

Zur Synthese kondensierter Heterocyclus aus Malonsäurederivaten

Synthesen von Heterocyclus, 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)

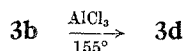
Syntheses of Heterocycles, CLIX: Syntheses of Fused Heterocycles from Malonic Acid Derivatives

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**.

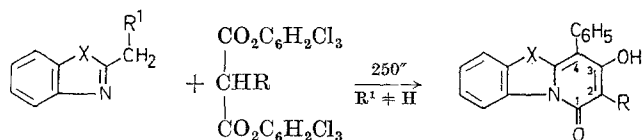
Die Reaktion der 2-alkylsubstit. Benzoxazole (**1 a**, **1 c**), Benzothiazole (**1 b**, **1 d**) und des Benzoselenazols (**1 e**) mit Malonsäuretrichlorphenylestern (**2 a**, **b**) führt in Abhängigkeit von der Art des Alkylrestes zu den kondensierten Hydroxypyridonen **3** oder deren Hydroxypyronoderivaten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

In einer im Druck befindlichen Mitteilung¹ 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^{2, 3} 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 α -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 AlCl₃ 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 Acetondicarbonsäureester erhalten worden⁴.



1 a: X = O; R¹ = C₆H₅

1 b: X = S; R¹ = C₆H₅

1 c: X = O; R¹ = H

1 d: X = S; R¹ = H

1 e: X = Se; R¹ = H

2 a: R = C₆H₅

2 b: R = CH₂C₆H₅

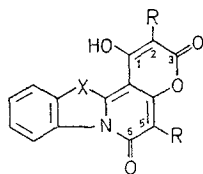
3 a: X = O; R = C₆H₅

3 b: X = O; R = CH₂C₆H₅

3 c: X = S; R = C₆H₅

3 d: X = O; R = H

250°
R¹ = H



4 a: X = O; R = C₆H₅

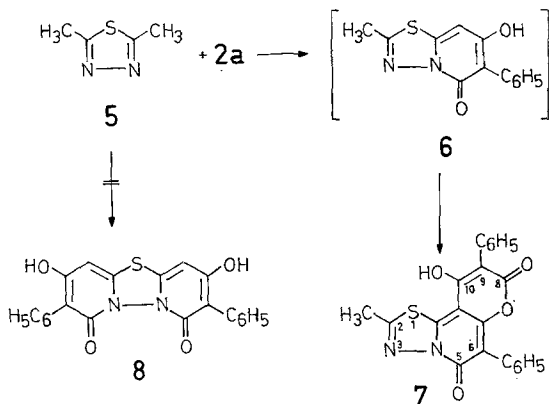
4 b: X = O; R = CH₂C₆H₅

4 c: X = S; R = C₆H₅

4 d: X = Se; R = C₆H₅

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 läßt⁵, 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-Pyronecarbonyl bei 1710/cm und 2-Pyridonecarbonyl 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°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. 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°.

$C_{25}H_{17}NO_4$. Ber. C 75,94, H 4,33, N 3,54.

Gef. C 75,99, H 4,46, N 3,53.

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°.

$C_{24}H_{17}NO_3$. Ber. C 78,45, H 4,66, N 3,81.

Gef. C 78,37, H 4,84, N 3,89.

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

$C_{26}H_{19}NO_4$. Ber. C 76,27, H 4,67, N 3,42.

Gef. C 76,21, H 4,75, N 3,42.

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°.

$C_{25}H_{15}NO_2S$. Ber. C 74,77, H 4,09, N 3,79, S 8,68.

Gef. C 74,59, H 3,96, N 3,81, S 8,68.

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 $AlCl_3$ 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°.

$C_{17}H_{11}NO_3$. Ber. C 73,63, H 3,99, N 5,05.

Gef. C 73,46, H 3,69, N 5,15.

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

$C_{19}H_{13}NO_4$. Ber. C 71,46, H 4,10, N 3,38.

Gef. C 71,42, H 3,96, N 3,58.

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.).

$C_{26}H_{15}NO_5$. Ber. C 74,10, H 3,58, N 3,32.

Gef. C 74,25, H 3,95, N 3,18.

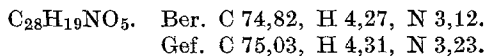
Das auf die übliche Weise erhältliche *Monoacetylderivat* kristallisiert aus 1-Butanol in Nadeln, Schmp. 257—258°.

$C_{28}H_{17}NO_6$. Ber. C 72,56, H 3,67, N 3,13.

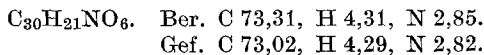
Gef. C 72,39, H 3,67, N 3,13.

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

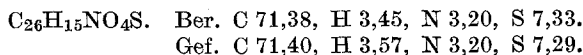
Analog ergeben 1,4 g **1 c** und 5,6 g **2 b** 0,6 g (15% d. Th.) **4 b**. Aus Xylol lange, schwach gelbe Nadeln, Schmp. 284—286°.



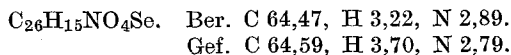
Das aus 1-Butanol in Nadeln kristallisierende *Acetylderivat* schmilzt bei 243—244°.

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

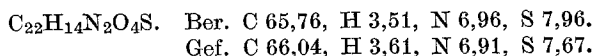
Analog durch Erhitzen von 1,5 g 2-Methylbenzothiazol (**1 d**) und 5,4 g **2 a** für 40 Min. auf 255°. Aus wenig Nitrobenzol bzw. viel Xylol gelbe Prismen, Schmp. 298—299°; Ausb. 2,5 g (57% d. Th.).

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

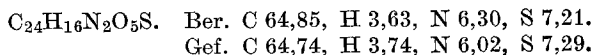
Analog aus 1 g 2-Methylbenzoselenazol (**1 e**) und 2,7 g **2 a**. Aus Nitrobenzol schwach gelbe Platten, Schmp. 270—272°; Ausb. 1,2 g (50% d. Th.).

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

- ¹ Th. Kappe, M. A. A. Chirazi, H. P. Stelzel und E. Ziegler, Mh. Chem. **103**, im Druck.
- ² Th. Kappe, Mh. Chem. **98**, 874 (1967).
- ³ Th. Kappe, Mh. Chem. **98**, 2148 (1967).
- ⁴ 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).
- ⁵ M. Ohta und H. Kimoto, J. Pharm. Soc. Japan **76**, 10 (1956).