

Synthesen von Heterocyclen, 31. Mitt.:

Über kondensierte N-Heterocyclen¹

Von

E. Ziegler, H. Junek und U. Roßmann

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz.

(Eingegangen am 11. April 1961)

Es wird über Synthesen des 4,6-Dioxo-5,6-dihydro-4 H-pyrido[3,2,1-*de*]-carbazols I und 1,3-Dioxo-2,3-dihydro-1 H-pyrido[3,2,1-*kl*]-phenothiazins berichtet.

Ein von uns für Synthesen viel benütztes Ausgangsmaterial ist der Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (*Bzm.*-Ester), mit dessen Hilfe Di- und Trihydroxycumarine², 4'-Hydroxy-pyronecumarine³, 4'-Hydroxy-pyronecarbostyrile⁴, 4-Hydroxy-pyrone-(2)⁵, Pyronocyclene⁶, 5,8-Dioxo-2,3-benzo-1,4,7-dipyrano-pyrane⁷ u. a. m. aufgebaut werden können. Es schien interessant, diese Art der Kondensation auf N-Heterocyclen, wie Carbazol oder Phenothiazin, zu übertragen. Versuche in dieser Richtung sind allerdings schon von *P. Baumgarten* und *M. Riedel*⁸ ausgeführt worden. Diese Forscher haben durch Erhitzen von Carbazol mit Äthyl- bzw. Phenyl-malonsäurediäthylester bei Temperaturen um 270—320° 4,6-Dioxo-5-äthyl-5,6-dihydro-4 H-pyrido[3,2,1-*de*]-carbazol II (76% d. Th.) bzw. das entsprechende Phenylderivat III erhalten. Der Versuch, durch oxydativen Abbau der Äthylgruppe über die Carbonsäure zum Grundkörper I zu gelangen, schlug jedoch fehl. *M. Harjenist* und

¹ Schweizer Priorität vom 9. 6. 1959.

² *E. Ziegler, H. Junek* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **90**, 206 (1959).

³ *E. Ziegler, G. Wildtgrube* und *H. Junek*, Mh. Chem. **87**, 439 (1956).

⁴ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **90**, 762 (1959).

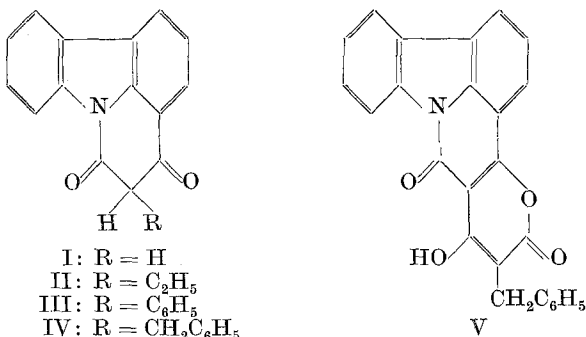
⁵ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **89**, 323 (1958).

⁶ *E. Ziegler, H. Junek* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **89**, 678 (1958).

⁷ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **90**, 68 (1958).

⁸ Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 984 (1942).

*E. Magnien*⁹ haben diese Reaktion auf das Phenothiazin übertragen und sind so zum 1,3-Dioxo-2-äthyl-2,3-dihydro-1 H-pyrido[3,2,1-*kl*]-phenothiazin IX gelangt. Der entsprechende Grundkörper VII ist aber ebenfalls nicht bekannt.



Die Umsetzung des Carbazols mit *Bzm.*-Ester führt nach 45 Min. bei 260° in glatter Reaktion (86% d. Th.) zum Benzylderivat IV. Destilliert man zwecks Erhöhung der Ausbeute (92% d. Th.) während der Kondensation das entstehende 2,4-Dichlorphenol ab, so bildet sich nebenher die in gelben Nadeln kristallisierende Verbindung V. Diese muß durch Abspaltung des Benzylrestes aus IV unter Bildung von I und nachfolgende Reaktion mit *Bzm.*-Ester entstanden (ca. 8% d. Th.) sein. Dies ist, wie am später zu besprechenden Grundsystem I gezeigt werden kann, auch tatsächlich der Fall.

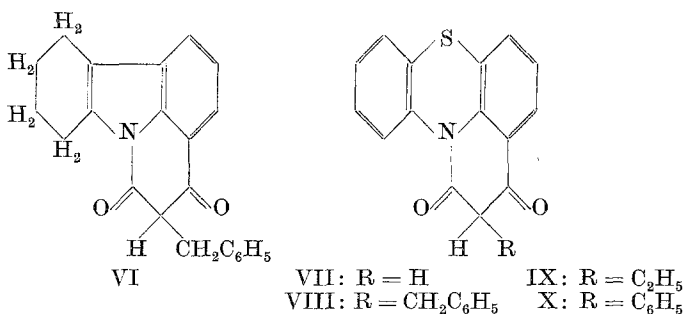
Die Benzylverbindung IV kann man auch in geringerer Ausbeute (62 bis 68% d. Th.) aus Carbazol und Benzylmalonsäure-bis-(phenol)-ester synthetisieren. Die Ursache dafür ist in der Cyclisierungstendenz des letztgenannten Esters zum 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin zu suchen, wie experimentell bewiesen werden kann. Der Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester hingegen zeigt auf Grund seiner Chloratome diese Eigencyclisierungstendenz nicht, welche Eigenschaft ihn für die erwähnten Kondensationen¹⁻⁷ so wertvoll werden läßt.

Durch Entbenzylierung von IV mit AlCl₃ in Phenol (10 Min. bei 150°) entsteht das gesuchte 4,6-Dioxo-5,6-dihydro-4 H-pyrido[3,2,1-*de*]-carbazol I (90% d. Th.). Die bei diesem Prozeß entstehenden Benzyliden-Reste stabilisieren sich nicht, wie es bei alleiniger Verwendung von AlCl₃ der Fall ist, zu einem Gemisch von Anthracen und Phenanthren⁵, sondern sie reagieren mit dem Phenol zu p-Benzylphenol. Der Grundkörper I läßt sich auch direkt aus Carbazol, Malonsäure und POCl₃ in Naphthalin (70 Min. bei 90–100°) synthetisieren, was trotz geringerer

⁹ J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6080 (1958).

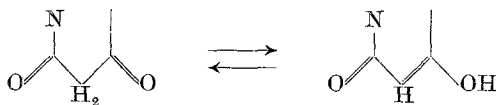
Ausbeute (57% d. Th.) gegenüber dem früheren Verfahren einen Vorteil bringt. Ihr Vorbild hat diese Synthese in der Umsetzung von Anilin und Malonsäure mit POCl_3 zum 4-Hydroxy-carbostyryl¹⁰.

Phenylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester und Carbazol reagieren naturgemäß zu III⁸. Tetrahydro-carbazol setzt sich mit *Bzm.*-Ester zu VI (65% d. Th.) um, das jedoch nicht entbenzylierbar ist.



Phenothiazin kondensiert sich mit *Bzm.*-Ester bei 250–260° zum 1,3-Dioxo-2-benzyl-2,3-dihydro-1 H-pyrido[3,2,1-*kl*]-phenothiazin VIII (90% d. Th.), das ebenfalls mit Hilfe des Benzylmalonsäure-bis-(phenol)-esters herstellbar ist (40% d. Th.). Durch Behandeln von VIII mit AlCl_3 entsteht das Pyrido-phenothiazin VII (70% d. Th.), welches auch direkt aus Phenothiazin, Malonsäure und POCl_3 in Naphthalin erhalten werden kann (38% d. Th.). Die Umsetzung von Phenothiazin mit Phenylmalonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenol)-ester führt zum Phenylderivat X (85,5% d. Th.).

Die Verbindungen I bis X lösen sich relativ leicht in verd. Lauge, welche Tatsache für eine weitgehende Enolisierung im folgenden Sinne spricht:



Experimenteller Teil

1. 4,6-Dioxo-5-benzyl-5,6-dihydro-4H-pyrido[3,2,1-*de*]-carbazol IV

a) 16,7 g Carbazol und 52,8 g *Bzm.*-Ester werden durch 45 Min. auf 260° erhitzt und während der Reaktion das entstehende 2,4-Dichlorphenol abdestilliert. Den nach dem Abkühlen kristallisierenden Rückstand reibt man mit Xylol an. Ausb. 28 g.

Durch Behandeln mit verd. NH_3 löst man aus dem Rohprodukt die Verbindung IV vom schwerer löslichen V heraus. Durch Lösen von noch un-

¹⁰ E. Ziegler und K. Gelfert, Mh. Chem. **90**, 822 (1959).

reinem IV in Pyridin und Fällungen mit Alkohol bekommt man dieses frei von der gelben Verbindung V. Das Pyrido-carbazol IV kristallisiert aus Tetra-chloräthan, Dioxan, Chlorbenzol oder Nitrobenzol in farblosen Spießchen vom Schmp. 247—248°.

$C_{22}H_{15}NO_2$. Ber. C 81,21, H 4,64. Gef. C 81,17, H 4,92.

Die gelbfarbige Pyrono-Verbindung V kristallisiert aus Nitrobenzol in Nadeln und zeigt einen Schmp. von 299—300°.

$C_{25}H_{15}NO_4$. Ber. C 76,33, H 3,84, N 3,56. Gef. C 76,15, H 3,75, N 3,80.

b) 1,67 g Carbazol und 4,2 g Benzylmalonsäure-bis-(phenol)-ester werden 30 Min. auf 300° erhitzt. Nach Behandeln mit heißem Alkohol kristallisiert man den Rückstand (IV) aus Chlorbenzol. Ausb. 2,2 g (68% d. Th.). Schmp. 248°.

2. 4,6-Dioxo-5,6-dihydro-4H-pyrido[3,2,1-de]-carbazol I

a) Ein Gemisch von 27,9 g IV, 4,5 g $AlCl_3$ und 56,2 g Phenol wird 10 Min. auf 150° erhitzt, dann die Schmelze mit verd. HCl zersetzt und das Rohprodukt mit warmem Alkohol behandelt. Aus Nitrobenzol Platten vom Schmp. 320°. Kleine Mengen können auch im Vak. sublimiert werden. Ausb. 18,1 g I (89,6% d. Th.).

$C_{15}H_9NO_2$. Ber. C 76,58, H 3,85. Gef. C 76,80, H 3,67.

Aus der Phenolschicht kann durch H_2O -Dampfdestillation p-Benzylphenol isoliert werden. Nadeln aus Petroläther, Schmp. 86°.

$C_{13}H_{12}O$. Ber. C 84,75, H 6,57. Gef. C 84,58, H 6,47.

b) 2,5 g Carbazol werden mit 2,4 g Malonsäure und 10 g Naphthalin verrieben, dann mit 9 g $POCl_3$ versetzt und das Gemisch durch 55 Min. auf 90° erhitzt. Die klare Schmelze, die langsam dunkler wird, erhitzt man dann noch anschließend etwa 15 Min. auf 110°. Vor dem Zersetzen mit H_2O destilliert man unter vermindertem Druck das überschüssige $POCl_3$ ab, entfernt das Naphthalin durch H_2O -Dampf und reibt das Rohprodukt mit Alkohol bzw. mit wenig Nitrobenzol in der Kälte an. Aus Nitrobenzol Kristalle vom Schmp. 320°. Ausb. 2 g I (57% d. Th.).

3. 4,6-Dioxo-5-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrido[3,2,1-de]-carbazol III⁸

Äquimolare Mengen Phenylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (als Rohprodukt eingesetzt) und Carbazol werden 2 Stdn. auf 300° erhitzt und das Rohprodukt mit Aceton angerieben. Die Verbindung III wird durch Behandeln mit heißer Lauge von einem gelben, nicht näher untersuchten Nebenprodukt abgetrennt und dann mit HCl gefällt. Aus Aceton bzw. Toluol farblose Nadeln vom Schmp. 209—210°.

$C_{21}H_{13}NO_2$. Ber. C 81,01, H 4,21, N 4,50. Gef. C 81,04, H 4,12, N 4,58.

4. 4,6-Dioxo-5-benzyl-5,6-dihydro-4H-pyrido[3,2,1-de]-tetrahydrocarbazol VI

1 g Tetrahydrocarbazol und 3,4 g Bzm.-Ester werden 30 Min. auf 260° erhitzt und dann das Rohprodukt mit Benzol angerieben. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 244—245° u. Zers. (VI).

$C_{22}H_{19}NO_2$. Ber. C 80,22, H 5,82, N 4,25. Gef. C 80,25, H 5,97, N 4,43.

5. *1,3-Dioxo-2-benzyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2,1-kl]-phenothiazin VIII*

a) 19,9 g Phenothiazin und 52,8 g *Bzm.*-Ester erhitzt man durch 40 Min. auf 250—260° und destilliert während der Reaktion das entstehende 2,4-Dichlorphenol ab. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Benzol kristallisiert man aus Eisessig, Nitrobenzol oder Chlorbenzol (Platten) bzw. Dioxan (Nadeln). Schmp. 210—212°. Ausb. 32 g (89,5% d. Th.).

$C_{22}H_{15}NO_2S$. Ber. C 73,92, H 4,23. Gef. C 74,19, H 4,30.

b) 2 g Phenothiazin werden mit 3,8 g Benzylmalonsäure-bis-(phenol)-ester 40 Min. auf 260° erhitzt. Nach Anreiben der zähen Masse mit Benzol kristallisiert man mehrmals aus Chlorbenzol bzw. Eisessig. Ausb. an VIII 1,4 g (39,2% d. Th.). Schmp. 210—212°.

6. *1,3-Dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2,1-kl]-phenothiazin VII*

a) Man erhitzt ein Gemisch von 1,1 g Benzylprodukt VIII, 2,6 g $AlCl_3$ und 2 g Phenol 5 Min. auf 250° und reibt das Rohprodukt nach Zersetzen mit Alkohol an. Aus Nitrobenzol Platten, aus Cyclohexanacetat Spieße vom Schmp. 270—271° (VII).

$C_{15}H_9NO_2S$. Ber. C 67,39, H 3,39. Gef. C 67,51, H 3,59.

b) Ein Gemisch von 4 g Phenothiazin, 4 g Malonsäure und 3 g Naphthalin wird mit 5,8 ml $POCl_3$ 2 Stdn. auf 80° erhitzt, zersetzt und das Naphthalin entfernt. Nach Umfällen des Rohproduktes aus $NaOH-HCl$ kristallisiert man VII aus Nitrobenzol. Schmp. 270—271°.

7. *Phenylmalonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenol)-ester*

32 g Trichlorphenol, 17,6 g Phenylmalonsäure und 24,9 g $POCl_3$ werden 3 Stdn. auf 110° erhitzt, dann mit H_2O versetzt und mit $NaHCO_3$ neutralisiert. Das zähe Rohprodukt erstarrt nach Behandeln mit kaltem Methanol nach einigen Stunden zu Kristallen. Aus Cyclohexan Prismen vom Schmp. 100—100,5°. Ausb. 24,5 g (55,5% d. Th.).

$C_{21}H_{10}Cl_6O_4$. Ber. C 46,79, H 1,87. Gef. C 47,07, H 2,01.

Beim Versetzen der methanol. Lösung mit H_2O fällt ein Öl, das in Äther aufgenommen und nach Entfernen desselben kristallin erstarrt. Aus Methanol Prismen vom Schmp. 47°. Es handelt sich hier, wie durch eine Synthese aus Phenyllessigsäure und Trichlorphenol nachweisbar ist, um den *Phenyllessigsäure-trichlorphenolester*.

$C_{14}H_{19}Cl_3O_2$. Ber. C 53,28, H 2,88. Gef. C 53,15, H 2,82.

8. *1,3-Dioxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2,1-kl]-phenothiazin X*

13,2 g Phenylmalonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenol)-ester und 5,5 g Phenothiazin werden 45 Min. auf 260° erhitzt. Nach Behandeln des Rohproduktes mit Alkohol kristallisiert man X aus Phenylacetat. Nadeln vom Schmp. 279—280°. Ausb. 7,2 g (85% d. Th.).

$C_{21}H_{13}NO_2S$. Ber. C 73,45, H 3,82. Gef. C 73,55, H 3,80.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy A. G., Basel, durchgeführt, für die wir Dank sagen.