

Synthesen von Heterocyclen, 143. Mitt.:

Eine Synthese von Oxazolo[3,2-*a*]chinolinen

Von

Helga Wittmann, A. Wohlkönig, H. Sterk und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 11. November 1969)

Substituierte 3,4-Dihydrocarbostyrile reagieren mit Oxalylchlorid zu den entsprechenden Oxazolo[3,2-*a*]chinolinen, während mit monosubstit. Malonylchloriden N-Acylierung stattfindet.

*Syntheses of Heterocycles CXLIII: A Synthesis of Oxazolo[3,2-*a*]quinolines*

Substituted 3,4-dihydro-carbostyriles react with oxalyl chloride to give the corresponding oxazolo[3,2-*a*]quinolines **1—3**, while monosubstituted malonyl chlorides yield N-acylated carbostyrils.

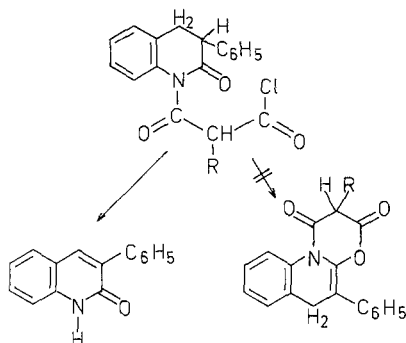
N-monosubstit. Aralkylsäureamide reagieren mit monosubstit. Malonylchloriden zu Derivaten des 1,3-Oxazin-4,6-dions¹. Es ist daher naheliegend zu untersuchen, ob Verbindungen, deren Säureamidgruppe formal in einen Ring eingebaut ist, dieser Umsetzung ebenfalls zugänglich sind. Als Modellsubstanzen bieten sich Derivate der 3,4-Dihydrocarbostyrile an, die in 3-Stellung ein tautomeriefähiges H-Atom besitzen und als Lactame mit Malonsäurechloriden ggf. Oxazino-chinoline bilden sollten.

Bringt man z. B. 3-Phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl mit Benzylmalonylchlorid zur Reaktion, so isoliert man nicht das erwartete Oxazinochinolin, sondern es findet Dehydrierung zum 3-Phenylcarbostyryl statt. Dieselben Versuchsergebnisse erhält man auch mit anderen monosubstit. Malonylchloriden.

Eine genauere Untersuchung dieser unerwarteten Reaktion zeigt, daß primär wohl — analog den N-monosubstit. Aralkylsäureamiden¹ — N-Acylierung am Dihydrocarbostyryl stattfindet, in weiterer Folge aber dann Dehydrierung zum Carbostyryl unter gleichzeitiger CO₂- und HCl-

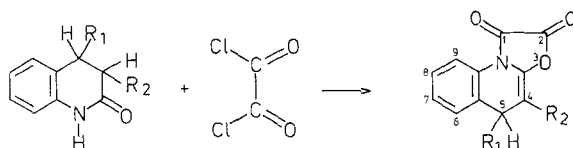
¹ H. Wittmann, A. Wohlkönig, H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem. **101**, 296 (1970).

Abspaltung vor sich geht. Die aus der Reaktionslösung (3-Phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl und Benzylmalonylchlorid in Toluol) nach einer bzw. zehn Min. entnommenen Proben zeigen im IR-Spektrum eine Bande bei 1760/cm (CO-Säurechlorid) und zwei Signale bei 1640 und 1670/cm, welche zwei verschiedenen Säureamidcarbonylen zugeordnet werden können. Das Auftreten dieser unterschiedlichen Säureamidbanden beweist eindeutig die primäre N-Acylierung des Carbostyryls.



4-Phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl sowie 3-Cyan-4-phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl werden vom Malonylchlorid wohl N-acyliert, wie sich IR-spektroskopisch nachweisen läßt, doch findet anschließend keine Dehydrierung zum Carbostyrylderivat statt. Man kann die Ausgangsverbindung wieder unverändert zurückgewinnen.

Ersetzt man die monosubstit. Malonylchloride durch Oxalylchlorid, so lassen sich die den genannten 3,4-Dihydrocarbostyrylen entsprechenden Oxazolo[3,2-*a*]chinoline gewinnen.



1 - 3

- 1: $R_1 = H, R_2 = C_6H_5$
 2: $R_1 = C_6H_5, R_2 = H$
 3: $R_1 = C_6H_5, R_2 = CN$

Beim Einsatz von Oxalylchlorid verläuft die Reaktion also analog der Umsetzung von N-monosubstit. aliphatischen Säureamiden, welche mit dem genannten Säurechlorid zu 2-Methylen-4,5-dioxo-oxazolidinen² führt.

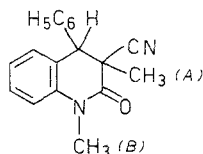
Die IR-Spektren von **1** und **2** zeigen Banden bei 1820/cm (5-Ring-lacton) und 1720/cm (5-Ring-lactam). Beide Signale sind durch Kopp-

² A. I. Speziale und L. R. Smith, J. Org. Chem. **28**, 1805 (1963).

lung aufgespalten, da es sich um α -Diketone handelt. Die Absorption bei 1650/cm kann der C=C-Doppelbindung zugeordnet werden.

Das NMR-Spektrum von **1** weist bei 8,5 ppm ein Achtliniensystem auf, welches dem Proton in 9-Stellung des Chinolinrestes entspricht. Die beiden Protonen in 5 erscheinen bei 4,1 ppm. Das NMR-Spektrum von **2** zeigt das Signal des olefinischen Protons am C-4 bei 5,4 ppm und jenes der CH-Gruppe in 5 bei 5,2 ppm.

Das Oxazolo-chinolin **3** löst sich im Gegensatz zu **1** und **2** leicht in kalter, wäßr. NaOH, woraus nach Ansäuern 3-Cyan-4-phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl isolierbar ist. Um gegebenenfalls ein Zwischenprodukt dieser Hydrolyse abfangen zu können, ist die Reaktion in Gegenwart von Dimethylsulfat durchgeführt worden. Doch auch hier tritt vollständige Abspaltung des Lactonringes ein, wie die Auffindung von 3-Cyan-1,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl (**4**) zeigt.



4

4 kann auch direkt durch Methylierung von 3-Cyan-4-phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl mit Dimethylsulfat dargestellt werden. In diesem Fall findet bemerkenswerterweise neben der erwarteten N-Alkylierung auch noch eine C-Alkylierung in 3-Stellung des Carbostyryls statt.

Wir danken der J. R. Geigy AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. 1,2-Dioxo-4-phenyl-1,2-dihydro-5H-oxazolo[3,2-a]chinolin (**1**)

1,1 g 3-Phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl und 1 g Oxalylchlorid werden in 50 ml absol. Benzol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Benzols reibt man mit Äthanol an und erhält aus Benzol gelbe Prismen, Schmp. 190—191° (u. Zers.). Ausb. 1,23 g (90% d. Th.).

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

Gef. C 73,53, H 3,94, N 5,30.

2. 1,2-Dioxo-5-phenyl-1,2-dihydro-5H-oxazolo[3,2-a]chinolin (**2**)

Analog 1. aus 1,1 g 4-Phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl und 1 g Oxalylchlorid in 50 ml Benzol. Schwach gelbe Prismen, Schmp. 160—161°, Ausb. 0,84 g (62% d. Th.).

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

Gef. C 73,55, H 4,67, N 5,46.

3. 4-Cyan-1,2-dioxo-5-phenyl-1,2-dihydro-5H-oxazolo[3,2-a]chinolin (3)

Analog 1. aus 1,2 g 3-Cyan-4-phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl und 1 g Oxalylchlorid in 50 ml Benzol, Reaktionszeit 6 Std. Nach Anreiben mit Benzol resultieren aus Chlorbenzol schwach gelbe Prismen, Schmp. 239 bis 240° (u. Zers.); Ausb. 0,55 g (36,5% d. Th.).

$C_{18}H_{10}N_2O_3$. Ber. C 71,52, H 3,34, N 9,27.

Gef. C 72,10, H 3,59, N 9,59.

4. 3-Cyan-1,3-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydro-carbostyryl (4)

a) Aus Verbindung 3

Zu einer Lösung von 3 in wenig 20proz. wäbr. KOH fügt man abwechselnd portionsweise 20proz. KOH und den 8fachen Überschuß an Dimethylsulfat. Nach Beendigung der Zugabe macht man alkalisch und extrahiert mit Äther. Die äther. Phase wird zur Trockene gebracht und der Rückstand mit CCl_4 angerieben, worauf nach längerem Stehen Kristallisation einsetzt. Farblose Kristalle aus CCl_4 ; Schmp. 95°.

b) Aus 3-Cyan-4-phenyl-3,4-dihydro-carbostyryl

Man fügt zu einer Lösung von 1,2 g 3-Cyan-4-phenyl-3,4-dihydro-carbostyryl in 60 ml Aceton abwechselnd portionsweise 30 ml 30proz. wäbr. KOH und 5 ml Dimethylsulfat hinzu und hält den Ansatz unter Rühren 90 Min. am Sieden. Die Acetonphase wird zur Trockene gebracht, der Rückstand in Benzol aufgenommen und mehrmals gut mit Wasser gewaschen. Man destilliert das Benzol ab, reibt mit CCl_4 an und erhält aus CCl_4 farblose Prismen vom Schmp. 95°; Ausb. 0,55 g (41,4% d. Th.).

$C_{18}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 78,24, H 5,84, N 10,14.

Gef. C 78,07, H 5,71, N 10,21.

NMR-Spektrum in *DMSO* (δ in ppm). 1,6, CH_3 (A); 3,5, CH_3 (B); 4,5, CH; 7,0—7,4, arom. Protonen.