

Synthesen von Heterocyclen. 22. Mitt.:

Eine Synthese des 4-Hydroxy-carbostyrils und seiner Derivate

Von

E. Ziegler und H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 24. Juli 1959)

4-Hydroxy-carbostyril kann aus Anilin und Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (Bzm.-Ester) über das 3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyril als Zwischenprodukt synthetisiert werden. Analog verläuft die Umsetzung mit N-Methyl-, N-Phenyl- und N-Benzyl-anilin.

Nach *P. Baumgarten* und *W. Kärger*¹ können in 3-Stellung substituierte 4-Hydroxy-carbostyrile durch Thermolyse entsprechend substituierter Malonsäure-dianilide aufgebaut werden. Dieses einfache Verfahren ist aber für die Synthese des 4-Hydroxy-carbostyrils nicht geeignet. Letzteres ist dagegen u. a. durch Erhitzen von N-Acetyl-anthranilsäuresalzen² mit wasserfreien Alkalien bzw. durch Ringschluß von Malonsäuredianilid³ mit AlCl_3 über das 4-Anilo-carbostyril leicht zugänglich.

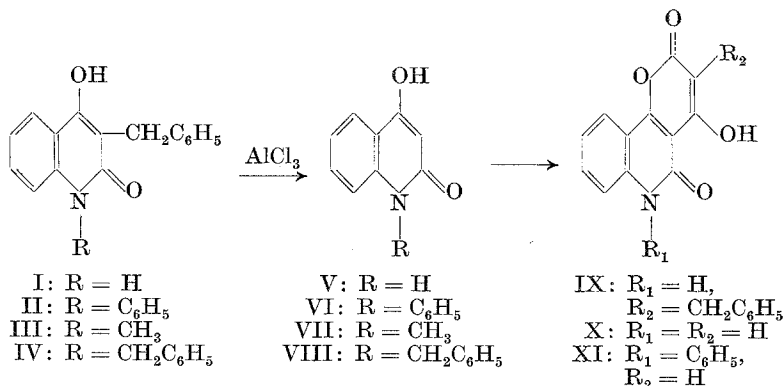
4-Hydroxy-carbostyril V kann aber auch unter Ausnützung des Verfahrens von *P. Baumgarten* und *W. Kärger*¹ synthetisiert werden. Zu diesem Zwecke setzt man Anilin mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester bei Temperaturen zwischen 230—240° um und entbenzyliert das dabei entstehende 3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyril I (70—75% d. Th., Schmp. 214—216°) durch Verschmelzen mit AlCl_3 zu V (90% d. Th.).

¹ *P. Baumgarten* und *W. Kärger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 832 (1927).

² Bad. Anilin- u. Soda-Fabr., D. R. P. 117 167; Chem. Zbl. **1901**, I, 462.

³ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **87**, 503 (1956).

Die Verbindung I ist schon von *P. Baumgarten* und *W. Kärger*¹ mit Hilfe des Benzylmalonsäure-diäthylesters, aber anscheinend in sehr mäßiger Ausbeute und unrein (Schmp. 194°), erhalten worden.



Bei Einwirkung des Bzm.-Esters auf 4-Hydroxy-carbostyryl bildet sich 3'-Benzyl-4'-hydroxy-[1',2'-pyrono-5',6':3,4-carbostyryl] IX, das in den Grundkörper dieser Reihe, in X, übergeführt werden kann. Die Verbindung X ist übrigens auch aus 4-Hydroxy-carbostyryl und Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester direkt zugänglich. Sie gibt, wie die analog gebauten Pyrono-cumarine⁴, mit FeCl₃-Lösung eine rote Farb-reaktion, deren Zustandekommen auch hier auf die räumliche Lagerung der OH- zur CO-Gruppe zurückzuführen ist. Bei der Synthese von X entsteht jeweils in geringer Menge 3-Acetyl-4-hydroxy-carbostyryl, dessen Bildung durch einen hydrolytischen Zerfall des Grundsystems X ausgelöst ist.

Diphenylamin reagiert mit Bzm.-Ester quantitativ zum 1-Phenyl-3-benzyl-4-hydroxy-carbostyryl II, welches sich mit AlCl₃ in rund 70% Ausbeute zum 1-Phenyl-4-hydroxy-carbostyryl VI umsetzen läßt. Letzteres ist mit dem nach dem D. R. P. 287 803⁵ aus N-Phenyl-anthranilsäure und Essigsäureanhydrid erhältlichen Produkt identisch. Angeblich haben auch *P. Baumgarten* und *M. Riedel*⁶ diese Verbindung schon in Händen gehabt, was aber, wie inzwischen *R. E. Bowman*, *A. Campbell* und *E. M. Tanner*⁷ feststellen konnten, nicht zutrifft.

Die nach *P. Baumgarten* und *M. Riedel*⁶ aus Diphenylamin und Malonsäure-diäthylester dargestellte Substanz (Schmp. 293°) gibt mit der von uns erhaltenen (Schmp. 295—296°) eine deutliche Schmelzpunktsdepression

⁴ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 506 (1955).

⁵ Höchster Farbwerke, Chem. Zbl. **1915**, II, 1034.

⁶ *P. Baumgarten* und *M. Riedel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 984 (1942).

⁷ *R. E. Bowman*, *A. Campbell* und *E. M. Tanner*, J. Chem. Soc. [London] **1959**, 444.

(265—273°) und außerdem die für die Pyronocarbostyryl-Struktur⁸ XI charakteristische rote FeCl₃-Reaktion. Die englischen Autoren⁷ haben für diese fragliche Substanz auf Grund der von ihnen ermittelten Elementaranalysen, Molekulargewichtsbestimmungen und optischen Daten ebenfalls eine Pyronocarbostyryl-Struktur XI festgelegt.

1-Phenyl-4'-hydroxy-[1',2'-pyrono-5',6':3,4-carbostyryl] XI kann auch aus Diphenylamin und Malonsäure-2,4-dichlorphenolester bzw. aus N,N'-Tetraphenyl-malonsäure-diamid erhalten werden.

N-Methylanilin reagiert mit Bzm.-Ester innerhalb einer Stde. zu über 90% d. Th. zum 1-Methyl-3-benzyl-4-hydroxy-carbostyryl III. Auch in diesem Falle gelingt die Entbenzylierung relativ glatt zum 1-Methyl-4-hydroxy-carbostyryl (Schmp. 264—265°) VII, das schon von *H. Waldmann*⁹ (Schmp. 264,5°) aus demselben Ausgangsmaterial mit Malonsäure-diäthylester dargestellt worden war.

Nach *E. Bowman* und Mitarbeitern⁷ soll das von *H. Waldmann*⁹ gewonnene Produkt ebenfalls eine Pyronocarbostyryl-Struktur besitzen. Zu denken gibt hier der von den englischen Forschern mit 253—254° bestimmte Schmelzpunkt. Auch das von denselben Autoren⁷ synthetisierte 1-Methyl-3-butyl-4-hydroxy-carbostyryl (Schmp. 114—115°), das wir mit Hilfe des 2,4-Dichlorphenolesters der Butylmalonsäure erhalten haben (Schmp. 144°), zeigt hinsichtlich seines Schmelzpunktes eine starke Diskrepanz.

Gut verläuft die Synthese des 1,3-Dibenzyl-4-hydroxy-carbostyrils IV (70% d. Th.) und des daraus gewinnbaren 1-Benzyl-4-hydroxy-carbostyrils VIII (50% d. Th.). Kein Ringschluß gelingt mit dem Monoacetat des p-Phenylendiamins, das sich mit Bzm.-Ester lediglich bis zum Dianilid umsetzt. Das aus α -Naphthylamin mit Malonsäure-2,4-dichlorphenolester erhältliche 4-Hydroxy-7,8-benzocarbostyryl stimmt in seinen Eigenschaften mit dem nach dem D. R. P. 505 798¹⁰ (mit Malonsäure-diäthylester in Lösung) hergestellten Präparat überein.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der I. R. Geigy A. G., Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. *3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl*¹ (I): Ein Gemisch von 9,3 g Anilin und 50 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (Bzm.-Ester) wird 10 Min. auf 230—240° erhitzt, das freiwerdende 2,4-Dichlorphenol abdestilliert und das kristallin erstarrende Rohprodukt mit Benzol angerieben. Aus Alkohol Stäbchen vom Schmp. 214—216°. Ausb.: 18 g.

C₁₆H₁₃NO₂. Ber. C 76,47, H 5,22. Gef. C 76,61, H 5,30.

⁸ Die von uns schon vor einigen Jahren durchgeführten Versuche decken sich weitgehend mit denen der englischen Autoren, die uns erst vor kurzem bekannt geworden sind.

⁹ *H. Waldmann*, J. prakt. Chem. [2] **147**, 321 (1937).

¹⁰ *H. Kämmere*r, Chem. Zbl. **1931**, I, 2679.

2. *4-Hydroxy-carbostyryl*^{2, 3} (V): 5 g 3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl und 10 g AlCl_3 werden 5 Min. auf 140° erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze fällt man das Rohprodukt aus NaOH-HCl um. Ausb.: 3 g (90% d. Th.). Platten aus p-Kresol.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$. Ber. C 67,07, H 4,37. Gef. C 67,02, H 4,49.

3. *3'-Benzyl-4'-hydroxy-[1',2'-pyrono-5',6':3,4-carbostyryl]* (IX): Ein Gemisch von 0,8 g 4-Hydroxy-carbostyryl und 2,4 g Bzm.-Ester wird 15 Min. auf 300° erhitzt und die Reaktionsmasse nach dem Erkalten mit Benzol angerieben. Ausb.: 1,4 g (88% d. Th.). Aus Nitrobenzol Platten vom Schmp. $326\text{--}327^\circ$. Die Verbindung IX ist schwer löslich in Lauge und gibt in Dioxan-Alkohol eine weinrote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Ber. C 71,46, H 4,10. Gef. C 71,49, H 3,92.

4. *4'-Hydroxy-[1',2'-pyrono-5',6':3,4-carbostyryl]* (X): a) 3 g des Pyrono-carbostyryls IX werden mit 10 g AlCl_3 10 Min. auf 170° erhitzt. Nach dem Umfällen sublimiert man im Vak. bei $300^\circ/10$ mm. Ausb.: 1 g (46% d. Th.), Schmp. 308° .

b) 1,6 g 4-Hydroxy-carbostyryl werden mit 3,9 g Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester und 3 g 2,4-Dichlorphenol als Lösungsmittel 10 Min. auf 250° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und nachfolgender Kristallisation aus Eisessig oder Nitrobenzol erhält man 0,8 g (35% d. Th.) Rhomben vom Schmp. $308\text{--}309^\circ$. In Dioxan-Alkohol rote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_4$. Ber. C 62,88, H 3,07. Gef. C 62,82, H 3,19.

5. *3-Acetyl-4-hydroxy-carbostyryl*: Bei der Umkristallisation der nach Versuch 4a) und b) erhaltenen Rohprodukte aus Eisessig kann im Filtrat durch Zugabe von H_2O das 3-Acetyl-4-hydroxy-carbostyryl in geringer Menge gefällt werden. Aus Tetrachloräthan bzw. Amylacetat Nadeln vom Schmp. $242\text{--}243^\circ$.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$. Ber. C 65,02, H 4,46. Gef. C 64,86, H 4,36.

6. *1-Phenyl-3-benzyl-4-hydroxy-carbostyryl* (II): Ein Gemisch von 0,85 g Diphenylamin und 1,2 g Bzm.-Ester wird durch 75 Min. auf 250° erhitzt und das Rohprodukt mit Benzol angerieben. Ausb.: 0,8 g. Aus Nitrobenzol oder Tetrachloräthan Platten vom Schmp. $283\text{--}284^\circ$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Ber. C 80,71, H 5,23. Gef. C 80,65, H 5,04.

7. *1-Phenyl-4-hydroxy-carbostyryl*⁵ (VI): 1,1 g 1-Phenyl-3-benzyl-4-hydroxy-carbostyryl werden in 2 g Phenol mit 1,6 g AlCl_3 durch 10 Min. auf 250° erhitzt. Das auf die übliche Art erhaltene Rohprodukt wird mit wenig Alkohol angerieben. Ausb.: 0,5 g (71% d. Th.). Aus Alkohol oder Nitrobenzol Spieße vom Schmp. $295\text{--}296^\circ$, die mit einem nach dem D. R. P. 287 803⁵ dargestellten Präparat keine Schmelzpunktsdepression ergeben.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Ber. C 75,93, H 4,67. Gef. C 75,96, H 4,63.

8. *1-Phenyl-4'-hydroxy-[1',2'-pyrono-5',6':3,4-carbostyryl]*⁷ (XI): a) 1,7 g Diphenylamin und 6,5 g Malonsäure-2,4-dichlorphenolester werden 30 Min. auf 250° erhitzt und nach dem Erkalten mit Alkohol angerieben. Ausb.: 1,9 g (62% d. Th.). Schmp. $292\text{--}293^\circ$.

b) 1,5 g Malonsäure-bis-diphenylamid¹¹ werden für sich 2½ Stdn. auf 250° erhitzt. Aus Eisessig, Dioxan oder Chlorbenzol Nadeln vom Schmp. 292—293°. Sie geben in Dioxan-Alkohol rote FeCl₃-Reaktion.

C₁₈H₁₁NO₄. Ber. C 70,81, H 3,63. Gef. C 71,10, H 3,57.

9. *Malonsäure-bis-diphenylamid*¹¹: a) Ein Gemisch von 3,4 g Diphenylamin und 3,2 g Malonsäurediäthylester wird 45 Min. auf 250° erhitzt und nach dem Erkalten die anfallenden Kristalle abgetrennt und mit Alkohol gewaschen.

b) 3,4 g Diphenylamin, 1 g Malonsäure und 1,75 ml POCl₃ geben nach 10 Min. bei 90° dasselbe Produkt. Ausb.: 2 g (50% d. Th.). Aus Eisessig oder Nitrobenzol Platten vom Schmp. 218°.

C₂₇H₂₂N₂O₂. Ber. N 6,89. Gef. N 6,61.

10. *1-Methyl-3-benzyl-4-hydroxy-carbostyryl (III)*: 1 g Methylanilin und 2,4 g Bzm.-Ester werden 1 Stde. auf 250° erhitzt und dann mit Benzol angerieben. Aus Eisessig, Dioxan, Chlorbenzol oder Tetrachloräthan Plättchen vom Schmp. 219—220°. Ausb.: 1,9 g (91% d. Th.).

C₁₇H₁₅NO₂. Ber. C 76,95, H 5,70. Gef. C 76,78, H 5,77.

11. *1-Methyl-4-hydroxy-carbostyryl*^{7, 9 (VII)}: Ein Gemisch von 1,3 g 1-Methyl-3-benzyl-4-hydroxy-carbostyryl, 2 g Phenol und 1,6 g AlCl₃ wird 5 Min. auf 250° erhitzt und das Rohprodukt mit Alkohol gewaschen. Aus Eisessig oder Nitrobenzol Platten vom Schmp. 264—265°. Ausb.: 0,55 g (60% d. Th.).

C₁₀H₉NO₂. Ber. C 68,55, H 5,17. Gef. C 68,44, H 5,16.

12. *Butylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester*: 16 g Butylmalonsäure, 29,2 g Dichlorphenol und 20,4 g POCl₃ werden 45 Min. auf 140° erhitzt. Nach Behandeln mit verd. NaOH und viel H₂O wird ausgeäthert, der Äther verdampft und der Rückstand aus Alkohol kristallisiert. Balken vom Schmp. 48°. Ausb.: 50% d. Th.

C₁₉H₁₆Cl₄O₄. Ber. C 50,69, H 3,58, Cl 31,51.
Gef. C 50,87, H 3,73, Cl 31,67.

13. *1-Methyl-3-butyl-4-hydroxy-carbostyryl*⁷: 1 g N-Methylanilin wird mit 4,48 g Butylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester 1 Stde. auf 250° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Alkohol kristallisiert das gewünschte Carbostyryl. Aus Cyclohexan-Benzol bzw. Tetrachloräthan Prismen vom Schmp. 144°. Ausb.: 0,8 g (35% d. Th.).

C₁₄H₁₇NO₂. Ber. C 72,69, H 7,40, N 6,06.
Gef. C 72,43, H 7,26, N 6,02.

14. *1,3-Dibenzyl-4-hydroxy-carbostyryl (IV)*: Ein Gemisch von 1,8 g Benzylanilin und 2,4 g Bzm.-Ester wird 1 Stde. lang auf 250° erhitzt, das Rohprodukt mit Alkohol versetzt und anschließend mit Benzol angerieben. Aus Chlorbenzol oder Amylacetat Plättchen, aus Dioxan Nadeln vom Schmp. 208—209°. Ausb.: 1,2 g (70% d. Th.).

C₂₃H₁₉NO₂. Ber. C 80,91, H 5,60. Gef. C 80,73, H 5,72.

¹¹ *Beilstein*, Handb. Org. Chemie, IV. Aufl. 12, 295.

15. *1-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl* (VIII): 0,7 g der Verbindung IV, 2 g Phenol und 1,35 g AlCl_3 werden 5 Min. auf 250° erhitzt und das Rohprodukt, wie üblich, behandelt. Aus Eisessig oder Nitrobenzol Plättchen vom Schmp. $283\text{--}284^\circ$. Ausb.: 0,25 g (50% d. Th.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Ber. C 76,47, H 5,21. Gef. C 76,38, H 5,28.

16. *Benzylmalonsäure-bis-(p-acetamino)-amid*: 1,5 g Monoacetyl-p-phenylendiamin werden mit 2,42 g Bzm.-Ester 3 Min. auf 200° erhitzt, wobei das Reaktionsprodukt sofort kristallin erstarrt. Nach Behandeln mit Aceton verbleiben 2 g (87% d. Th.). Aus Nitrobenzol Sternchen vom Schmp. 290° .

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$. Ber. C 68,11, H 5,72, N 12,22.
Gef. C 68,01, H 5,68, N 12,24.

17. *4-Hydroxy-7,8-benzocarbostyryl*¹⁰: Das aus 1,4 g α -Naphthylamin und 5,6 g Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester erhaltliche Produkt (5 Min. auf 250°) ist unlöslich in organischen Mitteln. Ausb.: quantitativ.

Sein auf die übliche Art dargestelltes *Acetat* kristallisiert aus Chlorbenzol in Nadeln vom Schmp. 255° u. Zers.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Ber. C 71,13, H 4,37. Gef. C 71,35, H 4,25.