

Synthesen von Heterocyclen, 32. Mitt.:

Über kondensierte N-Heterocyclen¹

Von

E. Ziegler, H. Junek, E. Nölken, K. Gelfert und R. Salvador

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 11. April 1961)

Es wird über die Umsetzung von Dihydroacridin, Phenoxazin, Iminodibenzyl, 2,3:6,7-Dibenzazepin, 9,10-Dihydrophenazin, Tetrahydrochinoxalin, 5,6-Benzo-tetrahydrochinolin, 2-Methylbenzimidazol bzw. Indol mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (*Bzm.*-Ester) berichtet.

In der 31. Mitteilung dieser Reihe² haben *E. Ziegler, H. Junek* und *U. Roßmann* einen Weg zur Synthese des 4,6-Dioxo-5,6-dihydro-4H-pyrido[3,2,1-*de*]-carbazols und des entsprechenden Phenothiazins aufgezeigt. Er besteht in einer Kondensation der jeweiligen Grundkörper mit dem reaktiven *Bzm.*-Ester und einer nachfolgenden Abspaltung des Benzylrestes mit Hilfe von AlCl_3 .

Analog verläuft die Umsetzung mit Dihydroacridin, aber das dabei entstehende 1,3-Dioxo-2-benzyl-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-*kl*]-acridin I (82% d. Th.) läßt sich nach der AlCl_3 -Methode nicht entbenzylieren.

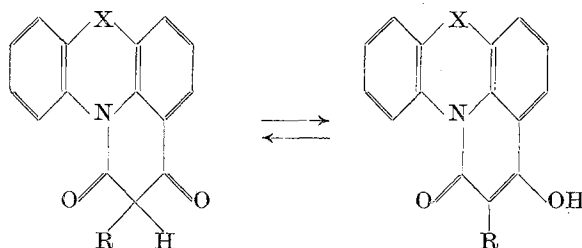
Das Grundsystem II kann jedoch aus 9,10-Dihydroacridin, Malonsäure und POCl_3 in Naphthalin erhalten werden (63% d. Th.). Dieses Direktverfahren hat sich schon in anderen Fällen^{2, 3} gut bewährt. Phenoxazin zeigt sich dem *Bzm.*-Ester gegenüber wenig reaktiv (47% d. Th.), während Iminodibenzyl (10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*bf*]-azepin) glatt zu IV (75—88% d. Th.) kondensiert. Auch die Entbenzylierung von IV zu V (mit AlCl_3 in Phenol) geht leicht vor sich (90% d. Th.). Der an

¹ Schweizer Priorität vom 9. 6. 1959.

² Mh. Chem. **92**, 809 (1961).

³ *E. Ziegler* und *K. Gelfert*, Mh. Chem. **90**, 822 (1959).

Stelle des *Bzm.*-Ester verwendbare, aber wenig reaktive Phenolester der Benzylmalonsäure reagiert mit Iminodibenzyl relativ schwer zu IV (29% d. Th.). Der Grundkörper V löst sich, wie alle analog gebauten Verbindungen, in verd. Lauge, kuppelt mit Benzoldiazoniumchlorid zu VI und gibt mit Formaldehyd die entsprechende Bis-Methylenverbindung.



- I: X = CH₂, R = CH₂C₆H₅
 II: X = CH₂, R = H
 III: X = O, R = CH₂C₆H₅
 IV: X = CH₂ · CH₂, R = CH₂C₆H₅
 V: X = CH₂ · CH₂, R = H
 VI: X = CH₂ · CH₂, R = N:N · C₆H₅
 VII: X = CH₂ · CH₂, R = C₄H₉
 VIII: X = CH=CH, R = CH₂C₆H₅

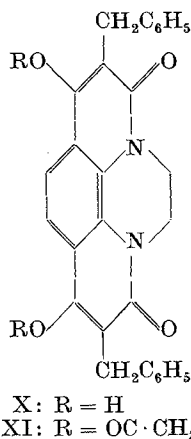
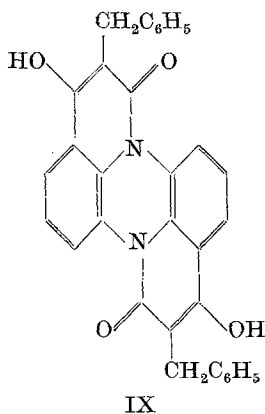
Hinsichtlich seiner Reaktivität fällt das 2,3:6,7-Dibenzazepin, das mit *Bzm.*-Ester kein definiertes Produkt gibt, aus der Reihe. Nach dem Direktverfahren kann wohl aus Dibenzazepin, Benzylmalonsäure und POCl₃ in Naphthalin das Benzylmalonyldibenzazepin VIII (28% d. Th.) erhalten, aber dieses dann nicht entbenzyliert werden. Als Nebenprodukt tritt hierbei das neutrale Amid der Benzylmalonsäure mit Dibenzazepin auf. Die unsubstituierte Malonsäure gibt dagegen nur das entsprechende Säureamid, der Grundkörper wird auch nicht in Spuren erhalten.

Nach Untersuchungen von *R. Huisgen*, *E. Luschtwka* und *F. Bayerlein*⁴ scheint das tricyclische Dibenzazepin „durchgebogen“, wobei Äthylenbrücke und Stickstoff aus der Ebene der C-Atome 2,3,6 und 7 nach der gleichen Seite herausragen. Eine Substitution am N soll sogar noch eine stärkere Abweichung von der Coplanarität zur Folge haben. Das Zutreffen dieser Aussagen könnte u. a. die Ursache für das reaktionsträge Verhalten des Dibenzazepins gegenüber Malonsäure sein.

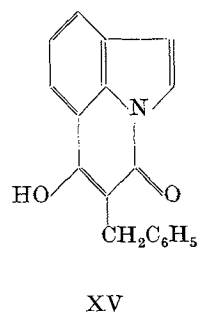
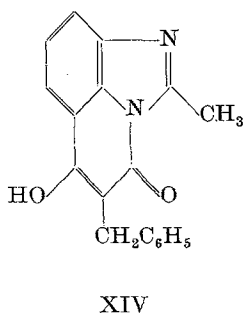
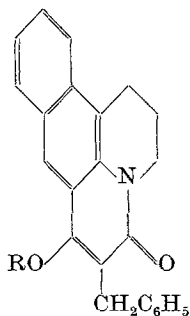
Eine doppelte Umsetzung erfolgt am 9,10-Dihydrophenazin und Tetrahydro-chinoxalin. Im ersteren Falle bildet sich mit *Bzm.*-Ester das Dienol-1 · 9;5 · 10-bis-(benzylmalonyl)-9,10-dihydrophenazin⁵ IX (42% d. Th.), im letzteren das Dienol-1 · 10;1 · 4-bis-(benzylmalonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin⁵ X (77,5% d. Th.).

⁴ Chem. Ber. **93**, 392 (1960).

⁵ Herrn Dr. *R. Ostertag*, Beilstein-Institut, Höchst, danken wir für die Hilfe bei der Aufstellung der Nomenklatur.



Gut verläuft auch die analoge Umsetzung mit Tetrahydrobenzochinolin zum 1-Benzylmalonyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-benzochinolin XII (73% d. Th.), während 2-Methyl-benzimidazol und Indol mäßig bzw. nur in Spuren mit dem Ester reagieren. Ersteres gibt 1-Benzylmalonyl-2-methyl-benzimidazol XIV (35% d. Th.), letzteres 1-Benzylmalonyl-indol XV (5% d. Th.).



Bei der Umsetzung des Indols tritt als Nebenprodukt das Di-indolylamid der Benzylmalonsäure auf. Ob bei den Verbindungen IX—XV eine Entbenzylierung möglich ist, wurde bisher nicht untersucht.

Experimenteller Teil

1. 1,3-Dioxo-2-benzyl-2,3-dihydro-1 H,7 H-pyrido[3,2,1-kl]acridin I

0,9 g 9,10-Dihydro-acridin und 2,4 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester werden 1 Stde. auf 250° erhitzt und die erkaltete Schmelze mit warmem Xylol behandelt, wobei I kristallin erstarrt. Aus Dioxan, Tetra-

chloräthan bzw. Nitrobenzol Plättchen vom Schmp. 250—252°. Ausb. 1,4 g. (82% d. Th.).

$C_{23}H_{17}NO_2$. Ber. C 81,39, H 5,05, N 4,13. Gef. C 81,05, H 5,03, N 4,48.

2. 1,3-Dioxo-2-benzyl-2,3-dihydro-1H,7H-pyrido[3,2,1-kl]acridin II

20 g Dihydroacridin, 17,2 g Malonsäure und 80 g Naphthalin werden innig verrieben, dann mit 68 g $POCl_3$ versetzt und diese Mischung 1 Stde. auf 90° und schließlich noch 15 Min. auf etwa 105—108° erhitzt. Nach Zersetzen des Reaktionsgutes mit Eiswasser wird das Naphthalin mit Dampf abgetrieben, der Rückstand getrocknet, dann mit wenig Nitrobenzol angerieben und schließlich aus demselben Mittel nach Zugabe von Tierkohle kristallisiert. Ausb. 20 g (62,5% d. Th.). Aus Dioxan Stäbchen vom Schmelzpunkt 247°.

$C_{16}H_{11}NO_2$. Ber. C 77,04, H 4,45, N 5,64. Gef. C 77,05, H 4,50, N 5,74.

3. 1,3-Dioxo-2-benzyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2,1-kl]phenoxazin III

4,5 g Phenoxazin werden mit 12 g *Bzm.*-Ester für 15 Min. auf 255° erhitzt und das Rohprodukt mit Benzol angerieben. Ausb. 4 g (47% d. Th.). Aus Eisessig, Tetrachloräthan oder Chlorbenzol Stäbchen vom Schmp. 226,5 bis 227,5°.

$C_{22}H_{15}NO_3$. Ber. C 77,40, H 4,42. Gef. C 77,39, H 4,70.

4. 4,5-Benzylmalonyl-iminodibenzyl IV

a) 19,5 g Iminodibenzyl und 52,8 g *Bzm.*-Ester werden 1½ Stdn. lang unter Abdestillieren des entstehenden 2,4-Dichlorphenols auf 260—270° erhitzt. Nach Anreiben mit Aceton verbleiben 31,2 g IV (88,4% d. Th.). Aus Dioxan, Tetrachloräthan oder Nitrobenzol Plättchen vom Schmp. 253°.

$C_{24}H_{19}NO_2$. Ber. C 81,56, H 5,41. Gef. C 81,59, N 5,58.

b) 1,95 g Iminodibenzyl und 4,2 g Benzylmalonsäurediphenylester geben bei 250° nach 2 Stdn. nur 1 g an IV (29% d. Th.).

5. 4,5-Malonyl-iminodibenzyl V

0,9 g der Verbindung IV werden mit 1,35 g $AlCl_3$ und 2 g Phenol 10 Min. auf 240° erhitzt. Die Schmelze wird zersetzt und das Rohprodukt mit kaltem Alkohol behandelt. Aus Nitrobenzol Balken vom Schmp. 289°.

$C_{17}H_{13}NO_2$. Ber. C 77,54, H 4,97. Gef. C 77,25, H 4,97.

6. Benzotazo-4,5-malonyl-iminodibenzyl VI

Bei der Kupplung von V mit Benzoldiazoniumchlorid fällt VI quantitativ an. Aus Dioxan Kristalle vom Schmp. 246°.

$C_{23}H_{17}N_3O_2$. Ber. C 75,18, H 4,66, N 11,54. Gef. C 75,56, H 4,62, N 11,27.

7. Methylen-bis-(4,5-malonyl-iminodibenzyl)

Eine Aufschlammung von 0,7 g 4,5-Malonyl-iminodibenzyl V in 24 ml Äthanol wird mit 2 ml Formalin und einigen Tropfen konz. HCl versetzt und 15 Stdn. bei 50—80° sich selbst überlassen. Aus Xylol Balken vom Schmp. 321°. Ausb. 0,4 g (55% d. Th.).

$C_{35}H_{26}N_2O_4$. Ber. C 78,05, H 4,86, N 5,20. Gef. C 78,08, H 4,78, N 5,26.

8. *4,5-Butylmalonyl-iminodibenzyl VII*

0,97 g Iminodibenzyl werden mit 2,25 g Butylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (dargestellt aus n-Butylmalonsäure, 2,4-Dichlorphenol und POCl_3 bei 100°) 2 Stdn. auf 250° erhitzt. Das amorphe Rohprodukt wird durch Anreiben mit Essigester zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0,5 g (31% d. Th.). Aus Trichloräthylen kurze Spieße vom Schmp. $194\text{--}195^\circ$. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Ber. C 78,97, H 6,62, N 4,38. Gef. C 78,55, H 6,52, N 4,48.

9. *4,5-Benzylmalonyl-2,3:6,7-dibenzazepin VIII*

5,8 g Dibenzazepin werden mit 9,7 g Benzylmalonsäure und 20 g Naphthalin sowie mit 18,3 ml POCl_3 versetzt und 1 Stde. auf 100° erhitzt. Nach Entfernen des Naphthalins kristallisiert der Rückstand beim Anreiben mit wenig Äthanol. Aus Eisessig Kristalle, Rohausb. 3 g. Diese Kristallfraktion wird durch verd. Lauge in zwei Teile zerlegt, u. zw. in

a) 2,6 g in Lauge lösliches Produkt vom Schmp. 250° und der Konstitution VIII,

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Ber. C 82,03, H 4,88, N 3,99. Gef. C 81,65, H 4,87, N 4,05.

und b) 0,4 g in Lauge unlösliches Produkt. Dieses ist auf Grund der Analyseergebnisse das Amid der Benzylmalonsäure mit Dibenzazepin. Aus Eisessig rechteckige Platten vom Schmp. 285° .

$\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 83,80, H 5,18, N 5,14. Gef. C 83,52, H 4,97, N 5,33.

Bei analogen Ansätzen mit Malonsäure selbst entsteht ein ebenfalls in Lauge unlösliches Produkt vom Schmp. 214° . Das Amid der Malonsäure mit Dibenzazepin läßt sich aus verd. Essigsäure, Butanol oder Xylol reinigen.

$\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 81,93, H 4,88, N 6,16. Gef. C 81,73, H 4,87, N 5,98.

10. *Dienol-1,9:5,10-bis-(benzylmalonyl)-9,10-dihydrophenazin IX*

0,9 g 9,10-Dihydrophenazin werden mit 4,8 g *Bzm.*-Ester 20 Min. auf 220° erhitzt und nach dem Erkalten das Reaktionsgemisch mit wenig Alkohol und anschließend mit Benzol angerieben. Ausb. 1 g (42% d. Th.). Aus Tetrachloräthan bzw. Nitrobenzol Platten bis Nadeln (ineinander umwandelbar) vom Schmp. $293\text{--}295^\circ$.

$\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 77,09, H 4,44, N 5,62. Gef. C 76,89, H 4,63, N 5,69.

11. *Dienol-1,10:1,4-bis-(benzylmalonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin X*

Tetrahydrochinoxalin wird mit *Bzm.*-Ester 30 Min. auf 250° erhitzt und dann die Reaktionsmasse mit Benzol angerieben. Aus Eisessig Prismen vom Schmp. 312° .

$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 74,65, H 4,92, N 6,22. Gef. C 74,73, H 4,88, N 6,07.

Das *Di-Acetat* XI kristallisiert aus Eisessig in Nadeln und schmilzt bei 267° .

$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$. Ber. C 71,90, H 4,90, N 5,24. Gef. C 71,72, H 4,91, N 5,24.

12. *1-Benzylmalonyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-benzochinolin XII*

Beim Umsatz von 4 g Tetrahydro-benzochinolin mit 10 g *Bzm.*-Ester entstehen nach 20 Min. bei 240° 3,5 g (73% d. Th.) an XII. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Benzol kristallisiert man aus Eisessig um. Plättchen vom Schmp. 250° .

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Ber. C 80,91, H 5,61, N 4,10. Gef. C 80,60, H 5,70, N 4,01.

Das auf die übliche Art gewonnene *Acetat XIII* kristallisiert aus Alkohol in Nadeln und zeigt einen Schmp. von 182°.

$C_{25}H_{21}NO_3$. Ber. C 78,31, H 5,52, N 3,65. Gef. C 78,57, H 5,32, N 3,74.

13. *1-Benzylmalonyl-2-methyl-benzimidazol XIV*

0,65 g 2-Methyl-benzimidazol werden mit 2,4 g *Bzm.*-Ester 2 Stdn. auf 200° erhitzt. Die amorphe Masse kann durch Kochen mit Aceton kristallin erhalten und durch Anreiben mit Benzol weitgehend gereinigt werden. Ausb. 0,5 g (35% d. Th.). Aus Nitrobenzol Balken vom Schmp. 276—277°.

$C_{18}H_{14}N_2O_2$. Ber. C 74,46, H 4,86. Gef. C 74,10, H 4,98.

14. *1-Benzylmalonyl-indol XV*

3,6 g Indol werden mit 7,2 g *Bzm.*-Ester 90 Min. auf 250° erhitzt. Das Rohprodukt versetzt man mit viel Benzol und läßt 36 Stdn. stehen. Ausb. 0,2 g (5% d. Th.). Aus Nitrobenzol bzw. Tetrachloräthan Spieße vom Schmp. 247—248°.

$C_{18}H_{13}NO_2$. Ber. C 78,52, H 4,76. Gef. C 78,16, H 4,98.

Bei kürzerer Reaktionszeit (35 Min.) entsteht als Nebenprodukt das in Lauge unlösliche *Benzylmalonsäureamid des Indols*. Aus Eisessig lange Balken vom Schmp. 246—247°.

$C_{26}H_{20}N_2O_2$. Ber. C 79,56, H 5,14. Gef. C 79,33, H 5,30.

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