). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,3-2,5 (2 s und t, 8 H, 2 *o*- $\text{CH}_3$  und 2 H-C(5)); 3,1-3,6 *AB*-System, *J* = 14, 2 H, 2 H-C(3)); 4,0-4,6 (*m*, 2 H, 2 H-C(6)); 7,1 (*s*, 3 arom. H). -  $^{13}\text{C-NMR}$ . ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 18,4 und 18,8 (2 *qa*, 2 *o*- $\text{CH}_3$ ); 28,5 (*t*, C(5)); 46,8 (*t*, C(3)); 61,3 (*s*, C(4)); 65,0 (*t*, C(6)); 128,5, 128,8 und 128,9 (3 *d*, C(3'), C(4') und C(5')); 131,8 (*s*, C(1)); 137,7 und 137,9 (2 *s*, C(2') und C(6')); 165,1 (*s*, C(2)); 175,8 (*s*, C(8)).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (245,28) Ber. C 68,56 H 6,16 N 5,71% Gef. C 68,6 H 6,2 N 5,8%

Die mit 0,1N NaOH erhaltenen wässrigen Auszüge wurden mit 0,1N Schwefelsäure auf pH 4 gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach üblichem Aufarbeiten wurde eingedampft und der feste Rückstand aus Essigester/Hexan umkristallisiert, wobei 2,3 g (23%) (6*R*\*, 6*aS*\*)-6-Chlor-4-(2',6'-dimethylphenyl)-6a-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-*b*]pyrrol-5-on (17) vom Smp. 146-148° resultierten<sup>1</sup>). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,6-2,3 (*m* und 2 *s*, 8 H, 2 *o*- $\text{CH}_3$  und 2 H-C(3)); 4,1-4,6 (*m*, 5 H, 2 H-C(2), H-C(6), H-C(3a) und HO); 7,1 (*m*, 3 arom. H). -  $^{13}\text{C-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 18,0, 18,2 (2 *qa*, 2 *o*- $\text{CH}_3$ ); 27,2 (*t*, C(3)); 57,8 (*d*, C(3a)); 67,4 (*d*, C(6)); 69,2 (*t*, C(2)); 106,7 (*s*, C(6a)); 128,8 (*d*, C(4')); 129,2 (*d*, C(3') und C(5')); 132,7 (*s*, C(1')); 136,1 und 137,4 (2 *s*, C(2') und C(6')); 167,5 (*s*, C(5)).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$  Ber. C 59,69 H 5,73 Cl 12,58 N 4,97 O 17,04%  
(281,74) Gef. „ 59,5 „ 5,7 „ 12,9 „ 4,9 „ 17,1 %

5. **Synthese von 9, 10 und 12.** - 5.1. *N*-Chloracetyl-*N*-phenyl-3-amino-2-butanon (9). 16,3 g (0,1 mol) *N*-Phenyl-3-amino-2-butanon in 150 ml Toluol wurden ohne Kühlung tropfenweise mit 17 g (0,15 mol) Chloracetylchlorid versetzt, wobei die Temp. auf 40° anstieg. Nach 1 Std. Kochen unter Rückfluss wurde wie unter 1.4 aufgearbeitet, wobei 22 g (92%) öliges 9,  $n_D^{20} = 1,5379$ , erhalten wurden. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2 (*d*, 3 H, 3 H-C(4)); 2,3 (s, 3 H, 3 H-C(1)); 3,8 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 4,8 (*qa*, 1 H, H-C(3)); 7,4 (s, 5 arom. H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$  Ber. C 60,13 H 5,89 Cl 14,79 N 5,84%  
(239,68) Gef. „ 60,0 „ 5,8 „ 15,0 „ 5,9 %

5.2. *4*-Acetyl-*4*-methyl-*1*-phenylazetid-*2*-on (10). 24 g (0,1 mol) 9 wurden in 100 ml Äthanol vorgelegt. Dazu wurde eine Lösung von 6 g Kaliumhydroxyd in 10 ml Wasser getropft und anschliessend 3 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert.

Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft. Das resultierende Öl erstarrte beim Stehen und wurde mit Petroläther aufgeschlämmt und abfiltriert: 14,3 g (70%) **10**, Smp. 73–74°. Die Verbindung kann aus Ligroin umkristallisiert werden. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 2,8 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(4)); 2,3 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO); 3,1 (d, 2 H, 2 H–C(3)); 7,0–7,5 (m, 5 arom. H).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (203,24) Ber. C 70,92 H 6,45 N 6,90% Gef. C 70,7 H 6,4 N 6,9%

5.3. *N*-Chloracetyl-*N*-phenyl-2-aminopropionsäure-methylester (**12**). Zu 17,9 g (0,1 mol) *N*-Phenyl-2-aminopropionsäure-methylester wurden bei RT. 12,5 g (0,11 mol) Chloracetylchlorid zugegeben. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde aufgeheizt und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Dann wurde eingedampft und der ölige Rückstand i.V. destilliert: 22,6 g (88%) **12**, Sdp. 141–144°/0,7 Torr. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (s, 3 H, 3 H–C(3)); 3,8 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 3,8 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 5,0 (qa, H–C(2)); 7,5 (s, 5 arom. H).

C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> Ber. C 56,3 H 5,52 Cl 13,86 N 5,48%  
(255,70) Gef. „ 56,6 „ 5,6 „ 13,8 „ 5,5 %

6. Umsetzung von **12**. - Bildung von *N*-Methoxyacetyl-*N*-phenyl-2-aminopropionsäure-methylester (**13**), *N*-Phenyl-2-amino-2-methylbernsteinsäure-dimethylester (**15**), und 3-Chlor-1-phenyl-4-hydroxy-5-methyl-3-pyrrolin-2-on (**16**). Zu 25,5 g (0,1 mol) **12** in 250 ml Methanol wurde eine Lösung von 2,4 g (0,104 mol) Natrium in 40 ml Methanol getropft. Dann wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht, eingedampft, mit Eiswasser versetzt und mit Äther extrahiert. Eindampfen der mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakte ergab 21 g öligen Rückstand, der an Kieselgel (Cyclohexan/Äther 3:2) chromatographiert wurde. Die erste Fraktion enthielt 9 g (36%) **15**, Sdp. 110–113°/0,3 Torr. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,6 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(2)); 3,0 (s, 2 H, 2 H–C(3)); 3,6 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 3,8 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 4,6 (s, 1 H, HN); 6,6–7,6 (m, 5 arom. H).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (251,28) Ber. C 62,14 H 6,82 N 5,58% Gef. C 61,8 H 6,9 N 5,5%

Die zweite Fraktion ergab 11,2 g (45%) **13**, Sdp. 120–123°/0,2 Torr. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (d, 3 H, 3 H–C(3)); 3,3 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 3,7 (s, 2 H, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>); 3,8 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 5,0 (qa, 1 H, H–C(2)); 7,4 (s, 5 arom. H).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (251,28) Ber. C 62,14 H 6,82 N 5,58% Gef. C 61,8 H 6,9 N 5,5%

Die alkalische Wasserphase wurde unter Eiskühlung mit 10proz. Salzsäure auf pH 4 gestellt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es resultierten 3,3 g viskoses Harz, aus welchem durch Digerieren mit Äther/Petroläther 1,1 g (5%) **16** erhalten wurden. Aus Tetrahydrofuran/Essigester umkristallisiert schmilzt **16** bei 212°. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>): 1,4 (d, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(5)); 4,6 (qa, 1 H, H–C(5)); 6,9–7,6 (m, 5 arom. H und HO).

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub> Ber. C 59,07 H 4,51 Cl 15,85 N 6,26%  
(223,66) Gef. „ 59,3 „ 4,7 „ 15,5 „ 6,3 %

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. G. Chatterjee, V. V. Rao, S. K. Roy & H. P. S. Chawla, *Tetrahedron* 23, 493 (1967).
- [2] B. G. Chatterjee & R. F. Abdulla, *Z. Naturforsch.* 25b, 181 (1970).
- [3] B. G. Chatterjee, S. K. Lahiri & R. F. Abdulla, *Z. Naturforsch.* 25b, 675 (1970).
- [4] R. F. Abdulla, S. Lahiri, T. A. Crabb & R. Cahill, *Z. Naturforsch.* 26b, 95 (1971).
- [5] R. Gompper & H.-U. Wagner, *Angew. Chem.* 88, 389 (1976); *Int. Ed.* 15, 321 (1976).
- [6] K. Heyns & W. Stumme, *Chem. Ber.* 89, 2841 (1956).
- [7] E. Campaigne & R. D. Lake, *J. org. Chemistry* 24, 478 (1959).
- [8] D. L. Pain & R. Slack, *J. chem. Soc.* 1951, 2529.
- [9] H. Moser, *Ciba-Geigy AG, Deutsche Offenlegungsschrift* 2.350.944 (1974).
- [10] D. C. K. Chang, *Chevron Research, Co., US Pat.* 3.933.860 (1967).
- [11] Unveröffentlichte Versuche.
- [12] D. Seyferth, G. J. Murphy & B. Mauzé, *J. Amer. chem. Soc.* 99, 5317 (1977).
- [13] H. Henecka, *Fortschr. d. chem. Forschung* 1, 685 (1950).