

Synthesen von Heterocyclen, 91. Mitt.:

Derivate des 4-Hydroxy-carbostyrils aus α -Tetralon- und Campher-anil

Von

E. Ziegler und **K. Belegatis**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 15. November 1966)

α -Tetralon-anil reagiert mit Benzylmalonylchlorid zu einem Gemisch von 5,6-Dihydro-7,8-benzo-4-hydroxy-carbostyril (**2**) und der Verbindung **5**, welche letztere durch Dimerisierung des zwischenzeitlich entstehenden Ketensäureanilids **1** gebildet worden ist. Die Verbindung **5** kann durch Erhitzen leicht in **2** umgewandelt werden.

Campher-anil kondensiert sich mit monosubstit. Malonsäurechloriden zu Derivaten des 1-Phenyl-4-hydroxy-5,8-(dimethyl-endomethylen)-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyrils **8** bis **12**.

α -Tetralonanile reacts with benzylmalonyl chloride to a mixture of 5,6-dihydro-7,8-benzo-4-hydroxy-carbostyril (**2**) and compound **5**. The latter is formed by dimerisation of the intermediate ketene acid anilide **1**. Compound **5** is transformed to **2** if heated.

Camphoranile reacts with monosubstituted malonyl chlorides to derivatives of 1-phenyl-4-hydroxy-5,8-(dimethyl-endomethylene)-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-carbostyril **8**—**12**.

Anile cyclischer Ketone reagieren mit monosubstituierten Malonsäurechloriden zu N-Aryl-4-hydroxy-5,6-polymethylen-pyridonen-(**2**)¹. Als Primärprodukte treten hierbei Immoniumkomplexe auf, die sich beim Erhitzen unter lebhafter HCl-Entwicklung — wohl über die nicht isolierbaren Ketensäureanilide — zu den genannten Pyridonen cyclisieren. Für einen solchen Ablauf der Reaktion sprechen die Ergebnisse aus analogen Versuchen mit α -Tetralon-anil.

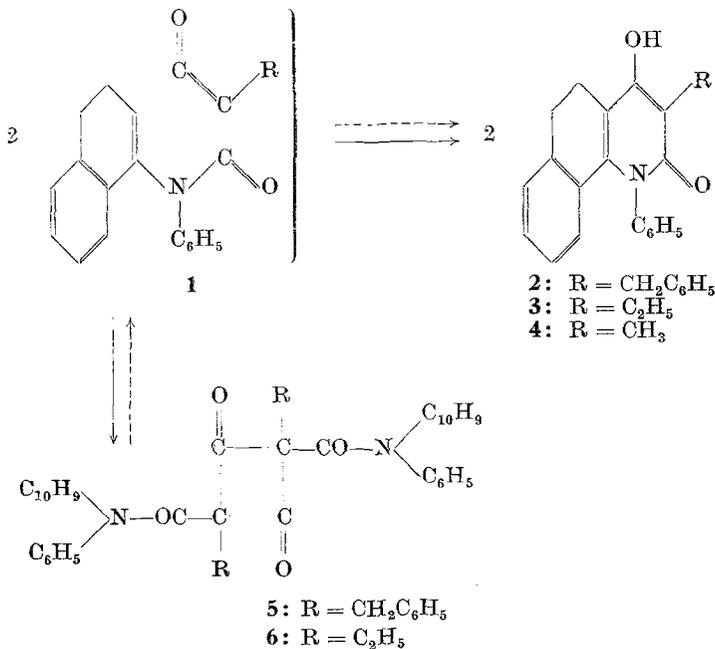
Setzt man nämlich α -Tetralon-anil in Benzol mit Benzylmalonylchlorid bei 20° um, so fällt vorerst ein Addukt an, das bei 80° unter Ab-

¹ E. Ziegler, G. Kleineberg und K. Belegatis, Mh. Chem. **98**, 77 (1967).

gabe von HCl ein Gemisch zweier Verbindungen gibt. Diese lassen sich durch Schütteln mit verd. Lauge leicht trennen. Die in Lauge lösliche Substanz ist auf Grund ihrer Eigenschaften das 5,6-Dihydro-7,8-benzo-4-hydroxy-carbostyryl (**2**) (Schmp. 292°, 23% d. Th.).

Das IR-Spektrum von **2** (Nujolverreibung) weist eine Schulter bei 3,2 μ auf. Bei 6,15, 6,21, 6,26 und 6,38 μ zeigen sich die Ringstreckschwingungen des Pyronringes bzw. des Aromaten. Bei 6,55 μ findet sich die assoziierte Carbonylschwingung. Diese verschiebt sich, wenn das Spektrum in Dioxan aufgenommen wird, nach 6,16 μ . Das NMR-Spektrum, in NaOD gemessen, zeigt ein Multipllett bei 2,3 bis 3,9 ppm. Hierin sind alle aromatischen Wasserstoffe (14) enthalten. Ein Singulett bei 5,8 ppm entspricht der CH_2 -Gruppe des Benzylrestes. Bei 7,3 ppm ist ein breites Multipllett zu beobachten, welches 4 Protonen beinhaltet und von der $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Gruppe des mittelständigen Ringes herrührt. Das UV-Spektrum weist Absorptionen bei 225 μ und 342 m μ auf. Beide Werte sind für substituierte Carbostyryle charakteristisch.

Die in Lauge unlösliche Verbindung (**5**) fällt in größerer Menge an (66% d. Th.) und ist ein Dimeres des zwischenzeitlich entstehenden Keten-säureanilides **1**, wie die Molgew. Bestimmung eindeutig zeigt (Ber. 758, gef. 720). Die spektroskopischen Daten sind mit der angenommenen Struktur verträglich, ein sicherer Beweis dafür liegt allerdings noch nicht vor.*



* Nachtrag bei der Korrektur (6.I.1967): Inzwischen gelang es uns, das bei der thermischen Zersetzung intermediär auftretende Keten **1** durch die Bande bei 2080K IR-spektroskopisch nachzuweisen.

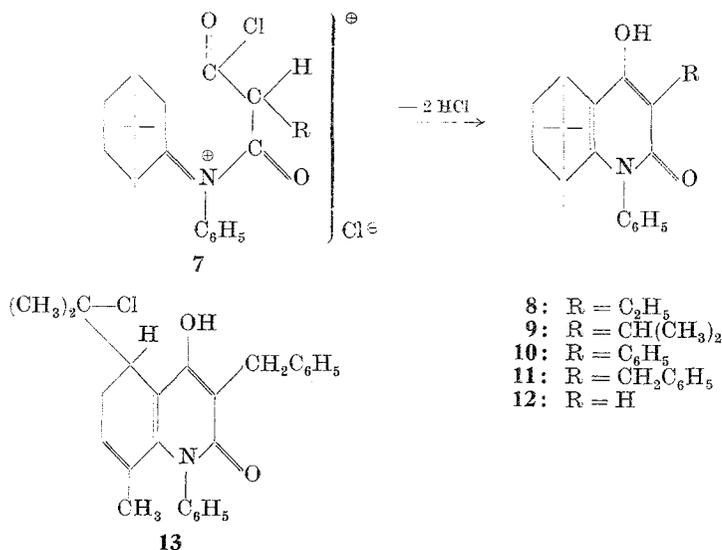
Das IR-Spektrum der Verbindung **5** zeigt bei $5,66 \mu$ (Nujolverreibung) eine Carbonylgruppe an, die wahrscheinlich einem Vierringdiketon zugeordnet werden kann. Bei $6,02 \mu$ findet sich eine weitere Carbonylgruppe, deren Lage auf eine Säureamid-Gruppierung schließen läßt. Banden bei $6,00$, $6,05$ und $6,11 \mu$ können durch Ringstrettschwingungen hervorgerufen werden. Eine Pyridoncarbonylgruppe ist im Spektrum nicht zu finden. Das NMR-Spektrum in deuteriertem Dimethylsulfoxid ist infolge der schlechten Löslichkeit der Verbindung nicht gut auswertbar. Es weist Peaks, die den aromatischen Protonen entstammen, auf, sowie solche, die von den CH_2 -Gruppen und von einer $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Gruppe herrühren dürften.

Interessant verhält sich **5** bei höheren Temperaturen. Erhitzt man **5** auf 188° , so schmilzt es, erstarrt aber wieder bei etwa 260° , um dann bei 292° nochmals zu schmelzen. Dieser Vorgang ist mit einer Umwandlung von **5** über **1** in das laugenlösliche 5,6-Dihydro-7,8-benzo-4-hydroxycarbostyryl (**2**) gekoppelt.

Ganz analog verhält sich α -Tetralon-anil gegenüber Äthylmalonylchlorid. Es bildet sich ebenfalls ein in Lauge lösliches (**3**, 26% d. Th.) und ein darin unlösliches (**6**, 39% d. Th.) Produkt. Auch in diesem Falle läßt sich die Verbindung **6** ohne weiteres in das entsprechende Carbostyryl **3** umwandeln.

Mit Methylmalonylchlorid hingegen erhält man nur das Dihydrocarbostyryl **4**.

Völlig normal verläuft auch die Reaktion zwischen Malonsäurechloriden und Campher-anil. Es bilden sich hierbei über Addukte des Typs **7** Derivate



des 1-Phenyl-4-hydroxy-5,8-(dimethyl-endomethylen)-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryls (**8—12**; 50 bis 65% d. Th.). Die Benzylverbindung

11 kann mit Hilfe von AlCl_3 zur Grundsubstanz dieser Reihe, zu **12**, abgebaut werden.

Abweichend davon gibt Carvon-anil mit Benzylmalonylchlorid eine chlorhaltige Verbindung **13**, die wohl durch Addition von HCl an die ungesättigte Seitenkette entstanden sein muß.

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

Experimenteller Teil

1. *1-Phenyl-3-benzyl-4-hydroxy-7,8-benzo-5,6-dihydrocarbostyril* (**2**)

a) Fügt man zu 2,2 g α -Tetralon-anil, gelöst in 30 ml Benzol, 2,3 g Benzylmalonylchlorid zu, so scheidet sich sofort ein Addukt ab. Der Ansatz wird vorerst 10 Min. bei 20° stehengelassen und dann 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Benzols kann aus dem Rückstand die Verbindung **2** mit verd. NaOH herausgelöst werden. Nach Neutralisation mit verd. HCl werden die Plättchen getrocknet und aus Nitrobenzol gereinigt. Ausb. 0,9 g (23% d. Th.); Schmp. 292° .

$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Ber. C 82,29, H 5,58, N 3,70.
Gef. C 82,30, H 5,58, N 3,70.

b) *Verbindung 5*

Man reibt den laugenunlöslichen Anteil mit Äthanolan, wobei er kristallisiert. Ausb. 2,5 g (66% d. Th.); Plättchen aus Alkohol (**5**), die bei 188° schmelzen, bei 250° wieder fest werden und bei 292° nochmals schmelzen.

$\text{C}_{52}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 82,29, H 5,58, N 3,70.
Gef. C 81,90, H 5,55, N 3,78.

Molgew. in Benzol; Ber. 758. Gef. 720.

Erhitzt man **5** einige Min. über 260° , so entsteht die Verbindung **2** vom Schmp. 292° .

2. *1-Phenyl-3-äthyl-4-hydroxy-7,8-benzo-5,6-dihydrocarbostyril* (**3**)

a) Aus 2,2 g α -Tetralon-anil in 30 ml Benzol und 1,7 g Äthylmalonylchlorid bilden sich nach 4 Stdn. 0,8 g (26% d. Th.) an **3**. Aus Dimethylformamid Stäbchen vom Schmp. 290° .

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Ber. C 79,47, H 6,03, N 4,42.
Gef. C 79,18, H 6,23, N 4,59.

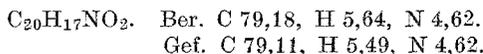
b) *Verbindung 6*

Die in Lauge unlösliche Substanz kristallisiert aus Äthanol, zeigt einen Schmp. von 190° , erstarrt jedoch wieder bei 260° und schmilzt letztlich bei 290° (ist dabei in **3** umgewandelt worden).

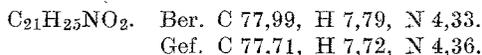
$\text{C}_{42}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 79,47, H 6,03, N 4,42.
Gef. C 79,30, H 6,15, N 4,30.

3. *1-Phenyl-3-methyl-4-hydroxy-7,8-benzo-5,6-dihydrocarbostyryl* (4)

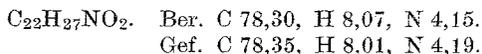
2,2 g α -Tetralon-anil und 1,6 g Methylmalonylchlorid in 30 ml Benzol geben nach 3 Stdn. bei 80° 2,2 g (73% d. Th.) an **4**. Aus Äthanol Stäbchen vom Schmp. 286°.

4. *1-Phenyl-3-äthyl-4-hydroxy-5,8-(dimethyl-endomethylen)-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl* (8)

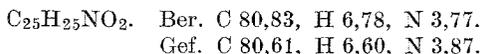
2,3 g Campher-anil in 20 ml Benzol werden mit 1,7 g Äthylmalonylchlorid versetzt, wobei bald der Immoniumkomplex anfällt. Beim Erhitzen setzt starke HCl-Entwicklung unter Lösen des Adduktes ein. Nach 80 Min. wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus NaOH—HCl umgefällt. Aus Dioxan Plättchen vom Schmp. 309°. Ausb. 1,6 g (50% d. Th.).

5. *1-Phenyl-3-isopropyl-4-hydroxy-5,8-(dimethyl-endomethylen)-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl* (9)

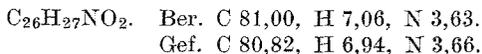
Analog aus 2,3 g Campher-anil und 1,8 g Isopropylmalonylchlorid in 20 ml Benzol bei 80° durch 90 Min. Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 345 bis 346°. Ausb. 2,2 g (65% d. Th.).

6. *1,3-Diphenyl-4-hydroxy-5,8-(dimethyl-endomethylen)-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl* (10)

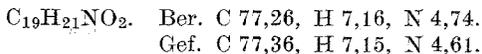
Analog aus 2,3 g Campher-anil und 2,2 g Phenylmalonylchlorid bei 80° durch 90 Min. Aus Nitrobenzol Plättchen, Schmp. 350° (u. Zers.).

7. *1-Phenyl-3-benzyl-4-hydroxy-5,8-(dimethyl-endomethylen)-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl* (11)

Aus 2,3 g Campher-anil und 2,3 g Benzylmalonylchlorid entstehen unter gleichen Reaktionsbedingungen 2 g (52% d. Th.) an **11**. Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 298°.

8. *1-Phenyl-4-hydroxy-5,8-(dimethyl-endomethylen)-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl* (12)

0,8 g **11** werden mit 1,1 g AlCl_3 vermischt und etwa 3 Min. auf 170° erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze kristallisiert man aus verd. Alkohol. Kleine Stäbchen vom Schmp. 318° (u. Zers.). Ausb. 0,5 g (82% d. Th.).



9. *1-Phenyl-3-benzyl-4-hydroxy-5,6-dihydro-5-(α -chlorisopropyl)-8-methylcarbo-
styryl (13)*

2,2 g Carvon-anil und 2,3 g Benzylmalonylchlorid in 30 ml Benzol werden 90 Min. auf 80° erhitzt. Der nach Entfernen des Benzols verbleibende Rückstand läßt sich aus Äthanol kristallisieren. Stäbchen vom Schmp. 110°; Ausb. 3,2 g (76% d. Th.).

$C_{26}H_{26}ClNO_2$. Ber. C 74,36, H 6,24, N 3,34, Cl 8,44.
Gef. C 74,58, H 6,31, N 3,33, Cl 8,45.