

## Synthesen von Heterocyclen, 91. Mitt.:

Derivate des 4-Hydroxy-carbostyrils aus  $\alpha$ -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)

$\alpha$ -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**.

$\alpha$ -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**)<sup>1</sup>. 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  $\alpha$ -Tetralon-anil.

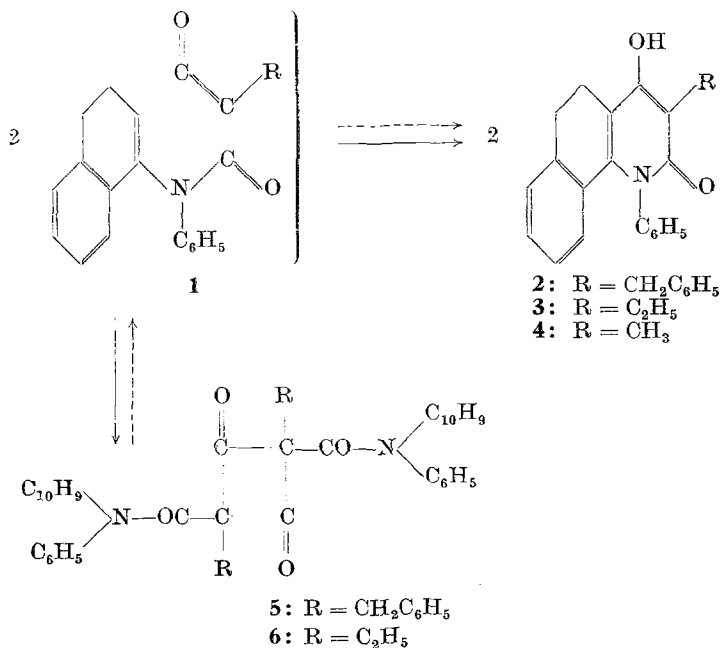
Setzt man nämlich  $\alpha$ -Tetralon-anil in Benzol mit Benzylmalonylchlorid bei 20° um, so fällt vorerst ein Addukt an, das bei 80° unter Ab-

<sup>1</sup> 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  $\mu$  auf. Bei 6,15, 6,21, 6,26 und 6,38  $\mu$  zeigen sich die Ringstreckschwingungen des Pyronringes bzw. des Aromaten. Bei 6,55  $\mu$  findet sich die assoziierte Carbonylschwingung. Diese verschiebt sich, wenn das Spektrum in Dioxan aufgenommen wird, nach 6,16  $\mu$ . 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  $\text{CH}_2$ -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  $\mu$  und 342 m $\mu$  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.

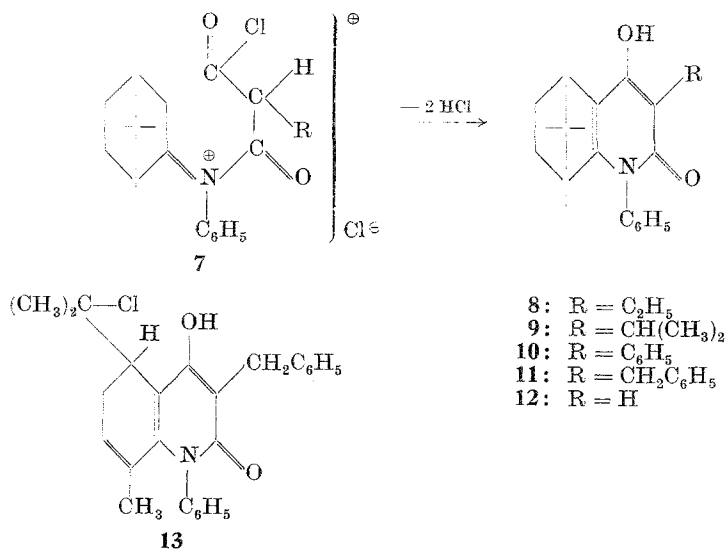
Das IR-Spektrum der Verbindung **5** zeigt bei  $5,66\ \mu$  (Nujolverreibung) eine Carbonylgruppe an, die wahrscheinlich einem Vierringdiketon zugeordnet werden kann. Bei  $6,02\ \mu$  findet sich eine weitere Carbonylgruppe, deren Lage auf eine Säureamid-Gruppierung schließen läßt. Banden bei  $6,00$ ,  $6,05$  und  $6,11\ \mu$  können durch Ringstretschwingungen 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  $\text{CH}_2$ -Gruppen und von einer  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Gruppe herrühren dürften.

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

Ganz analog verhält sich  $\alpha$ -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 Carbostryl **3** umwandeln.

Mit Methylmalonylchlorid hingegen erhält man nur das Dihydrocarbostryl **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-tetrahydrocarbostryls (**8—12**; 50 bis 65% d. Th.). Die Benzylverbindung

**11** kann mit Hilfe von  $\text{AlCl}_3$  zur Grundsatzsubstanz dieser Reihe, zu **12**, abgebaut werden.

Abweichend davon gibt Carvon-anil mit Benzylmalonylchlorid eine chlorhaltige Verbindung **13**, die wohl durch Addition von  $\text{HCl}$  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-dihydrocarbostyryl (**2**)

a) Fügt man zu 2,2 g  $\alpha$ -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  $20^\circ$  stehengelassen und dann 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Benzols kann aus dem Rückstand die Verbindung **2** mit verd.  $\text{NaOH}$  herausgelöst werden. Nach Neutralisation mit verd.  $\text{HCl}$  werden die Plättchen getrocknet und aus Nitrobenzol gereinigt. Ausb. 0,9 g (23% d. Th.); Schmp.  $292^\circ$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . 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  $188^\circ$  schmelzen, bei  $250^\circ$  wieder fest werden und bei  $292^\circ$  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  $260^\circ$ , so entsteht die Verbindung **2** vom Schmp.  $292^\circ$ .

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

a) Aus 2,2 g  $\alpha$ -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.  $290^\circ$ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ . 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  $190^\circ$ , erstarrt jedoch wieder bei  $260^\circ$  und schmilzt letztlich bei  $290^\circ$  (ist dabei in **3** umgewandelt worden).

$\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ . 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  $\alpha$ -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°.

$C_{20}H_{17}NO_2$ . Ber. C 79,18, H 5,64, N 4,62.  
Gef. C 79,11, H 5,49, N 4,62.

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.).

$C_{21}H_{25}NO_2$ . Ber. C 77,99, H 7,79, N 4,33.  
Gef. C 77,71, H 7,72, N 4,36.

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.).

$C_{22}H_{27}NO_2$ . Ber. C 78,30, H 8,07, N 4,15.  
Gef. C 78,35, H 8,01, N 4,19.

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.).

$C_{25}H_{25}NO_2$ . Ber. C 80,83, H 6,78, N 3,77.  
Gef. C 80,61, H 6,60, N 3,87.

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°.

$C_{26}H_{27}NO_2$ . Ber. C 81,00, H 7,06, N 3,63.  
Gef. C 80,82, H 6,94, N 3,66.

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.).

$C_{19}H_{21}NO_2$ . Ber. C 77,26, H 7,16, N 4,74.  
Gef. C 77,36, H 7,15, N 4,61.

9. *1-Phenyl-3-benzyl-4-hydroxy-5,6-dihydro-5-( $\alpha$ -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.