

Synthesen von Heterocyclen, 38. Mitt.:

Über N-Heterocyclen

Von

E. Ziegler, E. Nölken und H. Junek

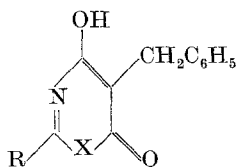
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 27. April 1962)

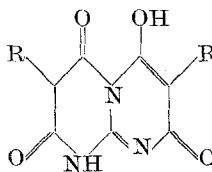
N-haltige Verbindungen, wie Säureamide, Amidine, Guanidin u. a. m., werden auf ihr Verhalten gegenüber Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (Bzm.-Ester) untersucht.

Nach den bisherigen Versuchen reagiert Bzm.-Ester beim Verschmelzen mit Amin- bzw. Imin-Gruppen tragenden Verbindungen zu N-Heterocyclen¹⁻³. Die Voraussetzung dafür bildet das Vorhandensein zweier aktiver H-Atome, die in 1,3-Stellung zueinander stehen.

Benzamid gibt mit Bzm.-Ester nach 15 Min. bei 300° nicht das zu erwartende Hydroxy-oxazinon I, sondern das Hydroxypyrimidin II (15% d. Th.). Ob II über I entsteht oder ob Benzamid primär in Benzamidin, das als Zwischenprodukt in Frage kommt, umgewandelt wird, konnte nicht unterschieden werden.



- I: X = O, R = C₆H₅
II: X = NH, R = C₆H₅
III: X = NH, R = CH₃



- IV: R = CH₂C₆H₅
V: R = CH(CH₃)₂
VI: R = H

¹ E. Ziegler, H. Junek und U. Roßmann, Mh. Chem. **92**, 809 (1961).

² E. Ziegler, H. Junek, E. Nölken, K. Gelfert und R. Salvador, Mh. Chem. **92**, 814 (1961).

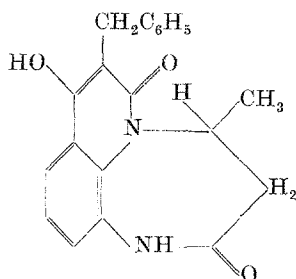
³ E. Ziegler und E. Nölken, Mh. Chem. **92**, 1184 (1961).

Es ist bekannt, daß Amidine in Gegenwart von Alkoholat⁴⁻⁶ mit Malonsäureestern zu Pyrimidinen des Typs II reagieren. Aber auch durch alleiniges Erhitzen von Amidinbasen mit aliphatischen Malonsäureestern können 2-Aryl-2,4-dihydroxy-pyrimidine⁷ synthetisiert werden.

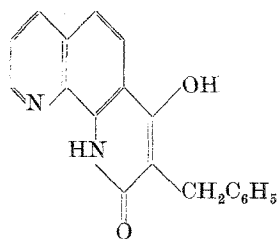
Die Struktur von II ist durch die Synthese aus Benzamidin-HCl bzw. der freien Base und Bzm.-Ester bei 210—220° (43 bzw. 87% d. Th.) sichergestellt. Analog verläuft die Umsetzung mit Acetamid bzw. Acetamidin unter Bildung von III.

Guanidin-carbonat reagiert mit Bzm.-Ester sehr gut bis zum Pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-Derivat IV (80% d. Th.), das ein Monoacetat gibt. Noch besser verläuft eine analoge Umsetzung mit Isopropylmalonsäurebis-(2,4-dichlorphenol)-ester zu V (90% d. Th.). Aber weder IV noch V läßt sich mit Hilfe von AlCl₃ zu VI abbauen.

Das von *W. Ried* und *G. Urlass*⁸ synthetisierte 7-Methyl-1,4-diaza-2,3-benzo-cyclohepten-(2)-on-(5) setzt sich mit Bzm.-Ester bei 270° zu VII (84% d. Th.) um, während 8-Amino-chinolin die Verbindung VIII (83% d. Th.) gibt.



VII



VIII

Diäthylbarbitursäure geht keine analoge Reaktion ein, sie bewirkt aber eine Cyclisierung des Bzm.-Esters zum 3-Benzyl-4-hydroxy-6,8-dichlorcumarin, welches sich zum bereits bekannten 4-Hydroxy-6,8-dichlorcumarin⁹ entbenzylieren läßt.

o-Aminophenol verhält sich gegenüber Bzm.-Ester je nach Reaktions-temperatur verschieden. Bei 120° bildet sich *N,N'*-Bis-(2-hydroxyphenyl)-benzylmalonamid, bei 230° dagegen sehr rasch das ringförmig gebaute Malonsäurederivat IX.

⁴ *E. L. Pinner*, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 3517 (1908).

⁵ *H. R. Henze*, *W. J. Clegg* und *Ch. W. Smart*, J. Org. Chem. **17**, 1320 (1952).

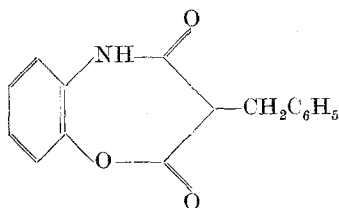
⁶ *A. W. Dox* und *L. Yoder*, J. Amer. Chem. Soc. **44**, 364 (1922).

⁷ *I. G. Farbenindustrie Akt. Ges.*, Chem. Zbl. **1930**, 438; **1931**, 3173.

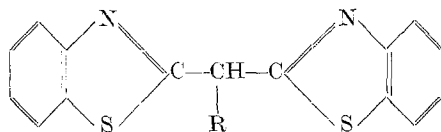
⁸ *W. Ried* und *G. Urlass*, Chem. Ber. **86**, 1101 (1953).

⁹ *R. Anschütz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 463 (1903).

Das an der Methylenbrücke nicht substituierte N,N' -Bis-(2-hydroxyphenyl)-malonamid konnten schon *W. Ried* und *I. Patschorke*¹⁰ bei der Umsetzung von *o*-Aminophenol mit Malonylchlorid erhalten.



IX



X: R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 XI: R = H

o-Amino-thio-phenol reagiert glatt bis zum 1,1-Bis-[benzthiazolyl-(2)]-2-phenyläthan X (91% d. Th.), während eine analoge Umsetzung mit Malonsäurediäthylester zum Grundkörper XI¹⁰ mäßig (19% d. Th.) verläuft.

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

Experimenteller Teil

1. 2-Phenyl-4,6-dihydroxy-5-benzyl-pyrimidin (II)

a) Aus *Benzamid*: 2,4 g Benzamid und 4,8 g Bzm.-Ester werden vorerst 50 Min. auf 275° und dann noch ca. 15 Min. auf 300° erhitzt. Nach Anreiben des kristallinen Rohproduktes mit Benzol wird aus Nitrobenzol kristallisiert. Plättchen vom Schmp. 345° u. Zers. Ausb. 0,15 g (15% d. Th.).

b) Aus *Benzamidin-HCl*: 0,8 g Benzamidin-HCl und 2,4 g Bzm.-Ester werden 25 Min. auf 220° erhitzt. Aufarbeitung wie unter 1. a). Ausb. 0,6 g (43% d. Th.).

c) Aus *Benzamidin-Base*: Aus 0,3 g Benzamidin und 1,2 g Bzm.-Ester entstehen 0,6 g (87% d. Th.) vom Schmp. 345°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 73,36, H 5,07, N 10,07.

Gef. C 73,27, H 5,03, N 9,78.

2. 2-Methyl-4,6-dihydroxy-5-benzyl-pyrimidin (III)

a) Aus *Acetamid*: 0,7 g und 2,4 g Bzm.-Ester werden durch 20 Min. auf 235° erhitzt. Nach Behandeln des kristallinen Rohproduktes mit kaltem Äthanol wird aus Nitrobenzol kristallisiert. Stäbchen vom Schmp. 330° u. Zers. Ausb. 0,25 g (23% d. Th.).

b) Aus *Acetamidin-HCl*: Aus 0,5 g Acetamidin · HCl und 2,4 g Bzm.-Ester entstehen nach 40 Min. bei 240° 0,4 g (40% d. Th.) an III.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 66,65, H 5,59. Gef. C 66,59, H 5,38.

¹⁰ *W. Ried* und *I. Patschorke*, Ann. Chem. **599**, 44 (1956).

Die Verbindung III gibt bei der Acetylierung mit Acetanhydrid ein *Monoacetat* vom Schmp. 193°. Aus Benzol oder CCl₄ feine Nadeln.

C₁₄H₁₄N₂O₃. Ber. C 65,10, H 5,46. Gef. C 65,07, H 5,33.

3. *Pyrimido[1,2-a]pyrimidin-Derivat (IV)*

0,45 g Guanidin-carbonat und 5,28 g Bzm.-Ester werden durch 15 Min. auf 200° erhitzt. Nach anfänglicher CO₂-Entwicklung entsteht eine klare Schmelze, aus der sich während der Reaktion Kristalle auszuschcheiden beginnen. Nach Behandeln mit kaltem Aceton kristallisiert man aus Xylol, Phenylacetat bzw. Nitrobenzol. Nadeln bzw. Platten vom Schmp. 289°. Ausb. 1,5 g (80% d. Th.).

C₂₁H₁₇N₃O₄. Ber. C 67,19, H 4,56, N 11,19.
Gef. C 67,46, H 4,30, N 11,20.

Das *Monoacetat* schmilzt bei 200° und läßt sich aus Äthanol in Sternchen gewinnen.

C₂₃H₁₉N₃O₅. Ber. C 66,17, H 4,59, N 10,07.
Gef. C 66,27, H 4,56, N 10,18.

4. *Isopropylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester*

Ein Gemisch von 22 g Isopropylmalonsäure, 49 g 2,4-Dichlorphenol und 28 ml POCl₃ wird 3 Stdn. auf 100° erhitzt, dann mit H₂O versetzt und mit verd. NaOH gewaschen. Das kristallin anfallende Produkt läßt sich aus Äthanol reinigen. Balken vom Schmp. 84°. Ausb. 60 g (92% d. Th.).

C₁₈H₁₄Cl₄O₄. Ber. C 49,57, H 3,24, Cl 32,52.
Gef. C 49,81, H 3,12, Cl 32,47.

5. *Pyrimido[1,2-a]pyrimidin-Derivat (V)*

0,9 g Guanidin-carbonat und 10,5 g Isopropylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester werden 15 Min. auf 170° erhitzt. Nach Anreiben der kristallinen Masse mit Aceton verbleiben 2,5 g (90% d. Th.) an V. Aus Phenylacetat bzw. Nitrobenzol Quader vom Schmp. 350° (u. Zers.).

C₁₃H₁₇N₃O₄. Ber. C 55,90, H 6,14, N 15,05.
Gef. C 56,06, H 5,89, N 15,03.

6. *Verbindung (VII)*

Ein Gemisch von 0,88 g 7-Methyl-1,4-diaza-2,3-benzocyclohepten-(2)-on-(5)⁸ und 2,9 g Bzm.-Ester wird 30 Min. auf 270° erhitzt. Nach Behandeln des Rohproduktes mit Benzol verbleiben 1,4 g (84% d. Th.) an VII. Aus Eisessig, Butanol oder Nitrobenzol farblose Kristalle vom Schmp. 243°.

C₂₀H₁₈N₂O₃. Ber. C 71,84, H 5,43, N 8,38.
Gef. C 71,81, H 5,43, N 8,59.

7. *Verbindung (VIII)*

1,9 g 8-Amino-chinolin und 6,9 g Bzm.-Ester werden 30 Min. auf 260° erhitzt und dann die Schmelze mit Aceton angerieben. Aus Nitrobenzol Nadeln vom Schmp. 284—286°. Ausb. 3,55 g (83,2% d. Th.).

C₁₉H₁₄N₂O₂. Ber. C 75,48, H 4,67, N 9,27.
Gef. C 75,44, H 4,81, N 9,41.

8. *3-Benzyl-4-hydroxy-6,8-dichlorcumarin*

4,8 g Bzm.-Ester werden in Gegenwart von 1,8 g Diäthylbarbitursäure durch 4 Stdn. auf 300° erhitzt. Nach Anreiben mit Benzol und Behandeln mit heißem H₂O verbleiben 1,6 g (50% d. Th.). Aus Eisessig, Chlorbenzol oder Xylol Nadeln vom Schmp. 235—236°.

C₁₆H₁₀Cl₂O₃. Ber. C 59,83, H 3,13. Gef. C 60,04, H 3,19.

9. *4-Hydroxy-6,8-dichlorcumarin*⁹

1,5 g 3-Benzyl-4-hydroxy-6,8-dichlorcumarin und 2,5 g AlCl₃ werden 5 Min. auf 160° erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze mit HCl und Umfällen aus NaOH—HCl kristallisiert man aus Nitrobenzol. Balken vom Schmp. 320°; Ausbeute 0,5 g (47% d. Th.).

C₉H₄Cl₂O₃. Ber. C 46,78, H 1,74. Gef. C 46,92, H 1,98.

10. *N,N'-Bis-(2-hydroxy-phenyl)-benzylmalonamid*

Nach einer Reaktionszeit von 2 Stdn. bei 120° bildet sich aus o-Aminophenol und Bzm.-Ester das Dianilid in einer Ausb. von 70% d. Th. Aus verd. Äthanol Plättchen vom Schmp. 216°.

C₂₂H₂₀N₂O₄. Ber. C 70,20, H 5,36, N 7,44.
Gef. C 70,29, H 5,42, N 7,56.

11. *6-Benzyl-1-aza-4-oxa-2,3-benzo-cyclohepten-(2)-dion-(5,7) (IX)*

Wird o-Aminophenol (1,1 g) mit Bzm.-Ester (5,8 g) 5 Min. auf 230° erhitzt und dann die Schmelze mit Aceton oder Äthanol angerieben, so verbleibt als Rückstand (1,3 g, 50% d. Th.) sehr reines IX. Aus Dioxan, Toluol oder Chlorbenzol Nadelbüscheln vom Schmp. 235°.

C₁₆H₁₃NO₃. Ber. C 71,90, H 4,90, N 5,24.
Gef. C 72,16, H 4,81, N 5,26.

12. *1,1-Bis[benzthiazolyl-(2)]-2-phenyläthan (X)*

2 g o-Amino-thiophenol und 9,25 g Bzm.-Ester werden in einem Kölbchen in ein auf 230° vorgeheiztes Metallbad getaucht und 5 Min. bei dieser Temperatur belassen. Nach Anreiben mit Aceton gewinnt man X aus Äthanol. Gelbe Kristalle vom Schmp. 128°, Ausb. 5 g (91% d. Th.).

C₂₂H₁₆N₂S₂. Ber. C 70,93, H 4,34, N 7,52, S 17,21.
Gef. C 70,92, H 4,30, N 7,44, S 17,19.