

## Synthesen von Heterocyclen, 122. Mitt.:

Über die Reaktion des Perimidons mit aktiven Malonestern

Von

**Th. Kappe, E. Ziegler und M. Ali A. Chirazi**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingegangen am 20. September 1968)

Perimidon (**1**) reagiert mit monosubstit. Malonsäure-trichlorphenylestern (**2**) bei 250° zu 9-Hydroxy-5,7-dioxo-4,5-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*cd*]perimidinen (**3**), die durch saure Hydrolyse zu 10-Amino-4-hydroxy-benzo[*h*]carbostyrylen (**4**) gespalten werden.

*Syntheses of Heterocycles, CXXII: Reaction of Perimidone with Reactive Malonates*

Perimidone (**1**) reacts with monosubstituted 2,4,6-trichlorophenyl malonates at 250° to 9-hydroxy-5,7-dioxo-4,5-dihydro-7*H*-pyrido[1.2.3-*cd*]perimidines (**3**), which are cleaved by acid yielding 10-amino-4-hydroxy-benzo[*h*]quinolin-2-ones (**4**).

In dieser Mitt. soll über die thermische Kondensation des Perimidons (**1**), das man als cyclisches Säureamid bzw. Harnstoffderivat auffassen kann, mit den sehr reaktiven Malonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenyl)estern<sup>1</sup> berichtet werden.

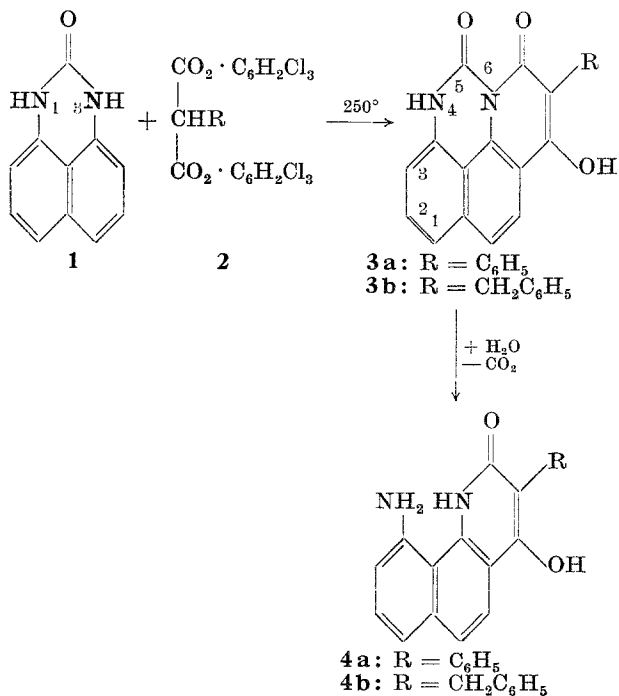
Anlaß zu dieser Untersuchung war die von *Christmann*<sup>2</sup> gemachte Beobachtung, daß Perimidon (**1**) z. B. mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Pyridin zwar zum N,N'-Dibenzoylderivat von **1**, jedoch bei höheren Temperaturen und ohne basischen Katalysator zum 4-Acylderivat reagiert. Diese C-Acylierung faßt *Christmann* als eine Art *Friessche* Verschiebung auf, wobei das Acylchlorid zunächst am N- oder O-Atom angreift und anschließend Umlagerung in die 4-Stellung erfährt.

<sup>1</sup> *Th. Kappe*, Mh. Chem. **98**, 874 (1967).

<sup>2</sup> *O. Christmann*, Chem. Ber. **98**, 1282 (1965).

Nach *Ziegler* und *Meindl*<sup>3</sup> reagieren aromatische Säureamide mit mono-substit. Malonylchloriden oder mit Malonsäuren in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel ( $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$  und Essigsäureanhydrid) zu Derivaten des 1,3-Oxazinons. Über die Umsetzung von Dimethylmalonylchlorid mit einer Reihe von N-monosubstit. aliphatischen Säureamiden zu 1,3-Oxazindionen ist von *Martin* und Mitarb.<sup>4</sup> berichtet worden. Bei der Thermolyse aliphatischer wie aromatischer Säureamide mit dem reaktiven Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenylester)<sup>5</sup> erhält man jedoch nicht die zu erwartenden 1,3-Oxazinderivate, sondern auf noch ungeklärte Weise Pyrimidine. In diesem Zusammenhang ist noch bemerkenswert, daß Di-äthylbarbitursäure sogar bei Temperaturen bis  $300^\circ$  nicht mit aktiven Malonestern reagiert<sup>5</sup>.

Auf Grund der Ergebnisse von *Christmann*<sup>2</sup> schien es aussichtsreich, mit Malonsäurederivaten durch zweifache Acylierung sowohl am N-Atom als auch in 4-Stellung den Malonylrest auf Perimidon (**1**) aufzupropfen. Tatsächlich erhält man aus **1** und den Trichlorphenylestern **2** durch kurzes Erhitzen (15 Min.) auf  $250^\circ$  in Diphenyläther in guter Ausbeute die 9-Hydroxy-5,7-dioxo-4,5-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*cd*]perimidine **3**, welche mit Essigsäureanhydrid Monoacetylderivate geben.



<sup>3</sup> *E. Ziegler* und *H. Meindl*, *Mh. Chem.* **95**, 1318 (1964).

<sup>4</sup> *J. C. Martin*, *K. C. Brannock* und *R. H. Meen*, *J. Org. Chem.* **31**, 2966 (1966).

<sup>5</sup> *E. Ziegler*, *E. Nölken* und *H. Junek*, *Mh. Chem.* **93**, 708 (1962).

Es muß besonders vermerkt werden, daß auch bei einem großen Überschuß an aktivem Malonester und längerer Reaktionszeit nur *ein* Malonylrest ankondensiert wird. Dies ist aus folgendem Grunde auch verständlich: Im Perimidon besitzt jede NH-Gruppe nur „halben“ Amidcharakter. Nachdem aber eine NH-Gruppe durch einen Malonylrest acyliert worden ist, hat die zweite, verbleibende NH-Gruppe vollen Amidcharakter und ist einer weiteren thermischen Acylierung nicht mehr zugänglich.

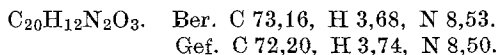
Beim Erhitzen mit konz. HCl in Butanol erleiden die Verbindungen **3** eine hydrolytische Ringspaltung und geben unter Verlust von CO<sub>2</sub> in nahezu quantitativer Ausbeute die 10-Amino-4-hydroxy-benzo[h]carbo-styryle **4**. Die IR-Spektren von **4a** und **4b** stehen mit der Struktur von 4-Hydroxy-carbostryren in Einklang<sup>6</sup>. Mit Essigsäureanhydrid erhält man aus den Verbindungen **4** Diacetylderivate, die durch siedende 2*n*-NaOH wieder verseifbar sind.

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

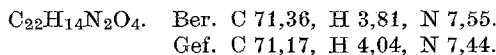
### Experimenteller Teil

#### 1. 9-Hydroxy-5,7-dioxo-8-phenyl-4,5-dihydro-7H-pyrido-[1,2,3-cd]-perimidin (**3a**)

1,9 g Perimidon (**1**) und 5,4 g Phenylmalonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenyl-ester) werden in 15 ml Diphenyläther 15 Min. auf 250° erhitzt. Nach Anreiben des kristallin erstarrenden Reaktionsansatzes mit Benzol verbleiben 2,5 g (76% d. Th.) **3a**. Aus Nitrobenzol gelbe Platten, Schmp. 327—329° u. Zers.

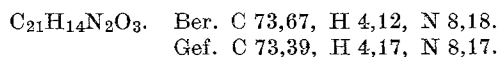


Das auf die übliche Weise mit Ac<sub>2</sub>O in Gegenwart von Na-acetat erhältliche *Monoacetylderivat* von **3a** kristallisiert aus Äthanol in Nadeln, Schmp. 282—283°.

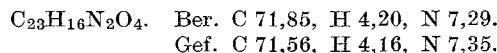


#### 2. 8-Benzyl-9-hydroxy-5,7-dioxo-4,5-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-cd]-perimidin (**3b**)

Analog aus 1,9 g **1** und 5,6 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenyl-ester). Aus Nitrobenzol gelbe Plättchen, Schmp. 327—328° (u. Zers.); Ausb. 2,5 g (73% d. Th.).



**3b** gibt ein *Monoacetylderivat*, das aus Äthanol in Plättchen kristallisiert, Schmp. 268—270°.



<sup>6</sup> H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem. **98**, 100 (1967).

3. 10-Amino-4-hydroxy-3-phenyl-2-benzo[h]chinolon (**4a**)

Man erhitzt 1 g **3a** in einer Mischung von 30 ml *n*-Butanol und 25 ml konz. HCl 20 Min. zum Sieden. Beim Erkalten kristallisieren 0,9 g (95% d. Th.) **4a**. Aus Nitrobenzol schwachgelbe Plättchen, Schmp. 263—265° (u. Zers.).

$C_{19}H_{14}N_2O_2$ . Ber. C 75,48, H 4,67, N 9,26.  
Gef. C 75,45, H 4,85, N 9,19.

IR (in KBr): 1610/cm sehr breit (C=O + NH<sub>2</sub> bend.), 1540/cm sehr breit (NH bend. + C=O...H—O); 3200—2800/cm (NH, OH assoz.).

**4a** gibt in sied. Ac<sub>2</sub>O in Gegenwart von Pyridin ein *Diacetylderivat*, Schmp. 171—173° (aus Methanol).

$C_{23}H_{18}N_2O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ . Ber. C 69,87, H 4,84, N 7,08.  
Gef. C 69,68, H 4,57, N 6,70.

4. 10-Amino-3-benzyl-4-hydroxy-2-benzo[h]chinolon (**4b**)

Analog aus 1 g **3b** durch Erhitzen in HCl/Butanol. Aus *n*-Butanol schwachgelbe Plättchen, Schmp. 297—298° (u. Zers.); Ausb. 0,9 g (95% d. Th.).

$C_{20}H_{16}N_2O_2$ . Ber. C 75,83, H 5,09, N 8,85.  
Gef. C 75,57, H 5,07, N 8,56.

Das *Diacetylderivat* kristallisiert aus Methanol in Plättchen, Schmp. 273—275°.

$C_{24}H_{20}N_2O_4$ . Ber. C 70,39, H 5,18, N 6,84.  
Gef. C 70,98, H 5,15, N 6,98.