

Synthesen von Heterocyclen, 24. Mitt.:

Über 4-Hydroxy-carbostyrole

Von

E. Ziegler und K. Gelfert

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 21. Oktober 1959)

Es werden einige 4-Hydroxy-carbostyrole nach verschiedenen Methoden synthetisiert. Im Falle des Malonsäure-bis-(2,5-dimethylanilides) V kann bei der Reaktion mit $\text{AlCl}_3\text{-NaCl}$ neben 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-carbostyryl VI das isomere 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyryl VII nachgewiesen werden. Eine solche CH_3 -Gruppenwanderung läßt sich an den anderen untersuchten Beispielen nicht feststellen.

In der 10.¹ und 14.² Mitt. dieser Reihe haben *E. Ziegler* und *H. Maier* über das Verhalten des Malonsäure- bzw. Butylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol-)-esters gegenüber $\text{AlCl}_3\text{-NaCl}$ berichtet. Es zeigte sich, daß trotz Fehlens o-ständiger Kernwasserstoffatome ein Ringschluß im Sinne der von *E. Ziegler* und *H. Juneck*³ aufgefundenen 4-Hydroxy-cumarin-Synthese eingetreten war.

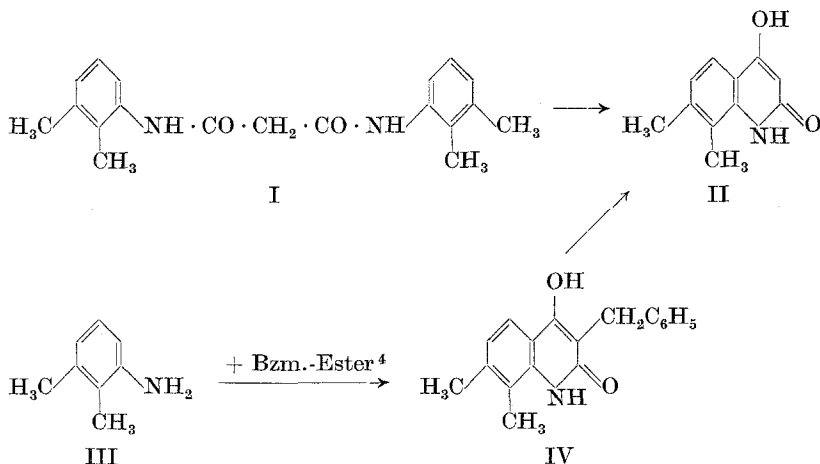
Es schien nun von Interesse zu prüfen, ob solche unter Wanderung von CH_3 -Gruppen stattfindende Cyclisierungsreaktionen auch an Malonsäure-aniliden nachweisbar seien. Als Modellsubstanz wurde vorerst das Malonsäure-bis-(2,6-dimethyl-anilid) gewählt. Dieses reagiert aber weder mit AlCl_3 (bei 300°) noch in einer Schmelze von $\text{AlCl}_3\text{-NaCl}$ in diesem Sinne. Auch das Malonsäure-bis-(2,4,6-trimethyl-anilid) zeigt dasselbe negative Ergebnis. Vollkommen überraschend ist ferner das Versagen der Cyclisierungsreaktion am Beispiel des Malonsäure-bis-(2,4-dimethyl-anilides),

¹ *E. Ziegler* und *H. Maier*, Mh. Chem. **89**, 143 (1958).

² *E. Ziegler* und *H. Maier*, Mh. Chem. **89**, 551 (1958).

³ *E. Ziegler* und *H. Juneck*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

das ja ein zur Anilido-Gruppe o-ständiges Kernwasserstoffatom aufweist. Es tritt wohl über 250° Reaktion ein, wobei aber ein permanganatfarbener Stoff, der nicht näher untersucht ist, entsteht. Normal verhält sich das Malonsäure-bis-(2,3-dimethyl-anilid) I, welches bei 250° in 65,5proz. Ausbeute 4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyryl II gibt. Dieses kann auch aus



3-Benzyl-7,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyryl IV erhalten werden. Auf letzterem Wege lassen sich ferner das 4-Hydroxy-6-methyl- und 4-Hydroxy-8-methyl-carbostyryl synthetisieren. Da alle Carbostyryle sehr hohe Schmelzpunkte (um 360°, u. Zers.) zeigen, haben wir von den meisten zwecks besserer Charakterisierung jeweils die Acetate bzw. die entsprechenden 2,4-Dichlor-chinoline hergestellt. Bemerkenswert ist, daß bei Cyclisierungen von mit CH₃-Gruppen substituierten Malonsäure-aniliden immer gleich die freien 4-Hydroxy-carbostyryle entstehen, während bei der Synthese des 4-Hydroxy-carbostyryls selbst und seiner Halogen-derivate vorerst 4-Anilino-carbostyryle⁵ gebildet werden.

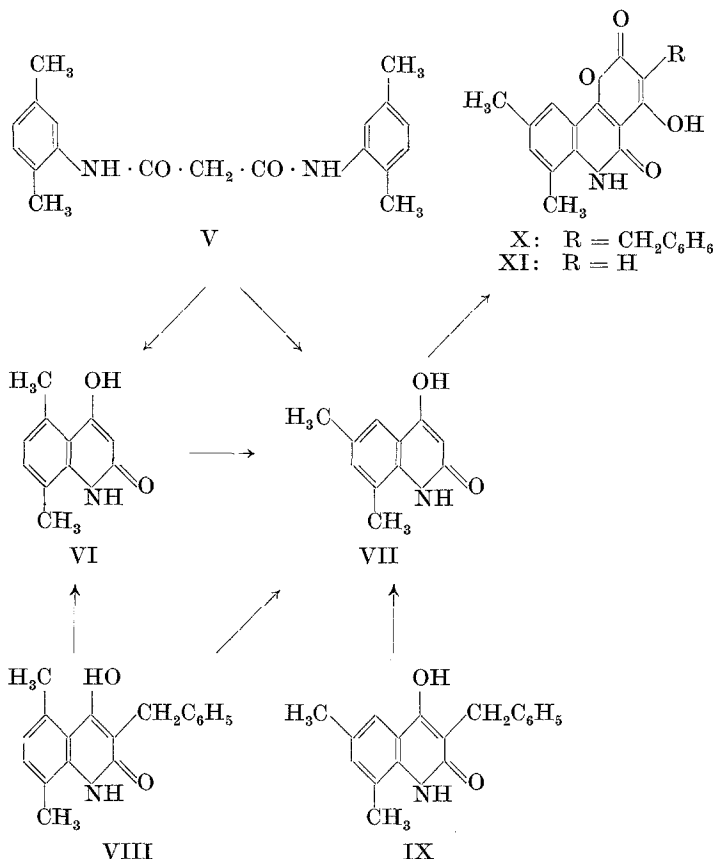
Komplizierter liegen die Dinge im Falle des Malonsäure-bis-(2,5-dimethyl-anilides) V. Dieses reagiert in einer Schmelze von AlCl₃-NaCl bei 250° zu einem Gemisch von 4-Hydroxy-5,8-dimethyl- (VI) und 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyryl VII. Die letzteren Verbindungen⁶ sind schon bekannt. Das Gemisch der in ihren Eigenschaften sehr ähnlichen Verbindungen VI und VII kann mit POCl₃ in die entsprechenden 2,4-Dichlor-dimethyl-chinoline (Schmp. 80,5° bzw. 115,5°) umgewandelt und dann relativ leicht in seine Bestandteile aufgetrennt werden. Auch das 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-carbostyryl VI selbst läßt sich zu VII isomerisieren,

⁴ Bzm.-Ester = Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester.

⁵ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **87**, 503 (1956).

⁶ E. Ziegler und K. Gelfert, Mh. Chem. **90**, 822 (1959).

wie gleichfalls auf dem Wege über die Dichlor-chinoline nachweisbar ist. Schließlich kann die Konstitution des 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbo-styrils VII auch durch eine Synthese aus dem entsprechenden Benzyl-



derivat IX gesichert werden. Die Überführung von VII mit Hilfe des Bzm.-Esters⁴ zu X und XI gelingt klaglos. Ein weiterer Weg zum 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbo-styryl VII führt über das 3-Benzyl-5,8-dimethyl-4-hydroxy-carbo-styryl VIII, das bei der Behandlung mit $\text{AlCl}_3\text{-NaCl}$ vorwiegend das gewünschte Produkt gibt.

Das diskutierte Beispiel zeigt, daß bei der Cyclisierung von Malonsäure-aniliden im Prinzip eine Isomerisierung durch Wanderung von Methylgruppen erfolgen kann. Sie steht aber nur mit dem zweiten Schritt der Reaktion, die bei der Cyclisierung des Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-esters¹ (Umwandlung des 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-cumarins in das 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-cumarin) durchlaufen wird, in Analogie.

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

Experimenteller Teil

1. Malonsäure-bis-(2,6-dimethyl-anilid)

2,42 g 2,6-Dimethylanilin und 2 g Malonsäure-diäthylester werden 90 Min. auf 180° erhitzt. Das schon ziemlich reine Dianilid läßt sich aus wenig Alkohol in Spießen kristallisieren. Ausb. 2,2 g, Schmp. 253°.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. C 73,52, H 7,14, N 9,03.
Gef. C 73,30, H 7,10, N 9,18.

2. Malonsäure-bis-(2,4,6-trimethyl-anilid)

a) 2 g Malonsäure und 5,2 g 2,4,6-Trimethyl-anilin werden nach Zugabe von 2 g $POCl_3$ 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach Behandeln mit wäßr. Lauge wird aus Amylacetat kristallisiert. Spieße vom Schmp. 278°.

b) 1 g Malonsäure-diäthylester und 1,7 g des entsprechenden Anilins werden 1 Stde. auf 180° erhitzt. Das Rohprodukt wird mit Äthanol angerieben. Ausb. nach a) 25%, nach b) 65% d. Th.

$C_{21}H_{26}N_2O_2$. Ber. N 8,28. Gef. N 8,54.

3. Malonsäure-bis-(2,4-dimethyl-anilid)

Ein Gemisch von 4 g Malonester und 6,5 g 2,4-Dimethyl-anilin erhitzt man durch 2 Stdn. auf 180—210°. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Wundbenzin verblieben 5,2 g schon ziemlich reiner Substanz. Aus Äthanol- H_2O Spieße vom Schmp. 245°.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. C 73,52, H 7,14, N 9,03.
Gef. C 73,30, H 7,10, N 9,29.

4. Malonsäure-bis-(2,3-dimethyl-anilid) I

Aus 5 g 2,3-Xylidin und 3,5 g Malonester entstehen nach 1 Stde. bei 180° 4,6 g Roh- bzw. 3,6 g Reinprodukt. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 200°.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. N 9,03. Gef. N 9,15.

5. 3-Benzyl-7,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyryl IV

Man erhitzt 3,6 g 2,3-Dimethyl-anilin und 14,4 g Bzm.-Ester⁴ 40 Min. auf 250°, reibt das Rohprodukt mit Benzol an und kristallisiert aus viel Tetrachloräthan oder Eisessig um. Nadeln aus Alkohol vom Schmp. über 360° (u. Zers.). Ausb. 9,9 g.

$C_{18}H_{17}NO_2$. Ber. C 77,40, H 6,13, N 5,01.
Gef. C 77,19, H 6,02, N 5,19.

Das auf die übliche Art gewonnene *Acetat* kristallisiert aus Benzol in Nadeln vom Schmp. 250°.

$C_{20}H_{19}NO_3$. Ber. N 4,36. Gef. N 4,44.

Beim Behandeln der Verbindung IV mit einem Überschuß an POCl_3 (5 Stdn. bei 100°) entsteht in etwa 50proz. Ausb. das 2,4-Dichlor-3-benzyl-7,8-dimethyl-chinolin. Aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 97° .

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}$. Ber. C 68,36, H 4,78, N 4,43, Cl 22,43.

Gef. C 68,50, H 4,64, N 4,41, Cl 22,38.

6. 4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyryl⁶ II

a) Aus dem *Dianilid*: In eine Schmelze von 2 g AlCl_3 und 0,5 g NaCl werden bei 140° 2 g Malonsäure-bis-(2,3-dimethyl-anilid) I eingetragen und unter Rühren 15 Min. auf 250° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 0,8 g II = 65% d. Th. Aus Eisessig Plättchen vom Schmp. 317° .

b) Aus der *Benzylverbindung* IV: Man trägt in eine Schmelze von 10 g AlCl_3 und 2,4 g NaCl 4 g 3-Benzyl-7,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyryl IV ein und erhitzt 10 Min. auf 200° . Ausb. 2,3 g = 84,5% d. Th., Schmp. 317° .

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.

Gef. C 69,73, H 5,82, N 7,31.

Das *Acetat* kristallisiert aus Essigester in Nadeln vom Schmp. 208° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Ber. N 6,06. Gef. N 6,14.

Das 2,4-Dichlor-7,8-dimethylchinolin, das aus II und POCl_3 gewonnen werden kann, kristallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. 73° .

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$. Ber. C 58,43, H 4,01, N 6,20, Cl 31,36.

Gef. C 58,59, H 3,91, N 6,21, Cl 31,48.

7. 3-Benzyl-6-methyl-4-hydroxy-carbostyryl

Eine Mischung von 5 g p-Toluidin mit 24 g Bzm.-Ester wird durch 30 Min. auf 250° erhitzt, das Rohprodukt mit Benzol angerieben und dann aus Tetra-chloräthan kristallisiert. Plättchen vom Schmp. 260° . Ausb. 11,4 g = 96% d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Ber. N 5,28. Gef. N 5,25.

Das entsprechende *Acetat* kristallisiert aus Amylacetat und schmilzt bei 258° .

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Ber. N 4,55. Gef. N 4,68.

8. 6-Methyl-4-hydroxy-carbostyryl⁶

1,8 g NaCl und 7,5 g AlCl_3 werden bei 140° geschmolzen, in die Schmelze 3 g 3-Benzyl-6-methyl-4-hydroxy-carbostyryl eingetragen und diese homogene Mischung 10 Min. auf 180° erhitzt. Aus Alkohol Nadeln, aus Eisessig Plättchen vom Schmp. 325° (u. Zers.). Ausb. 1,8 g = 89% d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$. Ber. C 68,56, H 5,18, N 8,00.

Gef. C 68,36, H 5,14, N 7,88.

Das *Acetat* wird in quantitativer Ausbeute erhalten und schmilzt bei 203° . Aus Amylacetat zu Büscheln verwachsene Nadeln.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Ber. N 6,45. Gef. N 6,32.

Zur weiteren Charakterisierung kann man das 6-Methyl-4-hydroxy-

carbostyryl mit Hilfe von POCl_3 (2 Stdn. bei 100°) in das *2,4-Dichlor-6-methyl-chinolin* überführen. Ausb. 70% d. Th. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 91° .

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$. Ber. C 56,63, H 3,33, N 6,60, Cl 33,44.
Gef. C 56,79, H 3,25, N 6,73, Cl 33,40.

9. 3-Benzyl-8-methyl-4-hydroxy-carbostyryl

Die aus 1 g o-Toluidin und 4,8 g Bzm.-Ester anfallende Schmelze (20 Min. bei 250°) wird mit Benzol angerieben und das Rohprodukt dann aus Eisessig gereinigt. Nadeln vom Schmp. 275° . Ausb. 2,4 g = 97% d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Ber. C 76,96, H 5,70, N 5,28.
Gef. C 77,00, H 5,48, N 5,26.

Das *Acetat* kristallisiert aus Benzol und schmilzt bei $225\text{--}226^\circ$. Ausb. quantitativ.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Ber. C 74,25, H 5,58, N 4,55.
Gef. C 74,46, H 5,67, N 4,60.

10. 8-Methyl-4-hydroxy-carbostyryl

10 g 3-Benzyl-8-methyl-4-hydroxy-carbostyryl werden in eine auf 140° erhitzte Schmelze von 25 g AlCl_3 und 6 g NaCl eingetragen. Anschließend steigert man rasch die Temp. auf 180° und hält sie so 5 Min. Aus Eisessig Kristalle vom Schmp. über 360° (u. Zers.). Ausb. 6,1 g = 90% d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$. Ber. C 68,56, H 5,18, N 8,00.
Gef. C 68,18, H 5,28, N 7,78.

Auch in diesem Falle wird das *Acetat* in quantitativer Ausbeute erhalten. Aus Benzol Kristalle vom Schmp. 208° .

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Ber. C 66,35, H 5,10, N 6,45.
Gef. C 66,45, H 5,16, N 6,43.

Das *2,4-Dichlor-8-methyl-chinolin* entsteht in 72proz. Ausb. Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 85° .

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$. Ber. C 56,63, H 3,33, N 6,60, Cl 33,44.
Gef. C 56,89, H 3,39, N 6,61, Cl 33,49.

11. 3-Benzyl-5,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyryl⁶ VIII

2,4 g 2,5-Dimethyl-anilin und 9,6 g Bzm.-Ester werden durch 40 Min. auf 250° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Benzol wird aus Eisessig kristallisiert. Prismen vom Schmp. 250° (74% d. Th.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Ber. C 77,40, H 6,13, N 5,01.
Gef. C 77,21, H 6,06, N 5,01.

Die Verbindung VIII gibt ein *Acetat* vom Schmp. 217° . Nadeln aus Benzol.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Ber. N 4,36. Gef. N 4,58.

Die entsprechende Dichlorverbindung, das *2,4-Dichlor-3-benzyl-5,8-dimethyl-chinolin*, schmilzt bei 95° . Kristalle aus Äthanol (43% d. Th.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}$. Ber. C 68,36, H 4,78, N 4,43, Cl 22,43.
Gef. C 68,62, H 4,71, N 4,35, Cl 22,45.

12. 3-Benzyl-6,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyryl IX

Ein Gemisch von 0,6 g 2,4-Dimethyl-anilin und 2,4 g Bzm.-Ester wird 30 Min. lang auf 260° erhitzt und die Rohschmelze mit Benzol angerieben. Aus Tetrachloräthan Plättchen (90% d. Th.) vom Schmp. 258°.

$C_{18}H_{17}NO_2$. Ber. C 77,40, H 6,13, N 5,01.
Gef. C 77,41, H 6,03, N 5,03.

Das 3-Benzyl-6,8-dimethyl-4-acetoxy-carbostyryl kristallisiert aus Benzol in Nadeln, Schmp. 245°.

$C_{20}H_{19}NO_3$. Ber. C 74,74, H 5,96, N 4,36.
Gef. C 74,73, H 5,93, N 4,46.

Das 2,4-Dichlor-3-benzyl-6,8-dimethyl-chinolin, das beim Behandeln von IX mit $POCl_3$ (3 Stdn. bei 100°) entsteht, kristallisiert aus Äthanol in Nadeln (48% d. Th.) vom Schmp. 92°.

$C_{18}H_{15}Cl_2N$. Ber. C 68,36, H 4,78, N 4,43, Cl 22,43.
Gef. C 68,31, H 4,67, N 4,48, Cl 22,25.

13. 6,8-Dimethyl-4-hydroxy-cumarin VII⁶

In eine auf 140° erhitzte Mischung von 5 g $AlCl_3$ und 1,2 g NaCl werden 2 g 3-Benzyl-6,8-dimethyl-4-hydroxy-cumarin IX vorsichtig eingerührt. Nachdem man den Ansatz 10 Min. auf 200° gehalten hat, zersetzt man mit Eis und verd. HCl. Aus Eisessig Plättchen vom Schmp. 312° (u. Zers.).

$C_{11}H_{11}NO_2$. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.
Gef. C 69,76, H 5,76, N 7,34.

Das Acetat kristallisiert aus Benzol in langen Nadeln vom Schmp. 254°.

$C_{13}H_{13}NO_3$. Ber. C 67,52, H 5,66, N 6,06.
Gef. C 67,27, H 5,71, N 6,18.

Das auf die übliche Art dargestellte 2,4-Dichlor-6,8-dimethyl-chinolin (87% d. Th.) kristallisiert aus Alkohol- H_2O in Nadeln und zeigt einen Schmp. von 115,5°.

$C_{11}H_9Cl_2N$. Ber. C 58,43, H 4,01, N 6,20, Cl 31,36.
Gef. C 58,57, H 4,00, N 6,20, Cl 31,09.

14. 3'-Benzyl-4'-hydroxy-6,8-dimethyl-(1',2'-pyrono-5',6':3,4-carbostyryl) X

Ein Gemenge von 0,5 g 6,8-Dimethyl-4-hydroxy-carbostyryl VII und 1,3 g Bzm.-Ester wird 30 Min. auf 230° erhitzt und die Schmelze dann mit Benzol angerieben. Aus Nitrobenzol Nadeln (88% d. Th.) vom Schmp. 326°.

$C_{21}H_{17}NO_4$. Ber. C 72,61, H 4,93, N 4,03.
Gef. C 72,75, H 4,98, N 4,15.

15. 4'-Hydroxy-6,8-dimethyl-(1',2'-pyrono-5',6':3,4-carbostyryl) XI

a) Die Verbindung X wird in $AlCl_3$ -NaCl etwa 10 Min. auf 200° erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze und Umfällen des Rohproduktes aus NaOH—HCl kristallisiert man aus Nitrobenzol. Nadeln (46% d. Th.) vom Schmp. 300°. Die Substanz läßt sich auch sublimieren.

b) Eine andere Möglichkeit zur Synthese besteht im Umsatz des 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyrils mit Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester durch 15 Min. bei 230° (60% d. Th.).

$C_{14}H_{11}NO_4$. Ber. C 65,36, H 4,31, N 5,45.
Gef. C 65,22, H 4,27, N 5,61.

16. Malonsäure-bis-(2,5-dimethyl-anilid) V⁶

5 g 2,5-Dimethyl-anilin werden mit 3,5 g Malonsäure-diäthylester 90 Min. unter Rückfluß auf 180° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Äthanol kristallisiert man aus Eisessig. Nadeln vom Schmp. 236—237°. Ausb. 5,4 g = 84% d. Th.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. N 9,03. Gef. N 9,00.

17. Über die Synthese eines Gemisches von 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-carbostyril VI und 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyril VII

a) In eine Schmelze von 5 g $AlCl_3$ und 1,5 g NaCl werden bei 150° 5 g Malonsäure-bis-(2,5-dimethyl-anilid) eingerührt. Anschließend wird 30 Min. auf 250° erhitzt. Nach der Aufarbeitung des Rohproduktes verbleiben 1,85 g = 61% d. Th. eines Gemisches von VI und VII.

b) Ein solches Gemisch entsteht auch beim Erhitzen des reinen 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-carbostyrils VI⁶ in $AlCl_3$ —NaCl durch 20 Min. bei 230°.

Da das Gemisch schwer auftrennbar ist, löst man 1,6 g desselben in 20 ccm $POCl_3$ und erhitzt die Lösung 3 Stdn. auf 100°. Dabei bildet sich ein Gemenge (1,35 g = 70,6% d. Th.) zweier 2,4-Dichlor-chinoline vom Schmp. 61—63°. Diese lassen sich auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in heißem Methanol auftrennen. Vorerst fällt fast reines 2,4-Dichlor-5,8-dimethyl-chinolin⁶ (Schmp. 80,5°) an, während im Filtrat fast das gesamte 2,4-Dichlor-6,8-dimethyl-chinolin (Schmp. 115,5°) verbleibt.

c) Schließlich kann man 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyril VII vorwiegend erhalten, wenn man 3-Benzyl-5,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyril VIII einer analogen Behandlung ($AlCl_3$ —NaCl) aussetzt. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Eisessig erhält man die Verbindung VII von ihrem Isomeren VI frei. Schmp. 312° (u. Zers.). Ausb. ca. 80% d. Th.

$C_{11}H_{11}NO_2$. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.
Gef. C 69,68, H 5,97, N 7,52.

Das aus diesem Präparat hergestellte Acetat stimmt in seinen Eigenschaften mit dem unter 13. beschriebenen überein. Dasselbe gilt für das 2,4-Dichlor-6,8-dimethyl-chinolin.