

Über eine Synthese gemischtfunktioneller Malonsäurederivate

Von

E. Ziegler und G. Brus

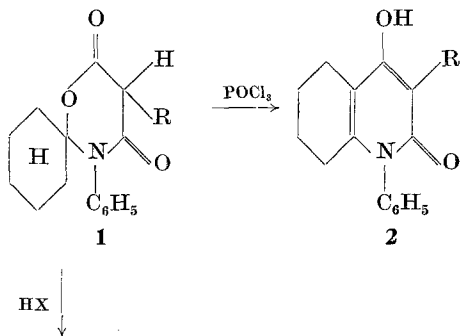
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 14. Februar 1967)

Spiro-1,3-oxazinone¹ lassen sich mit H_2O , NH_3 bzw. Aminen oder mit $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{NH}_2$, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{OH}$, Piperidin und Morpholin zu gemischtfunktionellen Malonsäurederivaten aufsprengen.

Various derivatives of malonic acid monoanilide are obtained by the cleavage reaction of spiro-1,3-oxazinone¹ with water, ammonia, amines, hydrazine, hydroxylamine, piperidine and morpholine.

*E. Ziegler*¹ und Mitarbeiter haben vor kurzem gezeigt, daß Malonsäuren und ihre Monosubstitutionsprodukte in Acetanhydrid mit Cyclanon-anilen zu Spiro-1,3-oxazinonen (1) reagieren. Diese lassen sich mit Hilfe von POCl_3 leicht in 4-Hydroxy-5,6-polymethylen-pyridone-(2) (2) umwandeln.



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

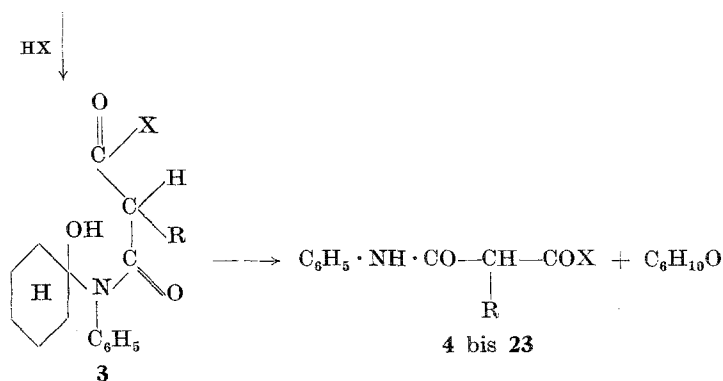


Tabelle 1

Nr.	R	X	Ausb., % d.Th.	Schmp., ° C	Ber. N	Gef. N	Summenformel
4 ²	H	OH	73	132	—	—	C ₉ H ₉ NO ₃
5 ³	CH ₃	OH	63	160	—	—	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃
6 ⁴	C ₂ H ₅	OH	76	152	—	—	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃
7	C ₇ H ₇	OH	72	173	5,20	5,37	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃
8 ⁵	H	NH ₂	88	169	—	—	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂
9	CH ₃	NH ₂	72	196	14,58	14,69	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂
10 ⁶	C ₂ H ₅	NH ₂	70	188	—	—	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂
11	C ₇ H ₇	NH ₂	59	204	10,44	10,28	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂
12 ⁷	H	NHCH ₃	54	163	—	—	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂
13	CH ₃	NHCH ₃	80	153	13,58	13,70	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂
14	C ₂ H ₅	NHCH ₃	72	179	12,72	12,93	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂
15	C ₇ H ₇	NHCH ₃	62	194	9,92	9,70	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂
16	H	N(CH ₃) ₂	88	116	13,58	13,86	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂
17 ⁸	H	NHNH ₂	94	183	—	—	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₂
18	CH ₃	NHNH ₂	60	140	20,28	20,32	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂
19	C ₂ H ₅	NHNH ₂	52	160	18,99	18,88	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₂
20	C ₇ H ₇	NHNH ₂	74	169	14,83	14,35	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂
21	H	NHOH	73	165	14,43	14,54	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₃
22	H	C ₅ H ₁₀ N	74	122	11,38	11,36	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂
23	H	C ₄ H ₈ NO	47	138	11,28	11,64	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃

Anders verhalten sich solche Spiro-oxazinone gegenüber H₂O bzw. alkalisch wirkenden Substanzen wie NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, NH₃ und verschiedenen Aminen, Hydrazin, Hydroxylamin, Piperidin und Morpho-

² L. Rügheimer, Ber. deutsch. chem. Ges. **17**, 736 (1884).

³ L. Wolff, Ann. Chem. **394**, 45 (1912); Schmp. 166°.

⁴ H. Staudinger und H. Bereza, Ber. deutsch. chem. Ges. **42**, 4914 (1910).

⁵ M. A. Whiteley, Proc. Roy. Soc. [London] **20**, 92 (1904); Schmp. 163°.

⁶ M. Freund und B. B. Goldsmith, Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, 1246 (1888); Schmp. 182°.

⁷ R. W. West, J. Chem. Soc. [London] **127**, 750 (1925); Schmp. 151°.

⁸ B. S. Rathore und P. J. Ittyerah, J. Indian Chem. Soc. **37**, 591 (1960).

lin. Während die Spiroverbindung **1** ($R = H$) schon durch H_2O eine Spaltung erfährt, erwiesen sich ihre Analogen ($R = CH_3, C_2H_5, CH_2C_6H_5$) gegenüber den angeführten Reagentien resistenter.

Als Primärprodukt bei diesen Abbaureaktionen treten jeweils labile Halbaminale des Typs **3** auf, die sofort in cyclische Ketone (z. B. Cyclohexanon, das als 2,4-Dinitrophenylhydrazon gefaßt werden kann) und in Derivate des Halbanilides von Malonsäuren (**4** bis **23**) zerfallen. Da die geschilderten Reaktionen recht glatt verlaufen, hat man die Möglichkeit, gemischtfunktionelle Malonsäure-Derivate herzustellen, die auf konventionellem Wege oft umständlich und nur schwer synthetisierbar sind. So lassen sich Anilid-Säuren, Anilid-Säureamide und -Säurehydrazide, Anilid-Säurepiperidide und -Säuremorpholide sowie Hydroxamsäuremonoanilide verschiedener Malonsäuren bequem darstellen.

Die Verwendung der entsprechenden Cycloheptan- bzw. Cyclooctanspiro-oxazinone an Stelle von **1** bringt keine Vorteile, da die Ausbeuten an Endprodukten meist beträchtlich geringer sind.

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

Experimenteller Teil

1. *Anilid-Säuren 4 bis 7*

Man löst jeweils die entsprechende Spiroverbindung in verd. NaOH, erhitzt kurze Zeit und fällt die gebildeten Anilid-Säuren durch verd. HCl.

Das in der Lit. noch nicht beschriebene *Benzylmalonsäuremonoanilid* (**7**) kristallisiert aus Äthanol in Blättchen, Schmp. 173° .

2. *Malonsäure-amid-anilide (8 bis 11)*

In diesen Fällen ist es günstig, die Spiroderivate in konz. NH_3 einzutragen und die Lösungen im Autoklaven 1 Stde. auf etwa 90° zu erhitzen, da unter Normaldruck die Umsätze geringer sind.

9 kristallisiert aus wenig Äthanol in Stäbchen, **11** aus dem gleichen Solvens in Nadeln.

3. *Malonsäure-methylamid-anilide (12 bis 15)*

Die Methylamide **12**, **13** und **14** können durch kurzes Erwärmen der entsprechenden Spiro-oxazinone in wäßr. Methylamin-Lösung erhalten werden. Im Falle der Benzylmalonsäure-Verbindung **15** ist es notwendig, die Reaktion durch 2 Stdn. bei 90° unter Druck vorzunehmen.

13 und **14** kristallisieren aus H_2O , **15** aus verd. Äthanol.

4. *Malonsäure-dimethylamid-anilid (16)*

erhält man durch kurzes Erhitzen von **1** ($R = H$) in wäßr. Dimethylamin-Lösung. Aus H_2O Nadeln.

5. *Malonsäure-hydrazid-anilide* (**17** bis **20**)

Es werden jeweils die entsprechenden Spiro-Verbindungen in wenig verd. Äthanol aufgenommen, die berechnete Menge an Hydrazinhydrat zugefügt und dann kurz zum Sieden erhitzt. Die Verbindungen **17** bis **20** können aus H_2O gereinigt werden.

6. *Malonhydroxamsäure-anilid* (**21**)

Zu einer mit NaOH neutralisierten Hydroxylamin-Lösung gibt man in der Siedehitze **1** ($R = H$) zu. Nach dem Erkalten fallen zu Büscheln verwachsene Nadeln an. **21** gibt mit $FeCl_3$ -Lösung eine violette Färbung sowie mit Cu^{II} -Salzen einen Niederschlag.

7. *Malonsäure-piperidid-anilid* (**22**)

Die Verbindung **1** ($R = H$) wird solange in wäßr. Piperidin erhitzt, bis **1** vollständig gelöst ist. Aus H_2O farblose Nadeln.

8. *Malonsäure-morpholid-anilid* (**23**)

Das Morpholid **23** läßt sich analog Versuch 7 synthetisieren. Nach einigen Stdn. fallen farblose Kristalle an.