

## Synthesen von Heterocyclen. 23. Mitt.

Eine Synthese des 4-Hydroxy-carbostyrils und seiner  
Derivate

Von

**E. Ziegler und K. Gelfert**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingegangen am 10. Oktober 1959)

4-Hydroxy-carbostyril läßt sich aus Anilin und Malonsäure (1:1,5) durch Kondensation (15 Min. bei 100°) mit  $\text{POCl}_3$  in ca. 50proz. Ausb. erhalten. Die Reaktionspartner können variiert werden. Als Verdünnungsmittel eignet sich besonders Naphthalin.

Die aus N-Acetyl-anthranilsäuresalzen<sup>1</sup> und wasserfreien Alkalien durchführbare Synthese des 4-Hydroxy-carbostyrils ist vorzugsweise zu erwähnen. Mehr Möglichkeiten zur Variation bieten allerdings die von *E. Ziegler* und *H. Junek* ausgearbeiteten Verfahren. Das eine beinhaltet die Umsetzung des Malonsäure-dianilides mit  $\text{AlCl}_3$ <sup>2</sup> bei 300° zum 4-Anilino-carbostyril, das durch Salzsäure<sup>3</sup> unter Druck dann noch zum Grundkörper hydrolysiert werden muß. Das andere<sup>4</sup> besteht in einer Kondensation des Anilins mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester bei 230—240° zum 3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyril, welches durch  $\text{AlCl}_3$ <sup>4</sup> glatt entbenzylierbar ist.

Einfacher gestaltet sich in seiner Ausführung das nun zu besprechende Verfahren, das in einer Umsetzung von Anilin mit Malonsäure und  $\text{POCl}_3$

---

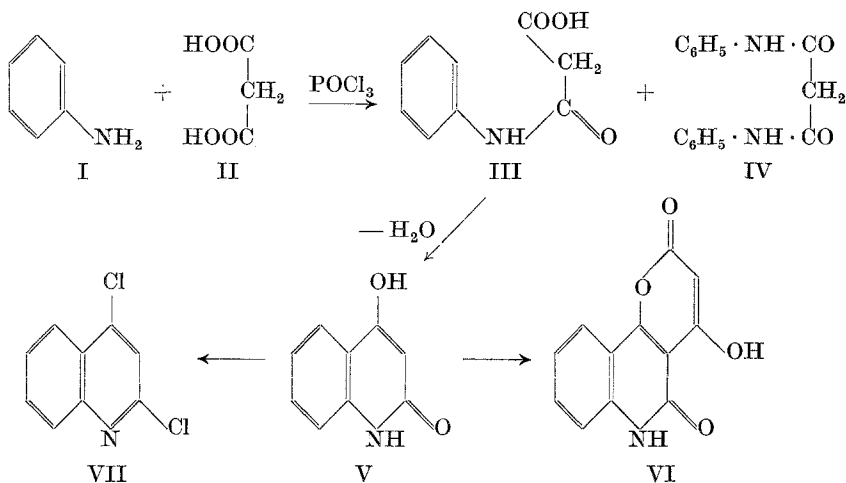
<sup>1</sup> Badische Anilin- und Soda-Fabrik, D. R. P. 117 167; Chem. Zbl. **1901** I, 236.

<sup>2</sup> Mh. Chem. **87**, 503 (1956).

<sup>3</sup> *St. v. Niementowski*, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2049 (1905); **40**, 4287 (1907).

<sup>4</sup> Mh. Chem. **90**, 762 (1959).

besteht. Bei einem Molverhältnis 2:1 bildet sich erwartungsgemäß Malonsäure-dianilid IV, daneben können aber auch Spuren an laugenlöslichen Bestandteilen (V und VI) nachgewiesen werden. Dieses ungünstige Ergebnis ändert sich bei einem Molverhältnis 1:1. In diesem



Falle entstehen rund 40% an V und nur mehr 45% an IV. Noch günstiger liegen die Dinge bei einem Verhältnis 1:1,5 bzw. 1:2 (56% V und 27% IV bzw. 62% V und 24% IV). In den beiden letzten Fällen sind die in Lauge löslichen Rohprodukte jedoch merklich gelb gefärbt, was auf eine zusätzliche Entstehung von 4'-Hydroxy-(1,2-pyrone-5',6':3,4-carbostyryl) VI (schwer abtrennbar) schließen läßt. Die Anwendung zu großer Mengen an Malonsäure führt demnach zu einem Gemisch von V und VI. Um solche Nebenreaktionen möglichst zu unterbinden, ist es zweckmäßig, in Verdünnung zu arbeiten. Als Lösungsmittel brauchbar erweist sich besonders das Naphthalin, das nach der Reaktion leicht durch Wasserdampf entfernbare ist. Auch die Menge des  $\text{POCl}_3$  ist genau zu dosieren, da ein Überschuß an diesem Mittel die Bildung des 2,4-Dichlorchinolins VII zur Folge hat. Unter Berücksichtigung all dieser Umstände hat sich folgende Vorschrift ergeben: Man setzt 1 Mol Anilin, 1,5 Mol Malonsäure, 2 bis 3 Mol  $\text{POCl}_3$  und etwa 1 Mol Naphthalin durch 15 Min. bei  $100^\circ$  um und trennt nach Entfernung des Naphthalins die laugenlöslichen Bestandteile ab.

Diese am Beispiel des Anilins gemachten Erfahrungen lassen sich im allgemeinen auch auf seine Derivate übertragen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der Tab. 1 zusammengefaßt.

Das bei dieser Kondensation in größerer oder geringerer Menge auftretende Malonsäuredianilid IV ist nicht, wie man vermuten könnte, ein Zwischenprodukt dieser Reaktion, da es als solches beim Erhitzen mit  $\text{POCl}_3$  bzw.  $\text{POBr}_3$  keine Cyclisierungsneigung zeigt. Wahrscheinlich tritt

das Halbanilid III als Zwischenprodukt auf, das dann entweder über das Anilid-chlorid oder direkt unter Abgabe von Wasser zu V reagiert.

Tabelle 1

Nr.	Ausgangsstoff	4-Hydroxy-carbo- styryl-Derivat	Ausbeute in % d. Th.	
			mit Naphth.	ohne Naphth.
1	Anilin	Grundkörper V	50	56
2	3-Chloranilin	7-Chlor-	60	85
3	4-Methylanilin	6-Methyl-	49	54
4	2,5-Dimethyl-anilin	5,8-Dimethyl-		30
5	2,4-Dimethyl-anilin	6,8-Dimethyl-	42	46
6	2,3-Dimethyl-anilin	7,8-Dimethyl-		58
7	Diphenylamin	1-Phenyl-	42	
8	Benzylanilin	1-Benzyl-	40	
9	Anilin*	3-Benzyl-		80
10	2,5-Dimethyl-anilin*	3-Benzyl-5,8-dimethyl-		61

\* mit Benzymalonsäure

Erwähnenswert ist, daß das neue Verfahren besonders für die Synthese von in 3-Stellung substituierten 4-Hydroxy-carbostyrylen (Nr. 9 und 10) geeignet scheint. Die Verwendung von Naphthalin als Lösungsmittel ist hier nicht nötig, da in diesen Fällen Pyronocarbostyryle vom Typ VI nicht entstehen können.

Aus der Reihe fällt das 4-Bromanilin, das unter den üblichen Bedingungen ein Produkt gibt, das der Elementaranalyse nach als das 4-Chlor-6-brom-carbostyryl anzusehen ist.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG., Basel, durchgeführt, für die wir danken.

## Experimenteller Teil

### 1. 4-Hydroxy-carbostyryl V

a) *Ohne* Naphthalin: 4,80 g Anilin, 7,8 g Malonsäure und 17 g  $\text{POCl}_3$  werden 30 Min. auf  $100^\circ$  erhitzt, das Rohprodukt zersetzt und zweimal aus  $\text{NaOH}/\text{HCl}$  umgefällt. Aus p-Kresol Kristalle vom Schmp. um  $360^\circ$ . Ausb. 4,5 g.

b) *Mit* Naphthalin: Ein analog zusammengesetztes Gemisch wird nach Zugabe von 6 g Naphthalin 15 Min. auf  $100^\circ$  erhitzt, das Naphthalin dann durch Wasserdampfdestillation entfernt und schließlich V durch Herauslösen mit  $\text{NaOH}$  isoliert. Ausb. 4 g.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$ . Ber. C 67,07, H 4,37. Gef. C 67,01, H 4,45.

### 2. 4-Hydroxy-7-chlor-carbostyryl<sup>2</sup>

Aus 2,60 g m-Chloranilin, 3,10 g Malonsäure und 8,2 g  $\text{POCl}_3$  entstehen nach 30 Min. bei  $100^\circ$  3,30 g an gewünschtem Endprodukt. Ein analoger

Versuch im Beisein von 4 g Naphthalin liefert 2,2 g schon sehr reines 4-Hydroxy-7-chlor-carbostyryl. Aus Anilin Plättchen vom Schmp. über 360°.

$C_9H_6ClNO_2$ . Ber. C 55,26, H 3,09, N 7,16, Cl 18,13.  
Gef. C 55,62, H 3,16, N 7,22, Cl 17,84.

### 3. 4-Hydroxy-6-methyl-carbostyryl

Ein Gemisch von 2,20 g 4-Methyl-anilin, 3,20 g Malonsäure und 8,2 g  $POCl_3$  gibt nach 30 Min. bei 100° 1,90 g, in Gegenwart von 4 g Naphthalin nach 20 Min. 1,7 g an Rohprodukt. Aus p-Kresol oder Eisessig Plättchen vom Schmp. 325° (u. Zers.).

$C_{10}H_9NO_2$ . Ber. C 68,56, H 5,18, N 8,00.  
Gef. C 68,67, H 5,12, N 8,08.

### 4. 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-carbostyryl

Ein Gemisch von 5 g 2,5-Dimethylanilin, 4 g Malonsäure und 6,2 g  $POCl_3$  wird 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 2,2 g an in Lauge löslichem Produkt. Aus Eisessig Plättchen vom Schmp. über 360°.

$C_{11}H_{11}NO_2$ . Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.  
Gef. C 69,95, H 5,84, N 7,71.

Der in Lauge unlösliche Anteil ist das *Malonsäure-bis-(2,5-dimethylanilid)*. Nadeln aus Eisessig vom Schmp. 236—237°. Ausb. 2,9 g.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$ . Ber. N 9,03. Gef. N 9,12.

### 5. 2,4-Dichlor-5,8-dimethyl-chinolin

Wird ein Gemisch von 2,5 g 2,5-Dimethylanilin und 2 g Malonsäure mit 25 g  $POCl_3$  (Überschuß) 3 Stdn. auf 100° erhitzt und das Reaktionsprodukt mit Äther behandelt, so hinterläßt dieser beim Abdampfen 0,8 g der oben genannten Dichlorverbindung. Aus Alkohol oder Methanol Nadeln vom Schmp. 80,5°.

$C_{11}H_9Cl_2N$ . Ber. C 58,43, H 4,01, N 6,20, Cl 31,36.  
Gef. C 58,69, H 3,98, N 6,25, Cl 31,15.

### 6. 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyryl

Aus 2,4 g 2,4-Dimethylanilin, 3,2 g Malonsäure und 8,2 g  $POCl_3$  entstehen nach 30 Min. bei 100° 1,7 g an in Lauge löslichem Produkt. In Gegenwart von Naphthalin (4 g) entstehen 1,6 g. Aus Anilin bzw. Eisessig Plättchen vom Schmp. 312° (u. Zers.).

$C_{11}H_{11}NO_2$ . Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.  
Gef. C 69,87, H 5,73, N 7,28.

### 7. 4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyryl

2,3-Dimethyl-anilin reagiert unter Zugrundelegung gleicher Verhältnisse, wie sie unter Versuch 6 angegeben sind, relativ glatt zum 4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyryl. Ausb. 2,3 g. Aus Eisessig Plättchen vom Schmp. 317°.

$C_{11}H_{11}NO_2$ . Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.  
Gef. C 69,71, H 5,92, N 7,56.

8. 1-Phenyl-4-hydroxy-carbostyryl<sup>4</sup>

4 g Diphenylamin, 3,7 g Malonsäure, 15 g Naphthalin und 14,5 g POCl<sub>3</sub> werden 1 Stde. auf 90—110° erhitzt. Nach Entfernung des Naphthalins reibt man das Rohprodukt mit wenig Nitrobenzol an. Aus Nitrobenzol Spieße vom Schmp. 295°. Der Mischschmp. mit einem auf anderem Wege gewonnenen Präparat<sup>4</sup> zeigt keine Depression.

9. 1-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl<sup>4</sup>

Aus 4 g Benzylanilin bilden sich unter gleichen Voraussetzungen 2,2 g an 1-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl vom Schmp. 283°. Bei Verwendung von POBr<sub>3</sub> als Kondensationsmittel entstehen 2,4 g.

10. 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin<sup>4</sup>

3,72 g Anilin, 7,8 g Benzylmalonsäure und 12 g POCl<sub>3</sub> werden 20 Min. auf 100° erhitzt. Nach dem Umfällen aus NaOH—HCl verbleiben 8 g ziemlich reinen Produktes. Aus Alkohol oder Chlorbenzol Stäbchen vom Schmp. 214 bis 216°.

## 11. 3-Benzyl-5,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyryl

Aus 2,4 g 2,5-Dimethylanilin, 3,8 g Benzylmalonsäure und 8,2 g POCl<sub>3</sub> entstehen nach 2 Stdn. bei 100° 3,4 g des gewünschten Produktes. Aus Eisessig Prismen vom Schmp. 250°.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>. Ber. C 77,40, H 6,13, N 5,01.  
Gef. C 77,28, H 6,08, N 5,09.

## 12. 4-Chlor-6-brom-carbostyryl(?)

1 g p-Bromanilin, 1 g Malonsäure und 4 g Naphthalin erhitzt man nach Zugabe von 4 g POCl<sub>3</sub> 15 Min. auf 90—110°. Das nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt wird mit Benzol angerieben und dann aus Dioxan-H<sub>2</sub>O, später aus Dioxan allein kristallisiert. Lange Nadeln vom Schmp. 219°. Ausb. 1 g. Diese Verbindung löst sich weder in Lauge noch in Mineralsäure.

C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>BrClNO<sub>2</sub>. Ber. C 39,38, H 1,83, N 5,10, Cl 12,92, Br 29,11.  
Gef. C 39,29, H 1,80, N 5,06, Cl 12,79, Br 29,17.