

## Mesoionische Sechsringheterocyclen, XI<sup>1)</sup>

### Synthese und Reaktionen mesoionischer 1,3-Oxazine

Thomas Kappe\*, Wolfgang Golser<sup>2)</sup>, Mehdi Hariri<sup>3)</sup> und Wolfgang Stadlbauer<sup>4)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Graz,  
Heinrichstr. 28, A-8010 Graz (Österreich)

Eingegangen am 14. Juli 1978

Die Reaktion der (Chlorcarbonyl)ketene **1** mit cyclischen Säureamiden wie 2-Pyridon (**2**) und 2-Chinolonen (**8**) führt zu bicyclischen mesoionischen Oxazinen (**3** und **9**). Diese setzen sich mit Phenylisocyanat unter 1,4-dipolarer Cycloaddition und CO<sub>2</sub>-Eliminierung zu den Pyrimidin-Betainen **6** und **10** um. Mit Acetylenedicarbonsäureester reagiert **3** zum Chinolizinondicarbonsäureester **7**. Die instabileren monocyclischen Oxazin-Betaine **13** werden aus *N*-substituierten aromatischen Säureamiden **12** und **1** unter Zusatz von Triethylamin erhalten. Höhere Reaktionstemperaturen führen dagegen unter Umlagerung zum isomeren Chinolindion **15**. 2-Phenylacetamid (17) als alaphatisches *N*-unsubstituiertes Säureamid gibt das Oxazinon **18**.

### Mesoionic Six-membered Heterocycles, XI<sup>1)</sup>

#### Synthesis and Reactions of Mesoionic 1,3-Oxazines

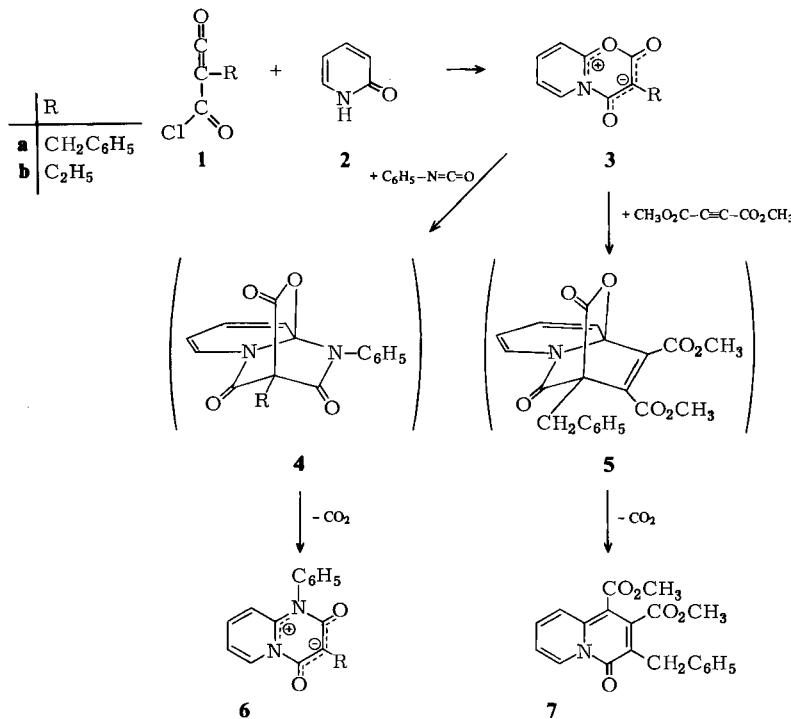
The reaction of (chloroformyl)ketenes **1** with cyclic amides such as 2-pyridone (**2**) and 2-quinolones (**8**) leads to bicyclic mesoionic oxazines (**3** and **9**). With phenyl isocyanate these compounds are converted into pyrimidine betaines (**6** and **10**) by 1,4-dipolar cycloaddition and elimination of CO<sub>2</sub>. With acetylenedicarboxylate **3** yields the quinolizinonedicarboxylate **7**. The more unstable monocyclic oxazin betaines **13** are formed from *N*-substituted amides **12** and **1** in the presence of triethylamine. Higher reaction temperature leads by rearrangement to the isomeric quinoline-dione **15**. However, 2-phenylacetamide (**17**) as an aliphatic *N*-unsubstituted amide gives the oxazinone **18**.

Reaktive Malonsäurederivate wie Malonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenylester), Malonylchloride, (Chlorcarbonyl)ketene oder Kohlensuboxid reagieren mit einer Reihe 1,3-dinucleophiler Systeme, welche nur ein H-Atom für eine Kondensationsreaktion zur Verfügung stellen, unter Bildung von mesoionischen Sechsringheterocyclen. So geben *N,N'*-disubstituierte Amidine zwitterionische Pyrimidinsysteme<sup>5–8)</sup>, 1,2,3-Triazene liefern 1,2,3-Triazine<sup>1)</sup> und schließlich führen *N*-substituierte Thioamide zu mesoionischen 1,3-Thiazinen<sup>9,10)</sup>. Aufgrund der letztgenannten Reaktion schien es aussichtsreich, aus *N*-substituierten Säureamiden mesoionische 1,3-Oxazine aufzubauen. Darüber hinaus ist die Synthese analoger, nicht zwitterionischer 1,3-Oxazine aus unsubstituierten aromatischen Säureamiden bereits seit längerem bekannt<sup>11)</sup>.

### Bicyclische mesoionische 1,3-Oxazine

Aufgrund unserer früheren Arbeiten mit relativ labilen Sechsring-Mesoionen, insbesondere mit 1,3-Thiazinen<sup>12)</sup> und 1,3,5-Triazinen<sup>13)</sup>, ist bekannt, daß kondensierte,

bicyclische Derivate stets eine größere Stabilität sowohl gegenüber solvolytischen als auch thermolytischen Reaktionen zeigen und in günstigen Fällen auch 1,4-dipolare Cycloadditionen geben. Demzufolge untersuchten wir zunächst die Umsetzungen mit cyclischen Säureamiden wie 2-Pyridon (**2**) und den 2-Chinolonen **8a, b**. Die Reaktion von Benzyl- (**1a**) bzw. Ethyl(chlorcarbonyl)keten (**1b**)<sup>14)</sup> mit **2** in siedendem Xyol liefert unter HCl-Abspaltung in ca. 85proz. Ausbeute die zwitterionischen Oxazine **3a, b**.



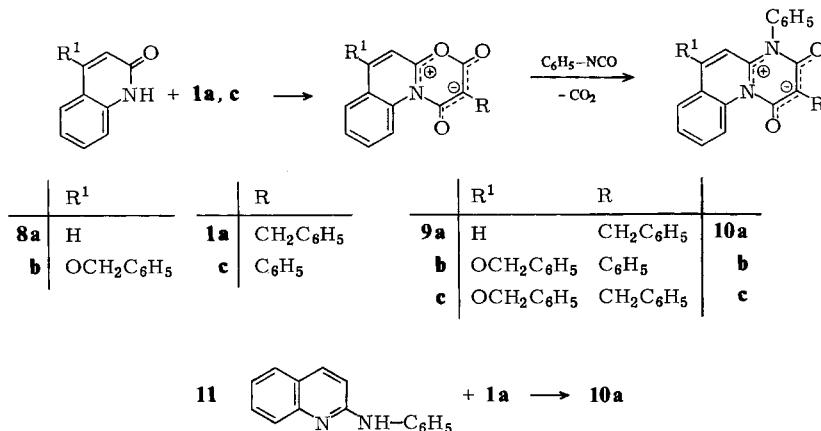
Praktisch gleich gute Ergebnisse erzielt man mit den entsprechenden „Malonylchloriden“, mit welchen wir 1971/72 unsere ersten Versuche<sup>2, 15)</sup> in dieser Reihe durchführten. Dazu muß allerdings bemerkt werden, daß monosubstituierte Malonylchloride nach einmaliger Rektifikation im Vakuum (12 Torr) bereits zu mehr als 50% die jeweiligen (Chlorcarbonyl)ketene **1** enthalten<sup>3, 4)</sup>. Die reinen (Chlorcarbonyl)ketene können durch quantitative HCl-Abspaltung nach Lit.<sup>14)</sup> hergestellt werden. Die zahlreichen Versuche, die früher in der Literatur<sup>16)</sup> mit monosubstituierten „Malonylchloriden“ beschrieben wurden, sollten nunmehr unter diesem Gesichtspunkt betrachtet werden<sup>17)</sup>.

2-Pyridon (**2**) wird bekanntlich mit Acetylchlorid über das Ti-Salz bei  $-40^\circ\text{C}$  zu *N*-Acetyl-2-pyridon acetyliert, welches sich bei  $+20^\circ\text{C}$  in 2-Acetoxyppyridin umlagert<sup>18)</sup>. Die umgekehrte Reaktion beobachtet man am 6-Benzoyloxyphenanthridin, welches sich bei  $+20^\circ\text{C}$  zu *N*-Benzoylphenanthridon umlagert<sup>19)</sup>. Die überraschend glatte Bildung der resonanzstabilisierten Zwitterionen **3** aus **2** und dem 1,3-dieletrophilen Reagenz **1** durch eine Additions- und eine Kondensationsreaktion<sup>20)</sup> ist daher verständlich.

Die Konstitution der Zwitterionen **3a, b** ergibt sich aus den spektroskopischen und analytischen Daten (s. exp. Teil) sowie aus dem chemischen Verhalten. So werden **3a**

und **b** mit Wasser oder wasserhaltigen Lösungsmitteln in **2** und die entsprechenden Malonsäuren gespalten; mit Alkoholen erhält man **2** und die jeweiligen Malonester. Beide Reaktionen werden durch Säuren stark beschleunigt. Darüber hinaus geben **3a, b** die für diese Substanzklasse charakteristischen 1,4-dipolaren Cycloadditionen<sup>6,7,12,21)</sup>. Durch Erhitzen mit überschüssigem Phenylisocyanat<sup>12)</sup> erhält man über die Additionsprodukte **4** nach Kohlendioxid-Abspaltung die stabilen bicyclischen Pyrimidin-Mesoionen **6a, b** [hiervon ist **6a** mit einer früher<sup>5)</sup> aus 2-Anilinopyridin und Benzylmalonsäure-bis(2,4,6-trichlorphenylester) synthetisierten Substanz identisch]. Die Cycloaddition von Acetyldicarbonsäure-dimethylester an das zwitterionische Pyrido-oxazin **3a** liefert aus dem Addukt **5** unter Eliminierung von CO<sub>2</sub> in 12proz. Ausbeute den erwarteten<sup>6,7,12,21)</sup> 3-Benzyl-4-oxo-4H-chinolizin-1,2-dicarbonsäureester **7**.

In gleicher Weise werden aus den 2-Chinolonen **8** und (Chlorcarbonyl)ketenen **1** tricyclische Oxazin-Betaine **9** erhalten. Diese reagieren wie die bicyclischen Oxazin-Betaine **3** mit Phenylisocyanat und geben als Endprodukte einer 1,4-dipolaren Cycloaddition die zwitterionischen Pyrimidine **10**. Die Verbindung **10a** kann auch aus 2-Anilinochinolin (**11**) und **1a** erhalten werden.

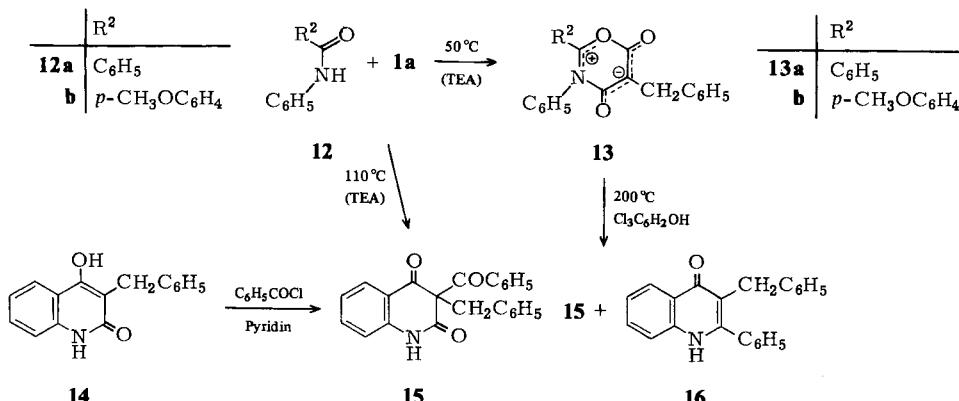


### Monocyclische mesoionische 1,3-Oxazine

Wie bereits bei anderen Sechsring-Mesoionen festgestellt wurde, sind monocyclische Derivate wesentlich instabiler als die bicyclischen Vertreter<sup>12,13)</sup>. Aromatische Säure-anilide (**12**) reagieren mit **1a** zu den Oxazinen **13**, doch ist die Reaktionstemperatur niedriger zu halten, und es muß Triethylamin als HCl-Fänger zugesetzt werden. Führt man die Reaktion dagegen nicht bei 50°C, sondern in siedendem Toluol durch, so erhält man aus **12a** nicht das labile **13a**, sondern es kommt zu einer Umlagerung zum isomeren 3-Benzoyl-3-benzyl-2(1*H*),4(3*H*)-chinolindolin (**15**), das identisch ist mit dem aus 3-Benzyl-4-hydroxy-2-chinolon (**14**) und Benzoylchlorid hergestellten Produkt<sup>22)</sup>.

Beim Erhitzen des Oxazins **13a** in 2,4,6-Trichlorphenol auf 200°C kann ebenfalls das Auftreten von **15** beobachtet werden. Daneben entsteht nur in Spuren das erwartete<sup>10,23)</sup> 3-Benzyl-2-phenyl-4-chinolon (**16**), das durch Eliminierung von CO<sub>2</sub> aus **13a** entsteht (Mechanismus s. Lit.<sup>10,23)</sup>). Versuche, das Oxazin **13a** aus **12a** durch Umsetzung mit

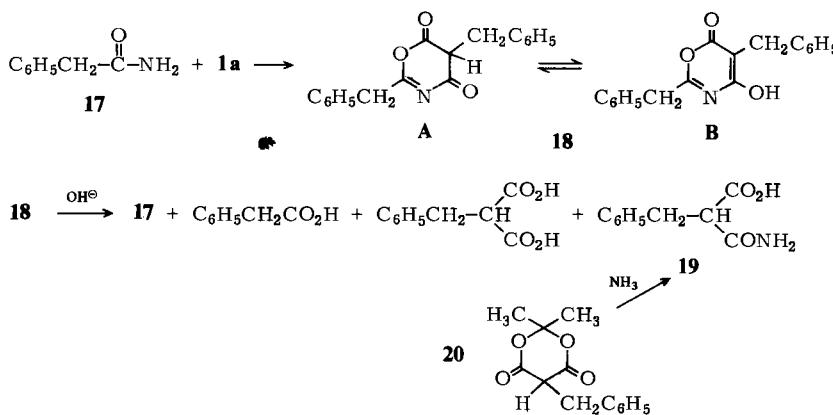
Benzylmalonsäure-2,4,6-trichlorphenylester zu gewinnen, waren nicht zielführend; sie brachten stets ein Gemisch von **13a**, **15** und **16** in annähernd gleichen Mengenverhältnissen. Das 2,4,6-Trichlorphenol scheint hier eine ähnliche Rolle zu spielen wie bei der Umlagerung mesoionischer Pyrimidine<sup>23)</sup>, denn Erhitzen von **13a** ohne 2,4,6-Trichlorphenol in inerten Lösungsmitteln mit und ohne Zusatz von Triethylamin bewirkte keine Umlagerung, sondern es traten undefinierte Zersetzungprodukte auf.



Als monocyclisches mesoionisches Oxazin ist **13** sehr hydrolyseempfindlich; besonders Säure-Spuren bewirken eine sofortige Ringöffnung. Während in kaltem Ethanol nur langsam eine Hydrolyse des Oxazins erfolgt, wird **13a** in ethanolischer HCl zu Benzylanilid (**12a**) und Benzylmalonsäure abgebaut. Bei der Umsetzung von **13** mit Phenylisocyanat konnten keine Cycloadditionsprodukte isoliert werden; neben vielen anderen Zersetzungprodukten wurde als Hauptprodukt das Chinolindion **15** identifiziert.

*N*-unsubstituierte aromatische Säureamide reagieren nicht zu zwitterionischen Oxazinen, sondern bilden Oxazindione<sup>11)</sup>. *N*-substituierte aliphatische Säureamide liefern ebenfalls Oxazindione, da sie imstande sind, der Betainbildung durch Ausbildung einer exocyclischen Doppelbindung in 2-Stellung auszuweichen<sup>24)</sup>. Beim Erhitzen in Sodalösung lagern sich diese Oxazindione zu 4-Hydroxytetrahydro-2,6-pyridindionen um. Versuche, Oxazine aus *N*-unsubstituierten aliphatischen Säureamiden und **1** herzustellen, waren bis jetzt erfolglos<sup>24)</sup>. Wir konnten nun bei der Umsetzung von 2-Phenylacetamid (**17**) und **1a** das Oxazin **18** erhalten, das aufgrund der spektroskopischen Daten als Sechsringlacton **18B** vorliegt (C=O-Bande im IR bei 1740 cm<sup>-1</sup>). Außerdem zeigen IR und <sup>1</sup>H-NMR, daß **18** daneben noch in geringerem Maße als Oxazindion **18 A** vorliegt (weitere IR-Carbonylbanden bei 1755 und 1660 cm<sup>-1</sup>; NMR in DMSO: A : B = 0.7 : 1, Malonyl-H an C-5 bei δ = 4.02 als Triplet und gleichzeitig die Benzyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe als Dublett). Im Massenspektrum kann die Fragmentierung in Benzylketen, Phenylketen und Benzylcyanid beobachtet werden.

Einstündiges Erhitzen von **18** in 10proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung führt zu keiner Umlagerung, wie sie bei Oxazinen mit exocyclischen Doppelbindungen zu beobachten ist<sup>24)</sup>. Statt der Bildung des erwarteten Pyridinderivates erfolgt eine vollständige Hydrolyse zu **17** und Benzylmalonsäure sowie Phenylsuccinsäure und 2-Benzylmalonsäuremonoamid (**19**),



deren Auftreten auf zwei getrennte Abbauwege hindeuten und für die Konstitution **18** beweisend sind.

Um die Konstitution des 2-Benzylmalonsäuremonoamids (**19**) sicherzustellen, wurde es noch auf einem anderen Wege hergestellt. Nachdem die literaturbekannte Synthese nicht befriedigt<sup>25)</sup>, wurde **19** aus Benzylmeldrumsäure (**20**) und NH<sub>3</sub> im Autoklaven gewonnen.

Das Nichteintreten der Oxazindion-Pyridindion-Umlagerung<sup>24)</sup> von **18** findet eine Erklärung in der Beobachtung von Martin et al.<sup>26)</sup>, wonach Oxazindione mit exocyclischer Doppelbindung (dritte tautomere Form von **18**, spektroskopisch nicht nachweisbar) und nur einem weiteren Substituenten an dieser Doppelbindung sich alkalisch katalysiert auch unter drastischeren Bedingungen nicht umlagern lassen.

Für die Unterstützung eines Teils dieser Arbeit danken wir dem *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich*, Proj. Nr. 3444.

## Experimenteller Teil

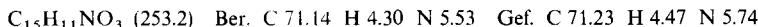
Schmelzpunkte: Büchi-Schmelzpunkt-Apparat (nach Dr. Tottoli), nicht korrigiert. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 421. — <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian A-60 A bzw. Varian HA-100 D (mit TMS als Standard). — MS-Spektren: AEI MS 20 (mit 70 eV Anregung).

**3-Benzyl-2-oxo-2H-pyrido[2,1-b][1,3]oxazin-5-iun-4-olat (3a)\*:** 0.95 g (10 mmol) 2-Pyridon (**2**) in 50 ml heißem Xylol werden in mehreren Portionen mit 1.82 g (10 mmol) Benzyl(chlorcarbonyl)-keten (**1a**) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 30 min rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Xylol nachgewaschen und aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 2.20 g (86%) glänzend gelbe rhombische Plättchen, Schmp. 192°C aus Benzol.

IR (KBr): 1730 m (C=O), 1660 – 1620 s (C=O), 1600 cm<sup>-1</sup> sh. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.7 (s, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 6.9 – 7.3 (m, 7 aromat. H), 7.7 – 8.0 (m, 1 Pyridin-H), 8.8 (dd, α-Pyridin-H, J = 2 und 7 Hz). — MS: m/e = 254 (20%, M + 1), 253 (100%, M<sup>+</sup>), 226 (4%), 225 (26%, M – CO),

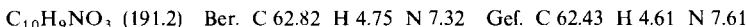
\* Nachtrag bei der Korrektur (13.3.1979): Inzwischen ist eine Arbeit über mesoionische 1,3-Oxazine auch von anderer Seite erschienen: W. Friedrichsen, E. Kujath, R. Schmidt und I. Schwarz, Liebigs Ann. Chem. 1978, 1655; hierin wird Verbindung **3a** (Ausb. 88%, Schmp. 198 – 199°C) bereits beschrieben.

224 (4%), 197 (12%, M – 2 CO), 196 (14%), 184 (8%), 168 (4%), 158 (8%), 148 (8%), 131 (16%),  $C_6H_5CH_2C^+ = C = O$ , 130 (18%), 103 (8%), 102 (10%), 97 (6%), 96 (58%), 95 (10%), 91 (80%),  $C_7H_7$ , 65 (12%).



**3-Ethyl-2-oxo-2H-pyrido[2,1-b][1,3]oxazin-5-iun-4-olat (3b):** 1.91 g (20 mmol) **2** werden mit 2.42 g (20 mmol) (Chlorcarbonyl)ethylketen (**1b**) wie bei **3a** beschrieben umgesetzt. Ausb. 3.20 g (84%) glänzend gelbe Plättchen vom Schmp. 173 °C aus Benzol.

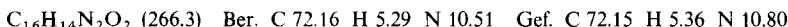
IR (KBr): 1740 m (C=O), 1655 s (C=O), 1580 sh, 1620  $\text{cm}^{-1}$  sh. –  $^1\text{H-NMR}$  ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1.1$  (t, CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 2.3 (q, CH<sub>2</sub>, J = 7 Hz), 7.5 (m, 2 Pyridin-H), 8.2 (m, 1 Pyridin-H), 8.8 (dd,  $\alpha$ -Pyridin-H, J = 2 und 7 Hz).



**3-Benzyl-4-oxo-1-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-1-iun-2-olat (6a):** 0.51 g (2.0 mmol) **3a** werden in 10 ml Phenylisocyanat 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach dem Erkalten festgewordene Reaktionsprodukt wird zur Entfernung von überschüssigem Phenylisocyanat im Vakuumexsiccator 2 d über KOH gehalten, mit Benzol angereichert und gut gewaschen. Zur Abtrennung von **3a** wird in 5 ml CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und chromatographiert (Säule 1.5 × 37 cm, Merck Kieselgel 60, Laufmittel CHCl<sub>3</sub>/Aceton 3:7). Nach 65 ml Vorlauf enthält das folgende Eluat reines **6a**. Ausb. 60 mg (10%) gelbe Plättchen, Schmp. 256 °C aus wenig Benzol. Schmp. und IR-Spektrum übereinstimmend mit Lit.-Daten<sup>5,27</sup>.

**3-Ethyl-4-oxo-1-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-1-iun-2-olat (6b):** 2.30 g (12 mmol) **3b** werden mit 9 ml Phenylisocyanat 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das Isocyanat wird entfernt, dann wird mit 50 ml Benzol 16 h unter Rühren digeriert und filtriert. Ausb. 2.05 g (66%) gelbe Prismen, Schmp. 230 °C (Zers.) aus Benzol.

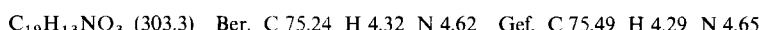
IR (KBr): 1690 s (C=O), 1640 sh, 1615 s, 1540  $\text{cm}^{-1}$  w. –  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.15$  (t, CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 2.55 (q, CH<sub>2</sub>, J = 7 Hz), 6.5 – 7.8 (m, 8 aromat. H), 9.2 (dd,  $\alpha$ -Pyridin-H, J = 2 und 7 Hz).



**3-Benzyl-4-oxo-4H-chinolin-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (7):** 1.26 g (5 mmol) **3a** und 0.80 g (5.5 mmol) Acetyldicarbonsäure-dimethylester werden 60 h in 50 ml Xylol unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in wenig Aceton aufgenommen und säulen-chromatographisch getrennt (Säule 3.5 × 30 cm, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Woelm neutral, Akt.-St. I, Laufmittel Benzol/Aceton 9.5:0.5). **3a** bleibt am Start; es wandern 2 fluoreszierende Zonen, von denen die zweite, hellblau fluoreszierende eingeengt und mit wenig Petrolether (Sdp. 70 °C) angereichert wird. Ausb. 0.23 g (12%) gelbe Nadeln, Schmp. 135 °C aus Cyclohexan. IR-Spektrum und Schmp. stimmen überein mit einem authent. Produkt<sup>12</sup>.

IR (KBr): 1725 s (Estercarbonyl), 1685 m (Amid-C=O), 1645 s, 1620 m, 1550  $\text{cm}^{-1}$  m. – MS: *m/e* = 352 (25%, M + 1), 351 (100%, M ), 321 (5%), 320 (22%), 319 (5%), 305 (6%), 304 (22%), 292 (9%), 288 (28%), 287 (96%), 276 (15%), 273 (10%), 262 (5%), 260 (15%), 259 (19%), 248 (7%), 246 (6%), 233 (12%), 232 (25%), 231 (19%), 205 (16%), 204 (35%), 203 (10%), 202 (5%), 200 (4%), 185 (6%), 176 (5%), 165 (5%), 130 (5%), 116 (10%), 102 (18%), 91 (8%, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 88 (13%).

**2-Benzyl-3-oxo-3H-[1,3]oxazino[3,2-a]chinolin-11-iun-1-olat (9a):** 1.45 g (10 mmol) 2-Chinolon (**8a**) werden in 50 ml Xylol mit 1.82 g (10 mmol) **1a** 20 min bei Siedehitze umgesetzt. Man läßt erkalten und filtriert die ausgefallenen Kristalle ab. Ausb. 2.85 g (95%) goldgelb glänzende Plättchen, Schmp. 216 – 217 °C (Zers.) aus Xylol. – IR (KBr): 1735 m (C=O), 1690 – 1650 s (C=O), 1610  $\text{cm}^{-1}$  w.



**6-Benzylxyloxy-3-oxo-2-phenyl-3H-[1,3]oxazino[3,2-a]chinolin-11-i um-1-olat (9b):** 2.51 g (10 mmol) 4-Benzylxyloxy-2-chinolon (**8b**) lässt man mit 1.68 g (10 mmol) (Chlorcarbonyl)phenylketen (**1c**) 10 min in siedendem Xylool reagieren und filtriert nach dem Abkühlen das ausgefallene Produkt ab. Ausb. 3.55 g (90%) gelbe Nadeln, Schmp. 217 °C aus Chlorbenzol. Nach Schmp. und IR-Spektrum übereinstimmend mit der nach Lit. <sup>15)</sup> hergestellten Verbindung.

**2-Benzyl-6-benzylxyloxy-3-oxo-3H-[1,3]oxazino[3,2-a]chinolin-11-i um-1-olat (9c):** 2.52 g (10 mmol) **8b** werden mit 1.82 g (10 mmol) **1a** wie vorangehend beschrieben zur Reaktion gebracht. Ausb. 3.62 g (91%) gelbe Nadeln vom Schmp. 230 – 231 °C aus Chlorbenzol.

IR (KBr): 1740 m, 1670 s, 1630 m, 1615 m, 1585 cm<sup>-1</sup> w. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 3.02 (s, Benzyl-CH<sub>2</sub> an C-3), 5.28 (s, OCH<sub>2</sub>), 7.0 – 7.6 (m, 14 aromat. H).

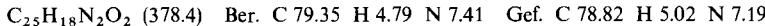


**2-Benzyl-1-oxo-4-phenyl-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-4-i um-3-olat (10a):**

a) 0.91 g (3.0 mmol) **9a** werden in 20 ml Phenylisocyanat 24 h zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des überschüssigen Phenylisocyanats und Aufnehmen des Rückstands in wenig Aceton wird durch präparative Dünnschichtchromatographie getrennt (Kieselgel HF, Laufmittel Chloroform/Aceton 7:3). Es wandern 2 intensiv gelb gefärbte Zonen, von denen die weniger weit laufende (R<sub>F</sub> 0.4) von der Platte gelöst und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert wird. Ausb. 0.42 g (33%) intensiv gelbe Prismen, Schmp. 209 – 210 °C aus Chlorbenzol.

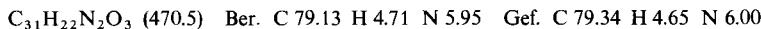
b) 2.20 g (10 mmol) 2-Anilinochinolin (**11**)<sup>28)</sup> werden mit 1.82 g (10 mmol) **1a** in 50 ml siedendem Xylool zur Reaktion gebracht. Nach 10 min lässt man abkühlen und filtriert das entstandene Produkt ab. Ausb. 3.19 g (85%) gelbe Prismen aus Chlorbenzol, Schmp. 209 – 210 °C.

IR (KBr): 1680 m, 1660 – 1630 s, 1610 m, 1595 cm<sup>-1</sup> sh. – MS: m/e = 378 (53%, M<sup>+</sup>), 350 (50%, M – CO), 273 (42%), 128 (35%), 91 (100%, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>), 77 (42%, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S).



**6-Benzylxyloxy-1-oxo-2,4-diphenyl-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-4-i um-3-olat (10b):** 1.28 g (3.0 mmol) **9b** werden in 20 ml Phenylisocyanat 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen von überschüssigem Phenylisocyanat durch Vak.-Destillation wird der Rückstand mit Cyclohexan angerieben und mit Ether ausgewaschen. Ausb. 0.95 g (60%) hellgelbe Prismen vom Schmp. 254 – 255 °C aus Chlorbenzol.

IR (KBr): 1685 sh, 1650 – 1625 s (C=O), 1600 cm<sup>-1</sup> m. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 5.12 (s, OCH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 5-H), 7.0 – 8.0 (m, 18 aromat. H), 9.3 (dd, 10-H, J = 2 und 7 Hz). – MS: m/e = 470 (3%, M<sup>+</sup>), 353 (12%), 351 (18%), 234 (3%), 180 (100%), 105 (38%), 91 (51%), 77 (81%), 44 (32%).



**2-Benzyl-6-benzylxyloxy-1-oxo-4-phenyl-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-4-i um-3-olat (10c):** Die Lösung von 1.00 g (2.5 mmol) **9c** in 20 ml Phenylisocyanat wird 24 h zum Sieden erhitzt, dann zur Trockne eingeengt. Nach Anreiben mit Cyclohexan wird das Rohprodukt in wenig Benzol gelöst und chromatographisch getrennt (Säule 50 × 1.5 cm, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Merck neutral, Akt.-St. II – III, Laufmittel Benzol/Chloroform 1:1). Die intensiv gefärbte Zone wird eingeengt und der Rückstand mit Ether angerieben. Ausb. 0.20 g (17%) gelbe Prismen vom Schmp. 209 °C aus Xylool.

IR (KBr): 1685 w, 1670 – 1630 s (C=O), 1610 sh, 1595 cm<sup>-1</sup> sh. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 3.63 (s, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 4.98 (s, OCH<sub>2</sub>), 5.68 (s, 5-H), 6.8 – 7.4 (m, 16 aromat. H), 7.4 – 7.6 (o-Anilin-H), 8.00 (d, 7-H, J = 7 Hz), 9.4 (d, 10-H, J = 7 Hz).



**5-Benzyl-6-oxo-2,3-diphenyl-6H-1,3-oxazin-3-i um-4-olat (13a):** 5.91 g (30 mmol) Benzanilid (**12a**) werden in 50 ml trockenem Benzol bei 50 °C mit 4.5 ml (33 mmol) Triethylamin und 6.01 g (33 mmol) Benzyl(chlorcarbonyl)keten (**1a**) versetzt. Nach kurzer intermediärer Rotfärbung fällt ein gelber

Niederschlag aus, der nach 30 min abfiltriert und gut mit Xylol gewaschen wird. Ausb. 6.52 g (69%) gelbe Prismen, Schmp. 161 °C aus Toluol.

IR (KBr): 3500 m (breit), 1765 m (C=O), 1740 w, 1665 s (C=O), 1630 sh, 1550 sh, 1535 m, 1490 cm<sup>-1</sup> m. – MS: *m/e* = 355 (2%), 330 (2%), 329 (7%), 295 (1%), 282 (2%), 241 (4%, M – 104), 237 (5%, M – 118), 224 (7%, M – 131), 222 (1%), 199 (3%), 198 (13%), 197 (40%, **12a**), 189 (1%), 180 (5%), 167 (2%), 159 (1%), 132 (14%, Benzylketen), 131 (9%), 119 (3%, PhN=C=O), 106 (22%), 105 (100%, Benzoyl), 104 (10%), 103 (8%), 100 (5%), 93 (9%, Anilin), 92 (4%), 91 (44%, Benzyl), 79 (5%), 77 (95%, Phenyl).

$C_{23}H_{17}NO_3$  (355.4) Ber. C 77.73 H 4.82 N 3.94 Gef. C 78.02 H 4.57 N 4.18

5-Benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-3-phenyl-6*H*-1,3-oxazin-3-iun-4-olat (**13b**): 1.13 g (5.0 mmol) Anissäure-anilid (**12b**) und 1.15 g (6.5 mmol) **1a** werden in 20 ml absol. CHCl<sub>3</sub> wie vorstehend zur Reaktion gebracht. Ausb. 1.42 g (74%) gelbe Nadeln, Schmp. 140 – 141 °C aus Xylol.

IR (KBr): 1765 s (C=O), 1660 s (C=O), 1595 cm<sup>-1</sup> s. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 3.72 (s, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, OCH<sub>3</sub>), 6.5 – 7.5 (m, 14 aromat. H).

$C_{24}H_{19}NO_4$  (385.4) Ber. C 74.79 H 4.97 N 3.63 Gef. C 74.58 H 5.08 N 4.07

### 3-Benzoyl-3-benzyl-2(1*H*),4(3*H*)-chinolindion (**15**)

a) 1.97 g (10 mmol) **12a** und 2.00 g (11 mmol) **1a** werden in 100 ml Toluol mit 1.5 ml (11 mmol) Triethylamin 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung durchgeschüttelt, zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Aceton angereichert. Nach fraktionierter Kristallisation aus Xylol wird aus n-Butanol umkristallisiert. Ausb. 0.70 g (30%) gelbliche Nadeln vom Schmp. 264 °C; Lit.-Schmp. 257 °C (von diesen Autoren<sup>22</sup>) jedoch unrichtig<sup>29</sup> als 4-Benzoyloxy-3-benzyl-2-chinolon formuliert).

b) 1.00 g (4 mmol) 3-Benzyl-4-hydroxy-2-chinolon (**14**) und 3 ml Benzoylchlorid werden in 10 ml Pyridin 72 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird in Eiswasser gegossen, mit konz. Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausb. 0.90 g (72%) farblose Prismen, Schmp. 265 – 267 °C.

c) **15** kann auch aus 4-Benzoyloxy-3-benzyl-2-chinolon<sup>29</sup> durch 3-tägiges Erhitzen in Pyridin oder trockenes Erhitzen auf 270 °C (5 min) fast quantitativ erhalten werden.

IR (KBr): 3500 – 3400 w, 3100 – 2700 m, 1740 s (C=O), 1660 s (C=O), 1620 sh, 1600 w, 1570 m, 1500 sh, 1490 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 3.8 (s, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 7.05 (s, 5 aromat. H), 7.1 – 8.2 (m, 9 aromat. H), 11.7 (s, NH). – MS: *m/e* = 357 (5%), 356 (35%, M + 1), 355 (100%, M<sup>+</sup>), 338 (1%), 337 (1.5%, M – 18), 311 (0.25%, M – CO<sub>2</sub>), 251 (19%), 250 (14%, M – 105), 248 (2.5%), 242 (2%), 215 (2.5%), 165 (2%), 141 (2.5%), 105 (9%, Benzoyl), 100 (3.5%), 91 (2.5%, Benzyl).

$C_{23}H_{17}NO_3$  (355.4) Ber. C 77.73 H 4.82 N 3.94 Gef. C 77.59 H 4.63 N 4.06

3-Benzyl-2-phenyl-4(1*H*)-chinolinon (**16**): 0.77 g (2.0 mmol) **13a** werden in 1.00 g 2,4,6-Trichlorphenol 3 h auf 200 °C erhitzt, die warme Schmelze wird mehrmals mit Cyclohexan und dann mit kaltem Aceton digeriert. Nach Absaugen wäscht man mit wenig Aceton und erhält nach fraktionierter Kristallisation aus n-Butanol, wobei die Hauptmenge an **15** zuerst kristallisiert und **16** nach weiterem Einengen der Mutterlauge ausfällt, 10 mg (1.6%) schwach gelbe Prismen vom Schmp. 259 °C aus Chlorbenzol; IR, MS, Schmp. und Misch-Schmp. stimmen überein mit Lit.-Daten<sup>23</sup>.

2,5-Dibenzyl-4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazin-6-on (**18**): 1.34 g (10 mmol) 2-Phenylacetamid (**17**) werden in 50 ml siedendem Xylol mit 1.82 g (10 mmol) **1a** zur Reaktion gebracht. Nach Verdünnen mit Petrolether (Sdp. 60 – 80 °C) scheiden sich 1.26 g (63%) gelbe Prismen ab, die aus wenig 2-Propanol umkristallisiert werden. Schmp. 167 – 170 °C.

IR (KBr): 3300 m (OH), 3200 w, 3080 – 2910 w (CH), 1780 w, 1755 s und 1740 s (Lacton-C=O), 1660 w (Amid-C=O), 1610 w, 1530 s, 1500 cm<sup>-1</sup> m. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 2.80 (s, Benzyl-CH<sub>2</sub> an C-5 [**B**]), 3.05 (d, Benzyl-CH<sub>2</sub> an C-5 [**A**], *J* = 7 Hz), 3.73 (s, Benzyl-CH<sub>2</sub> an C-2),

3.75 (s, Benzyl-CH<sub>2</sub> an C-2), 4.02 (t, Malonyl-H an C-5 [A],  $J = 7$  Hz), 7.15 (s, 5 aromat. H), 7.20 (s, 5 aromat. H), 10.65 (s, OH [B]); Verhältnis A:B = 0.7:1. – MS:  $m/e = 293$  (2%, M<sup>+</sup>), 267 (4%), 249 (5%, M – CO<sub>2</sub>), 180 (5%), 179 (7%), 176 (10%, M – 117), 175 (3%, M – 118), 157 (6%), 149 (10%), 148 (11%), 131 (26%, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>C<sup>+</sup> = C=O), 121 (14%), 118 (58%, PhCH=C=O), 117 (14%, PhCH<sub>2</sub>CN), 105 (18%), 104 (16%), 103 (16%), 92 (30%), 91 (100%, Benzyl), 90 (26%), 89 (20%), 77 (21%, Phenyl), 55 (16%), 44 (30%, CO<sub>2</sub>).

**2-Benzylmalonsäuremonoamid (19):** 2.20 g (10 mmol) Benzylmeldrumssäure (20) werden mit 50 ml konz. Ammoniaklösung 5 h im Autoklaven auf 90–100°C erhitzt. Dann wird zur Trockne eingeengt und in wenig Methanol aufgenommen. Ausb. 1.35 g (70%) farblose Prismen, Schmp. 140–141°C aus Wasser (Lit.<sup>25)</sup> 141°C).

IR (KBr): 1745 s und 1725 m (CO<sub>2</sub>H), 1660 s (Amid-C=O), 1640 s, 1610 s, 1585 cm<sup>-1</sup> m.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (193.2) Ber. C 62.11 H 5.74 N 7.25 Gef. C 61.95 H 5.81 N 7.18

**Hydrolyse von 18:** 1.46 g (5.0 mmol) 18 werden in 25 ml 10 proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Salzsäure auf pH 1 gebracht, bis zum Ausfallen eines Niederschlags eingeengt und nach Absaugen mit kaltem Methanol gewaschen. Ausb. 0.36 g (35%) farblose Prismen, Schmp. 138–140°C aus Wasser. Nach IR und Misch.-Schmp. übereinstimmend mit dem aus 20 hergestellten 19. Daneben sind in der Reaktionslösung noch 17, Benzylmalonsäure und Phenylessigsäure vorhanden. Ihr Nachweis gelingt dünnenschichtchromatographisch nach Extraktion mit Essigester (Merck DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254). R<sub>F</sub>-Werte: 17 0.35; Benzylmalonsäure 0.7; Phenylessigsäure 0.64 (in Aceton/Chloroform 3:7).

## Literatur

- <sup>1)</sup> X. Mitteil.: Th. Kappe, W. Golser und W. Stadlbauer, Chem. Ber. **111**, 2173 (1978).
- <sup>2)</sup> Aus der Dissertation W. Golser, Univ. Graz 1972.
- <sup>3)</sup> Aus der Dissertation M. Hariri, Univ. Graz 1976.
- <sup>4)</sup> Versuche W. Stadlbauer, 1977/78.
- <sup>5)</sup> Th. Kappe und W. Lube, Monatsh. Chem. **102**, 781 (1971).
- <sup>6)</sup> K. T. Potts und M. Sorm, J. Org. Chem. **36**, 8 (1971); **37**, 1422 (1972).
- <sup>7)</sup> R. A. Coburn und R. A. Glennon, J. Heterocycl. Chem. **10**, 487 (1973); J. Pharm. Sci. **62**, 1785 (1973).
- <sup>8)</sup> P. Dvortsak, G. Resofszki, M. Huhn, L. Zalatai und A. I. Kiss, Tetrahedron **32**, 2117 (1976).
- <sup>9)</sup> Th. Kappe und W. Golser, Synthesis **1972**, 312.
- <sup>10)</sup> K. T. Potts, R. Ehlinger und W. M. Nichols, J. Org. Chem. **40**, 2596 (1975).
- <sup>11)</sup> E. Ziegler, G. Kleineberg und H. Meindl, Monatsh. Chem. **94**, 544 (1963); E. Ziegler und H. Meindl, ebenda **95**, 1318 (1964).
- <sup>12)</sup> Th. Kappe und W. Golser, Chem. Ber. **109**, 3668 (1976).
- <sup>13)</sup> W. Stadlbauer und Th. Kappe, Chem. Ber. **109**, 3661 (1976).
- <sup>14)</sup> S. Nakanishi und K. Butler, Org. Prep. Proc. Int. **7**, 155 (1975).
- <sup>15)</sup> G. Nöhammer, Dissertation, Univ. Graz 1971; G. Nöhammer und Th. Kappe, Monatsh. Chem. **107**, 859 (1976).
- <sup>16)</sup> Für eine Zusammenfassung vgl. E. Ziegler, Chimia **24**, 62 (1970).
- <sup>17)</sup> Für die aus der Reihe fallende rasche Dimerisierung ([4 + 2]-Cycloaddition) des unsubstituierten (Chlorcarbonyl)ketens zu 6-Chlor-4-hydroxy-2-pyron-3-carbonylchlorid vgl. S. J. Davis und J. A. Elvidge, J. Chem. Soc. **1962**, 3553.
- <sup>18)</sup> A. Mc Killip, M. J. Zelesko und E. C. Taylor, Tetrahedron Lett. **1968**, 4945.
- <sup>19)</sup> D. Y. Curtin und H. J. Englmann, Tetrahedron Lett. **1968**, 3911.

- <sup>20)</sup> Die Reihenfolge dieser Reaktionen ist ungeklärt; eine N→O-<sup>18</sup> bzw. O→N-Acylverschiebung<sup>19)</sup> zwischen beiden Reaktionsschritten ist ebenfalls denkbar; vgl. I. Fleming und D. Philippides, J. Chem. Soc. C **1970**, 2426.
- <sup>21)</sup> Th. Kappe und W. Lube, Angew. Chem. **83**, 967 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 825 (1971).
- <sup>22)</sup> T. Ohta und Y. Mori, Pharm. Bull. **3**, 388 (1955).
- <sup>23)</sup> Th. Kappe und R. Korchid Zadeh, Synthesis **1975**, 247.
- <sup>24)</sup> H. Wittmann und A. Wohlköning, Monatsh. Chem. **101**, 296 (1970).
- <sup>25)</sup> W. Baker und A. Capworth, J. Chem. Soc. **125**, 2334 (1924).
- <sup>26)</sup> J. Martin, K. Brannock und R. Meen, J. Org. Chem. **31**, 2966 (1966).
- <sup>27)</sup> P. F. Fritz, Dissertation, Univ. Graz 1969, S. 116.
- <sup>28)</sup> P. Friedländer und A. Weinberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **18**, 1532 (1886).
- <sup>29)</sup> W. Stadlbauer und Th. Kappe, unveröffentlichte Versuche.

[264/78]