

Synthesen von Heterocyclen, 100. Mitt.:

Zur Chemie der Spiro-1,3-oxazindione

Von

Helga Wittmann, D. Reichel und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 3. Juni 1967)

Spirooxazindione, dargestellt aus hydroaromatischen Anilen und monosubstituierten Malonsäuren, erleiden beim Erhitzen auf 130—150° in Gegenwart von Phenylisocyanat eine thermische Spaltung in CO₂, Cycloanonanil und ein Ketencarbonsäureanilid, welch letzteres zu Derivaten des 4-Hydroxycarbo-*styryls* ringschließt. Das 3-Benzylspiran **1** reagiert mit einem Überschuß an Phenylisocyanat auch zur 5-Benzyl-5-carboxanilino-1,3-diphenyl-barbitursäure. Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

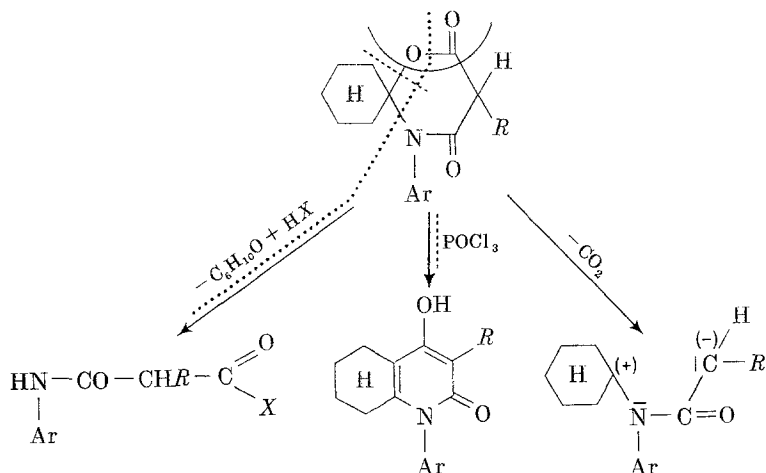
Spirooxazindiones, obtained from hydroaromatic aniles and monosubstituted malonic acids, are cleaved at 130—150° in the presence of phenylisocyanate yielding CO₂, cycloalkylideneaniline and ketene acid anilide. The latter reacts to derivatives of 4-hydroxycarbo-*styryle*. The 3-benzyl-spirooxazindione **1** reacts with an excess of phenylisocyanate to 5-benzyl-5-carboxanilino-1,3-diphenyl-barbituric acid. The mechanism of these reactions is discussed.

Spiro-1,3-oxazindione¹, die aus hydroaromatischen Anilen und Malonsäure bzw. monosubstituierten Malonsäuren leicht zugänglich sind, lassen sich mit Wasser, Ammoniak bzw. Aminen zu gemischtfunktionellen Malonsäurederivaten² aufsprengen. Weiters entstehen bei der Einwirkung von POCl₃ bzw. P₂O₅ auf diese Spiroverbindungen Tetrahydro-4-hydroxy-carbo-*styryle*¹. Der Oxazindionring öffnet sich also je nach angebotenen Substrat an verschiedenen Stellen. Darüber hinaus findet beim Erhitzen der genannten Verbindungen auf 130—150° auch ein thermischer Zerfall unter CO₂-Abspaltung statt. Der dabei zurückbleibende Molekül-

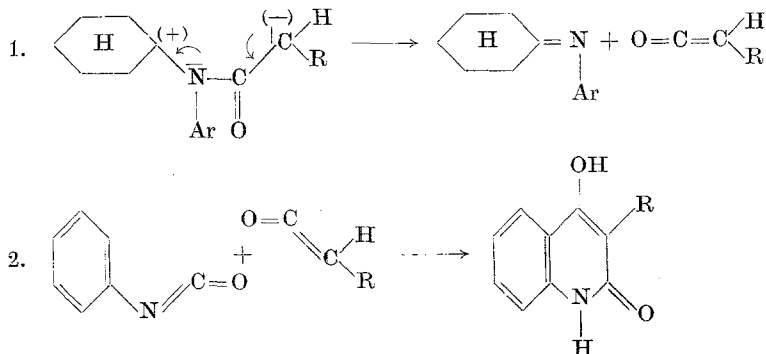
¹ E. Ziegler, K. Beleggrat und G. Brus, Mh. Chem. **98**, 555 (1967).

² E. Ziegler und G. Brus, Mh. Chem. **98**, 1100 (1967).

rumpf müßte dann als 1,4-Dipol eine Reaktion mit aktivierten Doppelbindungssystemen eingehen können.



Erhitzt man 3-Benzyl-2,4-dioxo-5-phenyl-1-oxa-5-azaspiro[5.5]-undecan (**1**) in Phenylisocyanat bis zur beendeten CO_2 -Entwicklung (ca. 15 Min.) auf 135° , so fallen nach dem Erkalten farblose Nadeln (45% d. Th.) an, die auf Grund der Elementaranalyse und des IR-Spektrums als 3-Benzyl-4-O-carboxanilino-carbostyryl (**10**) (siehe Tab. 1) erkannt worden sind. **10** läßt sich durch gelindes Erwärmen in 2*n*-NaOH quantitativ in 3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl³ (**17**) vom Schmp. 220° überführen. Weitere Ansätze mit in 3-Stellung methyl- oder äthylsubstituierten Spirooxazinonen (**2** und **3**) geben ebenfalls die 4-O-Carboxanilinderivate (**11** und **12**) der 3-Methyl- bzw. 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyryle⁴ **14** bzw. **15**.

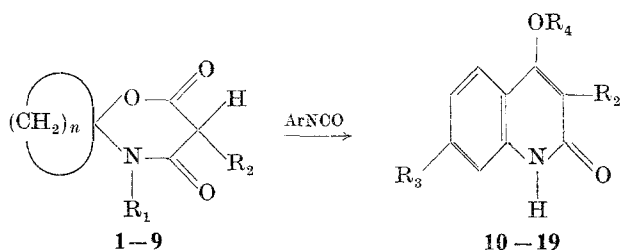


³ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **90**, 762 (1959).

⁴ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **87**, 503 (1956).

Diese Versuchsergebnisse legen die interessante Vermutung nahe, daß der bei der thermischen CO_2 -Abspaltung entstehende Molekülrumpf sofort weiter in Cyclanonanil und ein Aldoketen zerfällt, welches letzteres dann mit Phenylisocyanat zum 4-Hydroxycarbostyryl reagieren müßte.

Um diese Hypothese zu erhärten, ist zunächst versucht worden, im öligen Restprodukt nach der thermischen Zersetzung der Spirokörper Cyclohexanonanil gaschromatographisch nachzuweisen, was an Hand identischer Retentionszeiten mit einem Vergleichspräparat auch gelang.



Verb.	n	R ₁	R ₂
1 ¹	5	C ₆ H ₅	CH ₂ · C ₆ H ₅
2 ¹	5	C ₆ H ₅	CH ₃
3 ¹	5	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
4	5	C ₆ H ₅	CH ₂ · C ₆ H ₄ · Cl (p)
5	5	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂
6	5	C ₆ H ₄ · Cl (p)	C ₂ H ₅
7	5	C ₆ H ₄ · Cl (p)	CH ₂ · C ₆ H ₅
8	5	C ₆ H ₃ · (CH ₃) ₂	CH ₂ · C ₆ H ₅
9 ¹	6	C ₆ H ₅	CH ₂ · C ₆ H ₅

Verb.	R ₃	R ₂	R ₄
10	H	CH ₂ · C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ · NH · CO
11	H	CH ₃	C ₆ H ₅ · NH · CO
12	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ · NH · CO
13	Cl	CH ₂ · C ₆ H ₅	(m) Cl · C ₆ H ₄ · NH · CO
14 ⁴	H	CH ₃	H
15 ⁴	H	C ₂ H ₅	H
16	H	CH(CH ₃) ₂	H
17 ³	H	CH ₂ · C ₆ H ₅	H
18	H	(p) Cl · C ₆ H ₄ · CH ₂	H
19	Cl	CH ₂ · C ₆ H ₅	H

Weiters ist es noch möglich, die Abspaltung von Cyclohexanonanil auf chemischem Wege zu zeigen. Bei der Umsetzung mit *Schiffschen* Basen vom Typ des Benzalanilins läßt sich aus dem Reaktionsgemisch ein Produkt der Zusammensetzung C₃₉H₃₅N, Molgew. (osmometrisch in Chlorbenzol) 522 isolieren, dessen Konstitution noch nicht eindeutig geklärt ist und Gegenstand weiterer Untersuchungen sein soll. Denselben Körper erhält man aber

auch, wenn man von vornherein nur Cyclohexanonanil mit Benzalanilin unter analogen Bedingungen zur Reaktion bringt.

Versuche mit p-Chlorbenzalanilin führen, sowohl von in 3-Position verschiedenen substituierten Spirokörpern als auch vom Cyclohexanonanil selbst ausgehend, zu einem Produkt der Summenformel $C_{39}H_{32}Cl_3N$. Diese experimentellen Befunde legen den Schluß nahe, daß bei der thermischen Zersetzung von Spiro-1,3-oxazindionen neben CO_2 auch die Cyclanonanilkomponente wieder frei wird.

Tabelle 1

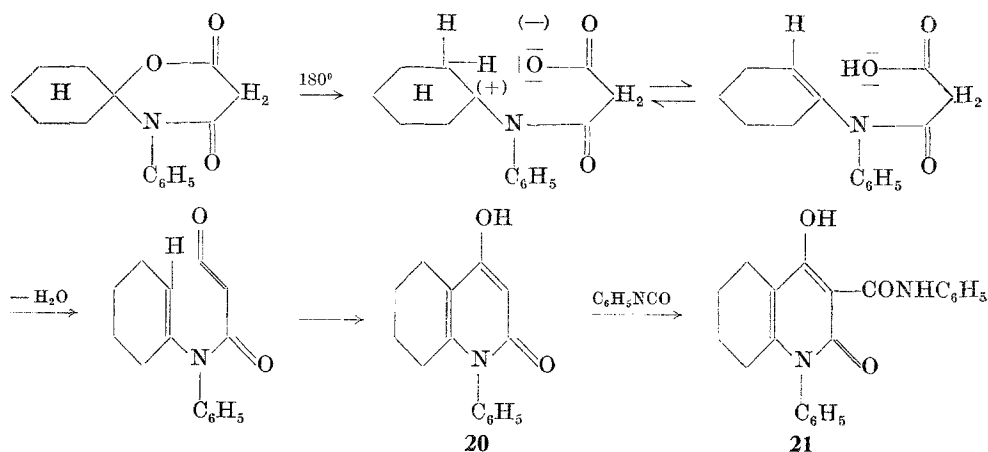
Ausgangsstoffe		O-Carb-oxanilino-carbostyryl	Ausb., %	Schmp., °C	Durch Verseifung entstehendes 4-Hydroxy-carbostyryl
Spiro-oxazinon	Aryliso-cyanat				
1¹	C ₆ H ₅ NCO	10	45	205	17³
7	C ₆ H ₅ NCO	10	29	205	17³
8	C ₆ H ₅ NCO	10	25	205	17³
9¹	C ₆ H ₅ NCO	10	12	205	17³
2¹	C ₆ H ₅ NCO	11	6	246	14⁴
3¹	C ₆ H ₅ NCO	12	9	218	15⁴
6	C ₆ H ₅ NCO	12	17	218	15⁴
4	C ₆ H ₅ NCO	—	7	—	18
1	m-ClC ₆ H ₄ NCO	13	5,5	242—245	19
8	m-ClC ₆ H ₄ NCO	13	8	242—245	19
5	C ₆ H ₅ NCO	—	9	—	16

Prinzipiell wäre auch ein Zerfall der Spirooxazinone in Cyclanon und das Halbanilid einer Ketencarbonsäure denkbar, wobei letzteres durch intramolekularen Ringschluß zum Carbostyryl reagieren könnte. Doch ist aus den folgenden Versuchsergebnissen *eindeutig* zu schließen, daß der aromatische Rest des Arylisocyanates den carbocyclischen Teil des Carbostyryls liefert. Bei der Umsetzung von 3-Benzyl-5-(2',6'-dimethylphenyl)-2,4-dioxo-1-oxa-5-azaspiro[5,5]undecan (**8**) mit Phenylisocyanat läßt sich ebenfalls das 4-Hydroxy-carbostyrylderivat **10** bzw. **17** isolieren. Wenn aber ein Ketencarbonsäureanilid als Spaltprodukt aufscheinen würde, so wäre in diesem Fall der Ringschluß zum Carbostyrylssystem auf Grund der Methylsubstituenten in 2- und 6-Stellung am Anilin nicht möglich.

Führt man die thermische Spaltung der Spirooxazinone in Gegenwart von m-Chlorphenylisocyanat durch, so erhält man das entsprechende 3-Benzyl-7-chlor-4-O-(m-chlorcarboxanilino)-carbostyryl (**13**). p-Chlorphenylisocyanat, α -Naphthylisocyanat und Phenylsenföl sind dagegen als Reaktionspartner ungeeignet. Ist aber der Anilinteil im Spirokörper chlorsubstituiert, wie bei **6** und **7**, so erhält man chlorfreie Reaktionsprodukte mit Phenylisocyanat (**10** und **12**). Aus diesen Versuchsergebnissen ließe

sich der Schluß ziehen, daß Aldoketene als Spaltprodukte der Spirooxazindione mit Arylisocyanaten zum Carbostryl reagieren.

Eine interessante Ausnahme stellt der in 3-Position unsubstituierte Spirokörper¹ dar, welcher beim trockenen Erhitzen auf 180° nur teilweise wieder Cyclohexanonanil abspaltet, wie die gaschromatographische Analyse zeigt. Ein kleiner Teil dieses Spirooxazindions geht nämlich nur eine thermische Lactonspaltung ein, wonach unter Wasserabspaltung und Protonenwanderung ein intramolekularer Ringschluß zum N-Phenyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostryl⁵ (**20**) stattfindet. Führt man diese Reaktion in Gegenwart von Phenylisocyanat durch, so erhält man, wie das IR-Spektrum bestätigt, das C-Carboxanilid-derivat **21**. In diesem Fall stellt die thermische Lactonspaltung eine Konkurrenzreaktion zur destruktiven Spaltung unter CO₂-Verlust dar. Diese Beobachtung konnte an Spirokörpern aus monosubstituierten Malonsäuren in keinem Fall gemacht werden.



Für den Mechanismus der Carbostrylbildung kommen nun mehrere Möglichkeiten in Betracht.

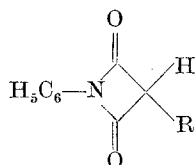
In Anlehnung an Versuche von *Povarov*⁶ et al. über die Reaktion von Benzalanilin mit Keten, welche zum 2-Phenyl-2,3-dihydrochinolon-(4) führt, könnte eine 1,4-Addition des Aldoketens an das Phenylisocyanat vorge schlagen werden. (Siehe S. 2226, Gleichung 2.)

Modellversuche, Phenylisocyanat mit Keten umzusetzen, haben aber auch bei BF₃-Katalyse keinerlei Erfolg gebracht. Beide Reaktionspartner sind unverändert geblieben. Da Keten selbst den am wenigsten reaktionsfähigen Vertreter dieser Substanzklasse darstellt, ist darauffolgend das Verhalten von Aldoketen gegenüber Phenylisocyanat untersucht worden. So

⁵ E. Ziegler, G. Kleineberg und K. Beleggratis, Mh. Chem. **98**, 77 (1967).

⁶ S. Povarov, J. Grigos und M. Mikhailov, Serie Khimicheskaya **11**, 2039 (1963); Chem. Abstr. **60**, 5451 e (1963).

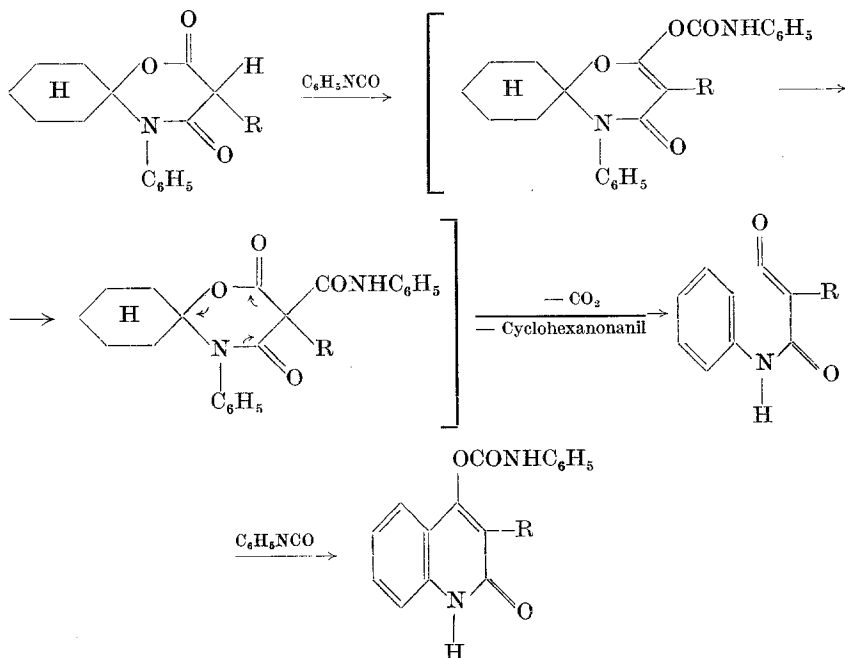
reagieren *in situ*⁷ dargestelltes Phenyl- und *m*-Nitrophenylketen in siedendem Phenylisocyanat nicht zu den erwarteten Carbostyryl-Derivaten, sondern unter 1,2-Addition an die C=N-Doppelbindung zu den Azetidindionen **22** und **23**. Diese Verbindungen sind laugenunlöslich und zeigen im IR-Spektrum die charakteristische Azetidindion-Absorption bei 1725—1770/cm⁸.



22 : R = C₆H₅

23 : R = C₆H₄ · NO₂(*m*)

Auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse muß man annehmen, daß der Angriff des Phenylisocyanats schon vor der destruktiven Spaltung der Spirokörper erfolgt, wie im nachstehenden Formelbild gezeigt wird.



Bereits 1904 teilten *Dieckmann*, *Hoppe* und *Stein*⁹ in einer Abhandlung über das Verhalten von 1,3-Dicarbonylverbindungen gegenüber Phenyl-

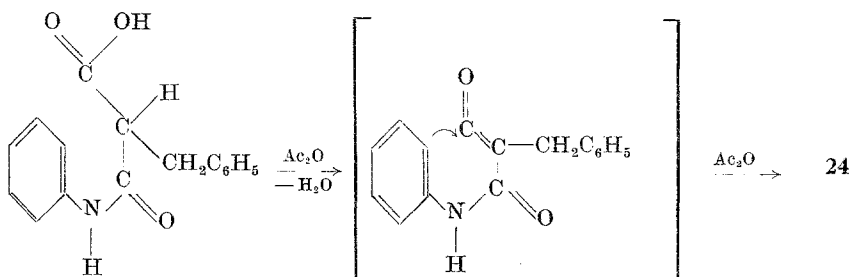
⁷ W. Ried und W. Radt, Ann. Chem. **688**, 170 (1965).

⁸ A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi, J. Rutschmann, E. Schreir, R. Steiner, R. Suess und A. Vogel, Helv. chim. Acta **42**, 918 (1959).

⁹ W. Dieckmann, J. Hoppe und R. Stein, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4627 (1904). Vgl. H. Muxfeldt, G. Grethe und W. Rogalski, J. org. Chem. **31**, 2429 (1966).

isocyanat mit, daß bei cyclischen Verbindungen dieser Art primär ein O-Carboxanilid gebildet wird, welches sich bei höherer Temperatur sehr rasch zum isomeren C-Carboxanilid umlagert. Ähnliche α -Pyronon-3-carboxanilide sind bei 160—180° auch von *Mollow*¹⁰ mit Phenylisocyanat erhalten worden.

Im Falle der Reaktion zwischen Spirooxazindionen und Phenylisocyanat könnte nun gleichzeitig mit der Isomerisierung des O-Carboxanilids zum C-Carboxanilid die CO₂-Abspaltung stattfinden; in einem gleitenden Reaktionsmechanismus trennt sich das hydroaromatische Anil vom Restmolekül. Das verbleibende Ketencarbonsäureanilid stabilisiert sich dann unter intramolekularer Protonenwanderung zum 4-Hydroxycarbo-styryl. Diese Hypothese hat eine Stütze in der Umsetzung von Benzylmalonsäuremonoanilid mit Acetanhydrid, wobei man bereits nach kurzem Erhitzen der beiden Komponenten 3-Benzyl-4-acetoxy-carbo-styryl (**24**) isolieren kann; eine Reaktion, die ebenfalls über ein Ketencarbonsäureanilid verlaufen sollte.



Zu einem analogen Ergebnis sind *Mehta* und *Patel*¹¹ bei der Umsetzung von Malonsäuremonoanilid in Polyphosphorsäure bei 140° gekommen.

Ein weiterer experimenteller Befund, welcher auf die intermediäre Bildung eines Ketencarbonsäureanilids aus dem Spirooxazinon und Phenylisocyanat schließen läßt, ergibt sich aus Beobachtungen bei der thermischen Spaltung des Benzylspirooxazindions **1** in Gegenwart von Phenylisocyanat bei 150°. Das zunächst anfallende Rohprodukt besteht hier nämlich aus einem Gemisch von zwei Substanzen, welche sich nach dem gemeinsamen Umfällen aus NaOH/HCl durch fraktionierte Kristallisation trennen lassen. Es handelt sich um 3-Benzyl-4-hydroxycarbo-styryl³ (**17**) und 5-Benzyl-1,3-diphenyl-barbitursäure¹² (**26**) bzw. vor der Verseifung um deren Carboxanilinderivate **10** und **25**. Die überwiegende Bildung des einen oder anderen Produktes ist von der Phenylisocyanat-Konzentration und von der Temperatur abhängig, wie Tab. 2 zeigt.

¹⁰ *D. Mollow*, U.S.Pat. 3 122 557 vom 25. 2. 1964.

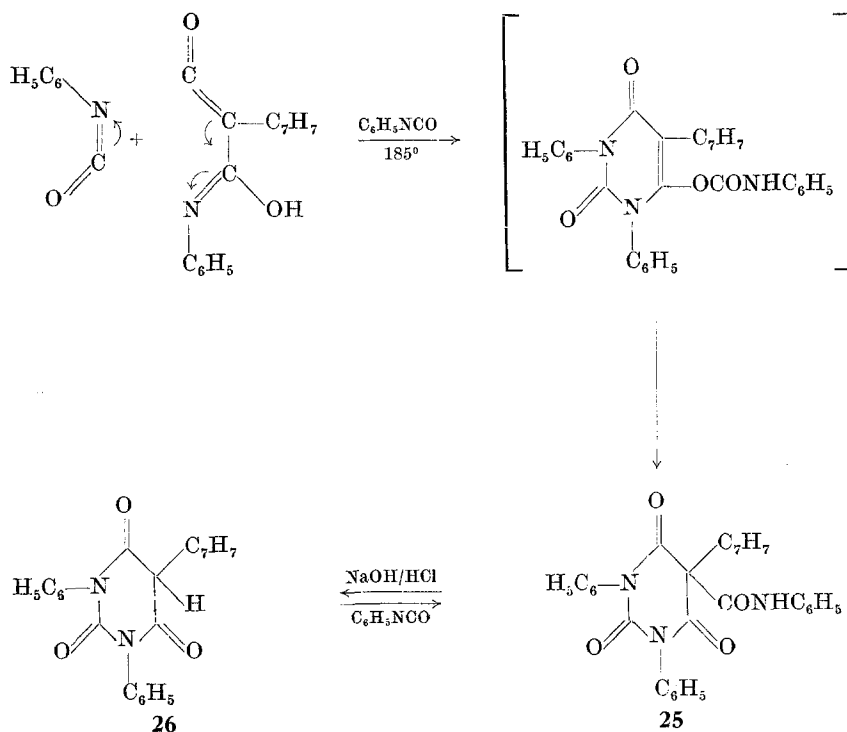
¹¹ *C. M. Mehta* und *G. H. Patel*, Chem. Abstr. **1960**, 7711 h.

¹² *E. Ziegler* und *G. Kleineberg*, Mh. Chem. **96**, 1352 (1965).

Tabelle 2

Endprodukt	Überschuß an Phenylisocyanat		
	10fach 150°	20fach 135°	185°
Barbitursäure	+	—	+
Carbostyryl	+	+	—

Diese Barbituratbildung kann nur so vor sich gehen, daß sich bei großem Überschuß an Phenylisocyanat und gleichzeitig erhöhter Energiezufuhr (150–185°) ein zweites Molekül Phenylisocyanat an das intermediär gebildete Ketencarbonsäureanilid in einer 1,4-Addition anlagert.



Die Identifizierung der Barbitursäure **26** ist an Hand eines nach Ziegler und Kleineberg¹² hergestellten Vergleichspräparates durch Schmp. und Mischschmp. vorgenommen worden. **26** läßt sich beim Behandeln mit Phenylisocyanat wieder in die 5-Benzyl-5-carboxyanilino-1,3-diphenyl-barbitursäure (**25**) überführen, deren Struktur auf Grund der spektroskopischen Daten (IR, NMR und UV) eindeutig als C-Carboxanilid erwiesen ist. Auch in diesem Fall geht, wie das Reaktionsschema zeigt, das primär gebildete O-Carboxyanilinderivat bei der hohen Temperatur (185°) in das isomere C-Carboxyanilino-Produkt über.

Ein ähnlicher Fall von Barbituratbildung aus einem Ketenderivat und 2 Mol Phenylisocyanat ist in jüngster Zeit auch von *Effenberger*¹³ und Mitarbeitern beschrieben worden.

Da diese Barbituratbildung ausschließlich beim benzylsubstituierten Spirokörper **1** zu beobachten ist, muß man wohl annehmen, daß das Ketencarbonsäureanilid nur durch den Benzylrest hinlänglich stabilisiert wird, um als Zwischenprodukt und nicht bloß als Übergangszustand aufzutreten.

Die hier angeführten experimentellen Ergebnisse zeigen, daß sich aus Spirooxazindionen durch Erhitzen in Arylisocyanaten 4-Hydroxycarbo-styrylderivate bilden, wobei eindeutig feststeht, daß die Lactam- und die ankondensierte aromatische Komponente vom Isocyanat beigestellt werden.

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

Herrn Dr. *H. Sterk* sei für die Aufnahme und Interpretation der Spektren und Dr. *H. Binder* für die gaschromatographischen Analysen gedankt.

Experimenteller Teil

1. 3-*p*-Chlorbenzyl-2,4-dioxo-5-phenyl-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undecan (**4**)

Man versetzt 17,3 g Cyclohexanonanil in 70 ml Ac_2O mit 22,8 g *p*-Chlorbenzylmalonsäure. Nach 24 Stdn. bei 20° werden die farblosen Prismen abgenußt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 13 g (34% d. Th.); Schmp. 137° (u. Zers.).

$C_{22}H_{22}ClNO_3$. Ber. Cl 8,98. Gef. Cl 9,20.

2. 2,4-Dioxo-5-phenyl-3-isopropyl-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undecan (**5**)

Analog Vers. 1. Aus 17 g Cyclohexanonanil in 50 ml Ac_2O und 14 g Isopropylmalonsäure. Farblose Prismen aus Äthanol vom Schmp. 135° (u. Zers.). Ausb. 17 g (57% d. Th.).

$C_{18}H_{23}NO_3$. Ber. N 4,65. Gef. N 4,68.

3. 3-Äthyl-5-*p*-chlorphenyl-2,4-dioxo-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undecan (**6**)

Aus 21 g Cyclohexanon-*p*-chloranil in 50 ml Ac_2O und 13 g Äthylmalonsäure. Nach 24 Stdn. bei 20° wird im Vak. eingengt und der ölige Rückstand mit Äthanol angerieben. Farblose Nadeln aus Alkohol, Schmp. 118° (u. Zers.). Ausb. 17 g (50% d. Th.).

$C_{17}H_{20}ClNO_3$. Ber. Cl 11,02. Gef. Cl 10,91.

¹³ *F. Effenberger, R. Gleiter und G. Kiefer*, Chem. Ber. **99**, 3892 (1966).

4. *3-Benzyl-5-p-chlorphenyl-2,4-dioxo-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undecan* (7)

10 g Cyclohexanon-p-chloranil in 40 ml Ac_2O mit 8,5 g Benzylmalonsäure werden wie unter 3. behandelt. Farblose Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 143° (u. Zers.). Ausb. 10,7 g (57,8% d. Th.).

$C_{22}H_{22}ClNO_3$. Ber. Cl 8,98. Gef. Cl 8,92.

5. *5-Benzyl-3-(2,6-dimethylphenyl)-2,4-dioxo-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undecan* (8)

Man versetzt 20,1 g Cyclohexanon-(2',6'-dimethyl)-anil in 50 ml Ac_2O mit 19,4 g Benzylmalonsäure, läßt 4 Tage bei 20° stehen, saugt die gebildeten Kristalle ab und reinigt aus Alkohol. Ausb. 14 g (40% d. Th.); Schmp. 143° (u. Zers.).

$C_{24}H_{27}NO_3$. Ber. C 76,36, H 7,28, N 4,15.
Gef. C 76,58, H 7,28, N 4,15.

6. *3-Benzyl-4-O-carboxanilido-carbostyryl* (10)

a) Beim Erhitzen von 2 g **1** in 10 ml Phenylisocyanat durch 15 Min. auf 135° bildet sich **10**, welches nach dem Erkalten rasch abgesaugt und mit Toluol gewaschen wird. Aus Eisessig farblose Nadeln.

b) Aus 2,5 g **7** 10 Min. bei 150° .

c) Aus 2 g **8** 15 Min. bei 150° .

d) Aus 4 g **9** 10 Min. bei 160° .

$C_{23}H_{18}N_2O_3$. Ber. C 74,58, H 4,90, N 7,56.
Gef. C 74,23, H 5,11, N 7,56.

IR-Spektrum in KBr

3300/cm	NH (Carbamoyl)
3100—2800/cm	NH (assoziiert)
1720/cm	CO (Carboxanilino)
1665/cm	CO
1600, 1580/cm	C=C
1520/cm	NH (Carboxanilino)

Löst man **10** unter gelindem Erwärmen in 2*n*-NaOH, so fällt beim Ansäuern mit verd. HCl quantitativ *3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl*³ (**17**) vom Schmp. 220° an, welches durch Erhitzen mit Phenylisocyanat wieder in **10** übergeführt werden kann.

7. *4-O-Carboxanilido-3-methyl-carbostyryl* (11)

Analog 6. aus 2 g **2** in 10 ml Phenylisocyanat 15 Min. bei 150° . Die Reinigung erfolgt aus Eisessig.

$C_{17}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 69,38, H 4,79, N 9,52.
Gef. C 69,22, H 4,60, N 9,56.

Analog Versuch 6. läßt sich **11** quantitativ zum *4-Hydroxy-3-methyl-carbostyryl*⁴ (**14**), Schmp. $211—212^\circ$, verseifen.

8. 3-Äthyl-4-O-carboxanilido-carbostyryl (12)

a) Reaktionsansatz: 2 g **3** in 10 ml Phenylisocyanat analog 7.b) Aus 2,5 g **6** in 10 ml Phenylisocyanat 15 Min. bei 160°. Farblose Nadeln aus Eisessig. $C_{18}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 70,12, H 5,23, N 9,08.

Gef. C 69,88, H 5,32, N 9,00.

Die Hydrolyse von **12** analog Ansatz 6. gibt quantitativ 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyryl⁴ (**15**) vom Schmp. 260—263°.9. 3-Benzyl-4-O-(*m*-chlorcarboxanilido)-7-chlor-carbostyryl (13)c) Ein Gemisch von 3 g **1** und 10 ml *m*-Chlorphenylisocyanat wird 20 Min. lang auf 200° gehalten. Man reibt nach dem Erkalten mit Toluol an und kristallisiert aus Eisessig um.b) Analog 9a. aus 2,5 g **8** und 10 ml *m*-Chlorphenylisocyanat 30 Min. bei 200°. $C_{23}H_{16}Cl_2N_2O_3$. Ber. C 62,88 H 3,67 N 6,38 Cl 16,14.

Gef. C 62,24 H 3,85 N 6,20 Cl 16,41.

IR-Spektrum in KBr

3300/cm	NH (Carboxanilino)
3100—2700/cm	NH (assoziiert)
1720/cm	CO (Carboxanilino)
1670/cm	CO
1600, 1580/cm	C=C
1520/cm	NH (Carboxanilino)
780, 750/cm	3fach substituiert. Aromat

 $C_{16}H_{12}ClNO_2$. Ber. Cl 12,41 Gef. Cl 12,33.Die Verseifung von **13** mit 2*n*-NaOH führt nach dem Ansäuern mit verd. HCl quantitativ zum 3-Benzyl-7-chlor-4-hydroxycarbostyryl (**19**). Kristalle aus Äthanol/Wasser vom Schmp. 255—258°. $C_{16}H_{12}ClNO_2$. Ber. Cl 12,41. Gef. Cl 12,33

10. 4-Hydroxy-3-isopropyl-carbostyryl (16)

Erhitzt man 5 g **5** mit 20 ml Phenylisocyanat 10 Min. auf 150°, so fällt **16** in Form farbloser Nadeln an. Die Reinigung erfolgt aus Eisessig. Schmp. 235—240°. $C_{12}H_{13}NO_2$. Ber. C 70,91, H 6,45, N 6,89.

Gef. C 71,14, H 6,38, N 6,91.

Mol. Gew. (osmometrisch in DMF). Ber. 203. Gef. 208.

IR-Spektrum in KBr

3300—2900/cm	OH, NH (assoziiert)
1640/cm	CO
1610, 1550/cm	C=C

11. 3-(*p*-Chlorbenzyl)-4-hydroxy-carbostyryl (18)2,5 g **4** werden mit 10 ml Phenylisocyanat 10 Min. auf 150° gehalten. Man fällt die resultierenden Nadeln zunächst aus 2*n*-NaOH/verd. HCl um und reinigt aus Eisessig. Schmp. 249—251°. $C_{16}H_{12}ClNO_2$. Ber. C 67,26, H 4,23, N 4,90, Cl 12,41.

Gef. C 66,80, H 4,40, N 5,12, Cl 12,55.

12. 4-Hydroxy-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl⁵ (20)

Man erhitzt 3 g 2,4-Dioxo-3-phenyl-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undecan im offenen Erlenmeyer kurz auf 180°. Nach dem Erkalten werden durch Anreiben mit Äther feine Nadeln gewonnen, die man wiederholt aus siedender 2*n*-NaOH mit verd. HCl umfällen muß. Aus Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 318° (u. Zers.); Ausb. 0,3 g (11% d. Th.). Der Mischschmp. mit einem nach Ziegler und Kleineberg⁵ hergestellten Produkt zeigt keine Depression.

13. 3-Carboxanilido-4-hydroxy-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-carbostyryl (21)

Aus einem Gemisch von 3 g 2,4-Dioxo-3-phenyl-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undecan und 10 ml Phenylisocyanat erhält man analog 11. 0,3 g (7% d. Th.) an **21**, welches nach Reinigung aus Eisessig einen Schmp. von 268° (u. Zers.) zeigt.

$C_{22}H_{20}N_2O_3$. Ber. N 7,77. Gef. N 7,63.

IR-Spektrum in KBr

3100—2800, 2600/cm	OH (assoziiert)
2950/cm	NH
1650/cm	CO—NH
1610, 1600/cm	Aromat
1550/cm	CO (Amid I)

14. 3-(3'-Nitrophenyl)-1-phenyl-azetidin-2,4-dion (23)

4 g 3-Nitro-benzoyl-diazoketon¹⁴ werden mit 35 ml Phenylisocyanat 40 Min. auf 150° erhitzt. Die nach dem Erkalten isolierten gelben Nadeln reinigt man aus Eisessig. Schmp. 230—234°; Ausb. 0,5 g (8,5% d. Th.).

$C_{15}H_{10}N_2O_4$. Ber. C 63,83, H 3,57, N 9,93.
Gef. C 63,71, H 3,39, N 9,73.

Mol.Gew. (osmometrisch in DMF). Ber. 282. Gef. 286.

IR-Spektrum in KBr

1740/cm	CO (Azetidinon ⁸)
1530, 1350/cm	NO ₂

15. 1,3-Diphenyl-azetidin-2,4-dion (22)

Analog Versuch 14. bildet sich aus Benzoyldiazoketon und Phenylisocyanat eine geringe Menge **22**, welche aus Chlorbenzol umkristallisiert wird. Schmp. 260—268° (u. Zers.).

IR-Spektrum in KBr

1750/cm	CO (Azetidinon ⁸)
1650/cm	C=C

16. 4-Acetoxy-3-benzyl-carbostyryl (24)

1 g Benzylmalonsäuremonoanilid und 0,5 g wasserfr. Na-acetat werden in gleichen Portionen innerhalb von 15 Min. unter Rühren in 20 ml siedendes

¹⁴ R. P. Kapoor, K. C. Gupta und S. M. Gupta, Chem. Zbl. 1966, 10709.

Ac_2O eingetragen und noch 15 Min. im Sieden gehalten. Die farblosen Nadeln reinigt man am besten aus Ac_2O . Schmp. 238° ; Ausb. 0,5 g (41,5% d. Th.).

$C_{18}H_{15}NO_3$. Ber. C 73,72, H 5,15, N 4,78.
Gef. C 73,45, H 5,14, N 4,97.

Die Verseifung von **24** in verd. NaOH oder Pyridin gibt quantitativ 3-Benzyl-4-hydroxycarbostyryl³.

17. 5-Benzyl-5-carboxanilido-1,3-diphenyl-barbitursäure (**25**)

Man erhitzt 2 g **1** in 20 ml Phenylisocyanat 15 Min. lang auf 185° . Die nach dem Erkalten anfallenden Kristalle werden aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. $200-201^\circ$; Ausb. 0,9 g (32% d. Th.).

$C_{30}H_{23}N_3O_4$. Ber. N 8,59. Gef. N 8,33.

Mol.Gew. (osmometrisch in DMF). Ber. 489,5. Gef. 492.

IR-Spektrum in KBr

3420/cm	NH
1750, 1700, 1690/cm	CO
1670/cm	Amid I
1540/cm	Amid II

NMR-Spektrum (2,5proz. in $(CD_3)_2SO + CDCl_3$).

T: 2,4—3,1	Multipllett	20 arom. H
6,32	Singulett	CH_2
0	Singulett	NH (verschwindet mit D_2O , Hydrolyse)

UV-Spektrum in Methanol

Alkalisch: λ_{max} 231 m μ (log ϵ 4,38)

272 m μ (log ϵ 4,32)

Sauer: 232 m μ (log ϵ 4,18)

18. 5-Benzyl-1,3-diphenyl-barbitursäure¹² (**26**)

Löst man **25** unter gelindem Erwärmen in 2*n*-NaOH auf, so fällt beim Ansäuern mit verd. HCl **26** durch Anreiben mit Methanol aus. Gereinigt wird aus Methanol/Wasser. Schmp. sowie Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat¹² 133° ; Ausb. quantitativ.

26 geht beim Erhitzen mit Phenylisocyanat wieder in das Carboxanilinderivat **25** über.

19. Gaschromatographischer Nachweis von Cyclohexanonanil

Säulenmaterial: stationäre Phase „Carbowax 20 M“ zu 10% auf „Chromosorb W“, 200 cm lang, Innendurchmesser der Säule 0,3 cm.

Säulentemperatur: $110-210^\circ$ programmiert mit $5^\circ/\text{Min}$. Trägergas-Strömungsgeschwindigkeit: 40 ml He/Min. Anzeige: Flammenionisations-detektor.