

## Zur Synthese kondensierter Heterocyclen aus Malonsäurederivaten

Synthesen von Heterocyclen, 159. Mitt.

Von

**Th. Kappe, M. Ali A. Chirazi und E. Ziegler**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 19. April 1971)

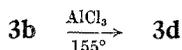
### *Syntheses of Heterocycles, CLIX: Syntheses of Fused Heterocycles from Malonic Acid Derivatives*

The reaction of 2-substituted benzoxazoles (**1 a**, **1 c**), benzothiazoles (**1 b**, **1 d**) and benzoselenazole (**1 e**) with 2,4,6-trichlorophenyl malonates (**2 a**, **b**) gives—depending on the nature of the alkyl substituent—the fused hydroxypyridones **3** or their hydroxypyrono derivatives. 2,5-Dimethyl-thiadiazol **5** reacts in the same way with **2 a** yielding the pyrono-thiadiazolopyridon **7**.

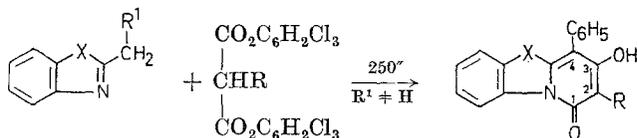
Die Reaktion der 2-alkylsubstit. Benzoxazole (**1 a**, **1 c**), Benzothiazole (**1 b**, **1 d**) und des Benzoselenazols (**1 e**) mit Malonsäuretrichlorphenylestern (**2 a**, **b**) führt in Abhängigkeit von der Art des Alkylrestes zu den kondensierten Hydroxypyridonen **3** oder deren Hydroxypyronoderivaten **4**. In analoger Weise reagiert 2,5-Dimethyl-thiadiazol (**5**) mit **2 a** zu einem Pyrono-thiadiazolo-pyridon (**7**).

In einer im Druck befindlichen Mitteilung<sup>1</sup> wird über die Reaktion von Enaminen, aber auch von Azomethinen, mit Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern (**2**) zu Derivaten des 4-Hydroxy-2-pyridons berichtet werden. Kappe<sup>2, 3</sup> konnte vor einiger Zeit zeigen, daß bei solchen Reaktionen unter gewissen Voraussetzungen auch die C=N-Doppelbindung heteroaromatischer Ringsysteme, z. B. von Derivaten des Pyridins, Chinolins, Isochinolins und Phenanthridins, die in  $\alpha$ -Stellung zum Ringstickstoff eine Alkylseitenkette tragen, sich mit den reaktiven Malonestern **2** unter Bildung von Hydroxychinolizinonen kondensieren läßt. Im folgenden soll nun über die Reaktion von in 2-Stellung alkylsubstit. Benzoxazolen, Benzothiazolen und Benzoselenazolen sowie über die Umsetzung des 2,5-Dimethyl-thiadiazols mit monosubstit. Malonsäuretrichlorphenylestern berichtet werden.

2-Benzyl-benzoxazol (**1 a**) bzw. -thiazol (**1 b**) reagiert bei 250° mit **2 a** und **b** im Molverhältnis 1 : 1 zu den 3-Hydroxy-1-oxo-4-phenylpyrido[2,1-*b*]benzoxazolen **3 a** und **3 b** bzw. dem -benzthiazol **3 c**. Das Benzylderivat **3 b** läßt sich mittels AlCl<sub>3</sub> in Nitrobenzol bei 155° in praktisch quantitativer Ausbeute zum 3-Hydroxy-1-oxo-4-phenylpyrido[2,1-*b*]benzoxazol (**3 d**) entbenzylieren, ohne daß eine Spaltung des Ringsystems im Oxazolteil des Molekül erfolgt.



Das unsubstit. Ringsystem des 3-Hydroxy-1-oxo-pyrido[2,1-*b*]benzothiazols ist kürzlich durch Reaktion des *o*-Aminothiophenols mit Acetoncarbonsäureester erhalten worden<sup>4</sup>.



**1 a:** X = O; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**1 b:** X = S; R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**1 c:** X = O; R<sup>1</sup> = H

**1 d:** X = S; R<sup>1</sup> = H

**1 e:** X = Se; R<sup>1</sup> = H

**2 a:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**2 b:** R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

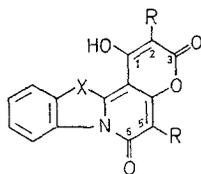
**3 a:** X = O; R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**3 b:** X = O; R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**3 c:** X = S; R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**3 d:** X = O; R = H

250°  
R<sup>1</sup> ≠ H



**4 a:** X = O; R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

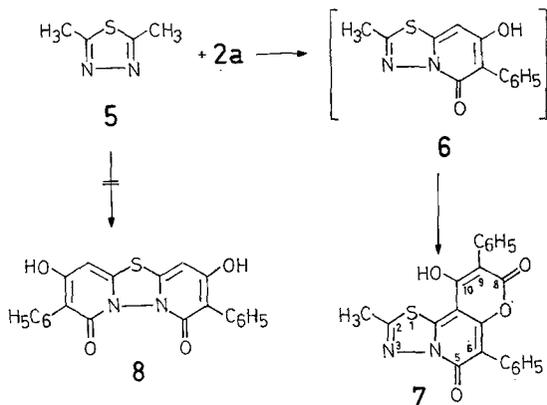
**4 b:** X = O; R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**4 c:** X = S; R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**4 d:** X = Se; R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Ein etwas anderes Verhalten zeigen das 2-Methyl-substit. Benzoxazol (**1 c**), Benzothiazol (**1 d**) und Benzoselenazol (**1 e**). Diese Verbindungen reagieren mit den Malonestern **2 a** und **b** im Molverhältnis 1 : 2 zu Pyronderivaten **4 a—d**. Die zwischenzeitlich auftretenden, in 4-Stellung unsubstit. 3-Hydroxy-pyrido[2,1-*b*]benzoxazole (bzw. deren Schwefel- oder Selen-Analoga) lassen sich in keinem Falle isolieren, auch dann nicht, wenn ein Unterschub an aktivem Ester eingesetzt wird. Offenbar sind diese Zwischenprodukte — wegen ihrer zur OH-Gruppe

orthoständigen, freien Kernstellen — wesentlich reaktiver als die eingesetzten 2-Methylverbindungen.



Eine weitere Substanz dieser Verbindungsklasse, von der bekannt ist, daß sie sich mit aromatischen Aldehyden zu Styrylkörpern kondensieren läßt<sup>5</sup>, ist das 2,5-Dimethyl-thiadiazol (5). Diese Verbindung setzt sich mit Phenylmalonsäure-bis-trichlorphenylester (2 a) ebenfalls im Molverhältnis 1:2 um. Bei der in 60proz. Ausbeute erhaltenen Substanz handelt es sich jedoch nicht um das symmetrische Bis-pyridothiadiazol 8, sondern um das 10-Hydroxy-2-methyl-6,9-diphenylpyrano[3,2—c][1,3,4]-thiadiazolo[3,2—*a*]pyridin-5,8-dion (7).

Die Ursache für diesen Reaktionsverlauf ist wiederum darin zu sehen, daß die phenolische OH-Gruppe im Zwischenprodukt 6 reaktionsfreudiger ist als die zweite Methylgruppe des Ausgangsproduktes.

Die Struktur von 7 ergibt sich aus dem IR-Spektrum (2-Pyroncarbonyl bei 1710/cm und 2-Pyridoncarbonyl bei 1625/cm) und auf Grund der Tatsache, daß 7 lediglich ein Monoacetylderivat liefert (8 müßte eine Diacetylverbindung geben).

Für die Unterstützung dieser Arbeit durch die J. R. Geigy AG, Basel, danken wir.

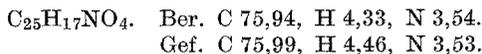
### Experimenteller Teil

#### 1. 3-Hydroxy-2,4-diphenyl-pyrido[2,1—b]benzoxazol-1-on (3a)

Man erhitzt 1,0 g 2-Benzylbenzoxazol (1 a) und 2,7 g Phenylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester (2 a) 30 Min. auf 250° und reibt das Rohprodukt mit Äther an. Ausb. 1,35 g (76% d. Th.). Aus 1-Butanol farblose Nadeln, Schmp. 273—274°.

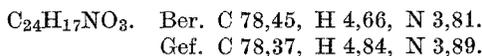
$C_{23}H_{15}NO_3$ . Ber. C 78,17, H 4,27, N 3,96.  
Gef. C 77,96, H 4,34, N 3,89.

Durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von katalyt. Mengen Na-acetat erhält man ein *Monoacetylderivat*; Nadeln aus Methanol, Schmp. 190—191°.

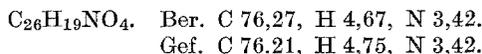


2. *2-Benzyl-3-hydroxy-4-phenyl-pyrido[2,1-b]benzoxazol-1-on (3b)*

Analog aus 2,1 g **1 a** und 5,6 g **2 b**. Ausb. 1,8 g (50% d. Th.). Aus Äthanol farbl. Nadeln, Schmp. 234—235°.

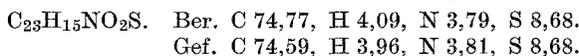


Das auf die übliche Art darstellbare *Monoacetylderivat* kristallisiert aus Äthanol in Nadeln, Schmp. 217—218°.



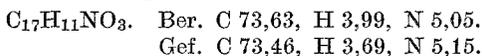
3. *3-Hydroxy-2,4-diphenyl-pyrido[2,1-b]benzothiazol-1-on (3c)*

Analog aus 2,3 g **1 b** und 5,4 g **2 a**. Ausb. 2,8 g (76% d. Th.). Aus wenig Nitrobenzol oder viel 1-Butanol gelbe Nadeln, Schmp. 263—264°.

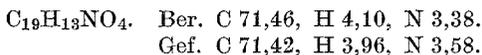


4. *3-Hydroxy-4-phenyl-pyrido[2,1-b]benzoxazol-1-on (3d)*

Man erhitzt ein Gemisch von 1,1 g **3 b** und 0,5 g  $\text{AlCl}_3$  in 10 ml Nitrobenzol 10 Min. auf 155°, zersetzt mit verd. HCl und vertreibt das Nitrobenzol durch Wasserdampfdestillation. Ausb. 0,8 g (100% d. Th.). Aus Äthanol farbl. Nadeln, Schmp. 288—289°.

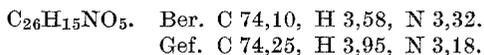


Das *Monoacetylderivat* kristallisiert aus Methanol in Nadeln vom Schmp. 189—190°.

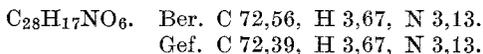


5. *1-Hydroxy-2,5-diphenyl-pyrano[3',2':3,4]pyrido[2,1-b]benzoxazol-3,6-dion (4a)*

Ein Gemisch von 1,4 g 2-Methylbenzoxazol (**1 c**) und 5,4 g **2 a** wird 30 Min. auf 260° erhitzt und die Schmelze mit Äther—Benzol angerieben. Aus Nitrobenzol schwach gelbe Nadeln, Schmp. 260—261°, Ausb. 1,3 g (36% d. Th.).

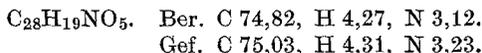


Das auf die übliche Weise erhältliche *Monoacetylderivat* kristallisiert aus 1-Butanol in Nadeln, Schmp. 257—258°.

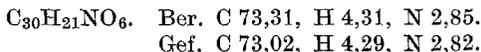


6. 2,5-Dibenzyl-1-hydroxy-pyrano[3',2':3,4]pyrido[2,1-b]benzoxazol-3,6-dion (**4b**)

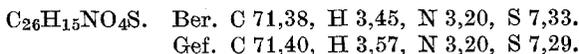
Analog ergeben 1,4 g **1 c** und 5,6 g **2 b** 0,6 g (15% d. Th.) **4 b**. Aus Xylol lange, schwach gelbe Nadeln, Schmp. 284—286°.



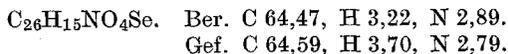
Das aus 1-Butanol in Nadeln kristallisierende *Acetylderivat* schmilzt bei 243—244°.

7. 1-Hydroxy-2,5-diphenyl-pyrano[3',2':3,4]pyrido[2,1-b]benzothiazol-3,6-dion (**4c**)

Analog durch Erhitzen von 1,5 g 2-Methylbenzothiazol (**1 d**) und 5,4 g **2 a** für 40 Min. auf 255°. Aus wenig Nitrobenzol bzw. viel Xylol gelbe Prismen, Schmp. 298—299°; Ausb. 2,5 g (57% d. Th.).

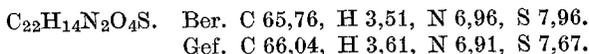
8. 1-Hydroxy-2,5-diphenyl-pyrano[3',2':3,4]pyrido[2,1-b]benzoselenazol-3,6-dion (**4d**)

Analog aus 1 g 2-Methylbenzoselenazol (**1 e**) und 2,7 g **2 a**. Aus Nitrobenzol schwach gelbe Platten, Schmp. 270—272°; Ausb. 1,2 g (50% d. Th.).

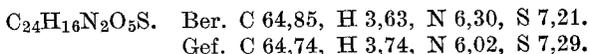


## 9. 10-Hydroxy-2-methyl-6,9-diphenyl-pyrano[3,2-c][1,3,4]thiazolo-[3,2-a]pyridin-5,8-dion (7)

0,6 g 2,5-Dimethyl-thiadiazol (**5**) werden mit 5,4 g **2 a** 30 Min. auf 240° erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 1,2 g (60% d. Th.). Aus wenig Nitrobenzol bzw. viel 1-Butanol gelbe Nadeln, Schmp. 326—327°.



*Monoacetylderivat*: Gelbe Nadeln aus Methanol, Schmp. 236—237°.



## Literatur

- <sup>1</sup> Th. Kappe, M. A. A. Chirazi, H. P. Stelzel und E. Ziegler, Mh. Chem. **103**, im Druck.
- <sup>2</sup> Th. Kappe, Mh. Chem. **98**, 874 (1967).
- <sup>3</sup> Th. Kappe, Mh. Chem. **98**, 2148 (1967).
- <sup>4</sup> N. Hawlitzky, R. Haller und K. W. Merz, Arch. Pharmaz. **301**, 17 (1968); vgl. auch H. Aschenbach, R. Haller und N. Hawlitzky, Chem. Ber. **103**, 677 (1970).
- <sup>5</sup> M. Ohta und H. Kimoto, J. Pharm. Soc. Japan **76**, 10 (1956).