

Synthesen von Heterocyclen, 41. Mitt.: Über cyclische Dichlormalonyl-Verbindungen

Von

E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 4. Oktober 1962)

4-Hydroxy-carbostyryl I reagiert in Dioxan mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$ bzw. Chlor oder SO_2Cl_2 quantitativ zu 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin II [3,3-Dichlor-4-oxochinolon-(2)]. Diese Reaktion ist auf verschiedene cyclische Malonylverbindungen übertragbar.

Wie *Baeyer* und *Bloem*¹ gezeigt haben, läßt sich 4-Hydroxy-carbostyryl relativ leicht chlorieren. Beim Erhitzen desselben mit PCl_5 und etwas POCl_3 um 140° bildet sich neben anderen Produkten 2,4-Dichlorchinolin. Einheitlich² verläuft jedoch diese Reaktion, wenn lediglich POCl_3 zur Einwirkung kommt.

Zu anderen Ergebnissen gelangt man bei Verwendung von „naszierendem Chlor“. Wird 4-Hydroxy-carbostyryl I in einem Gemisch von Dioxan—Salzsäure bei etwa 90° mit H_2O_2 versetzt, so bildet sich in praktisch quantitativer Menge 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin II.

Eine Chlorierung dieser Art ist erstmalig von *Zinke*, *Pongratz* und *Funke*³ am Perylen versucht worden. Sie haben auf Grund der Schwerlöslichkeit des Ausgangsmaterials in einem Gemisch von Nitrobenzol und Eisessig chloriert. Später haben *Leulier* und *Pinet*⁴ dieses Verfahren zur Halogenierung von Phenolen und Nitroanilinen benützt.

An Stelle von Dioxan kann auch wäßriges Pyridin oder verd. Alkohol als Lösungsmittel verwendet werden (61 bzw. 58% d. Th.). In wäßriger

¹ A. *Baeyer* und F. *Bloem*, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 2150 (1882).

² G. *Koller*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1110 (1927).

³ A. *Zinke*, A. *Pongratz* und K. *Funke*, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 330 (1925).

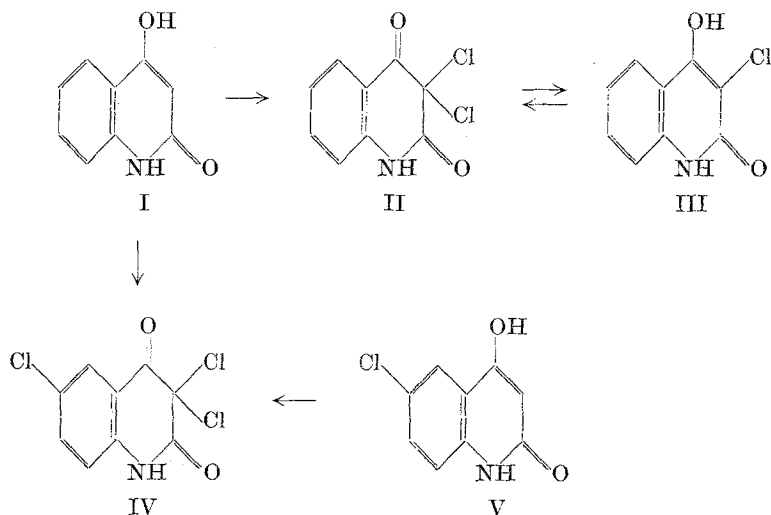
⁴ A. *Leulier* und L. *Pinet*, Bull. soc. chim. France [4] **41**, 1363 (1927).

Suspension läuft die Reaktion ebenfalls ab (70% d. Th.). Ungeeignet ist dagegen Chlorwasser (15% d. Th.).

Als gut brauchbar erweist sich ferner Sulfurylchlorid in Dioxan (96% d. Th.), da es nur mit der aktiven Methylengruppe des Malonylsystems reagiert.

Benützt man, was normalerweise der Fall ist, zur Abscheidung des Reaktionsproduktes bzw. zur Zersetzung des überschüssigen SO_2Cl_2 Wasser, so soll dies bei niedriger Temperatur geschehen, da sonst eine beträchtliche Menge der gebildeten Dichlorverbindung II durch das vorhandene SO_2 zu 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl III reduziert wird.

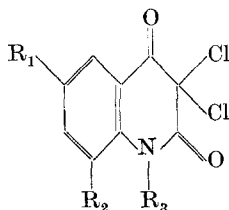
Eine andere Möglichkeit der Darstellung von II besteht in der direkten Einwirkung von Chlorgas auf I in Dioxan und konz. HCl. Das Vorhandensein von aktiven Kernstellen führt jedoch mitunter zur Bildung höher chlorierter Produkte. So tritt beim 4-Hydroxy-carbostyryl I außerordentlich leicht ein weiteres Chloratom in 6-Stellung ein, wie aus der Identität der so erhaltenen Verbindung mit der aus 6-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl V durch Dichlorierung gewonnenen Trichlorverbindung IV zu ersehen ist. Chloriert man aber in stark saurer Lösung, wodurch die



Aktivierung des H-Atoms in 6-Stellung infolge Salzbildung am Stickstoff vermindert wird, so kann die Dichlorverbindung II frei von Nebenprodukten erhalten werden.

Die am 4-Hydroxy-carbostyryl I gemachten Beobachtungen lassen sich ohne weiteres auf seine Derivate übertragen, wie am 6-Fluor- und 6,8-Dimethyl-4-hydroxy-carbostyryl sowie am 1-Phenyl- und 1-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl nachzuweisen ist. Diese Derivate geben durch-

wegs in quantitativer Menge die entsprechenden Dichlor-chinolone VI bis IX.

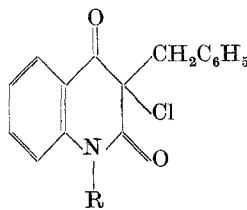


VI: $R_1 = F, R_2 = R_3 = H$

VII: $R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = H$

VIII: $R_1 = R_2 = H, R_3 = C_6H_5$

IX: $R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_2C_6H_5$



X: $R = H$

XI: $R = CH_3$

Alle diese Dichlorverbindungen sind gelb gefärbte, gut kristallisierende Körper, die sich infolge ihrer guten Löslichkeit von den Ausgangsstoffen wesentlich unterscheiden. Auch ihre Schmelzpunkte liegen viel tiefer, oft um mehr als 150° . Gegenüber Wasser sind sie sehr beständig, aber nicht gegenüber Ammoniak und Laugen.

Ein Chloratom läßt sich aus II ($Zn + \text{Eisessig}$ oder $J_2 + HCl$) leicht reduktiv⁵ herauspalten. Das dabei entstehende 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl III kann man durch Chlorierung wieder in II rückverwandeln. Das Oxydationsvermögen von II zeigt sich gegenüber dem Thioharnstoff, der quantitativ zum Bis-(amino-imino-methyl)-disulfid dehydriert wird. Als Reduktionsprodukt bildet sich dabei wieder III.

4-Hydroxy-carbostyryle, die in 3-Stellung durch Alkylgruppen substituiert sind, können ebenfalls einer solchen Chlorierung zugeführt werden, wie am 3-Benzyl- und 1-Methyl-3-benzyl-4-hydroxy-carbostyryl festzustellen ist. Sie reagieren zu den Monochlorverbindungen X und XI, die durch reduktive Entfernung des Chlors wieder die Ausgangsstoffe geben.

Bei der Chlorierung der Barbitursäure in wäßr. Medium entstehen neben 5-Chlor- und 5,5-Dichlor-barbitursäure^{5, 6} noch 5,5-Dichlor-hydrilsäure, Trichloracetylharnstoff und nach einer neueren Arbeit⁷ auch Dichloracetylharnstoff. Nach unseren Erfahrungen wird aber das Auftreten offenkettiger Produkte durch die Anwesenheit starker Mineralsäuren weitgehend unterdrückt. Es gelingt daher, 5,5-Dichlor-barbitursäure XIII mit Hilfe der H_2O_2 -Methode in Anwesenheit konz. HCl in etwa 80% Ausbeute zu gewinnen.

Setzt man dagegen Barbitursäure in wäßriger Lösung bei 65° mit SO_2Cl_2 um, dann entsteht in guter Ausbeute (79% d. Th.) 5-Chlor-barbitursäure XII, die sich bekanntlich nicht auf die übliche Art aus der 5,5-Dichlor-barbitursäure XXIV durch Reduktion⁸ herstellen läßt.

⁵ H. Biltz und T. Hamburger, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 642 (1916).

⁶ W. Bock, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 1224 (1923).

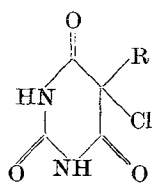
⁷ F. Bier Slezak und H. A. McElravy, J. Org. Chem. **24**, 1383 (1959).

⁸ A. K. Macbeth, T. H. Numa und P. Trail, J. Chem. Soc. [London] **1926**, 1251.

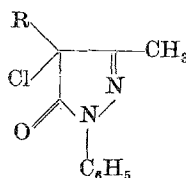
1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5) kann nach Westöö⁹ in Eisessig durch Einleiten von Chlor in 1-Phenyl-3-methyl-4,4-dichlor-pyrazolon-(5) XV umgewandelt werden. Dies gelingt auch nach der H₂O₂/HCl-Methode in Dioxan (96% d. Th.). Die Reduktion von XV zu XIV, die von Westöö⁹ mit Jod-Alkohol durchgeführt worden ist, verläuft auch mit Zinkstaub in essigsaurer Lösung.

Die meisten der hier angeführten Dichlor-malonyl-Verbindungen sind sehr reaktiv, und sie können, wie noch zu berichten sein wird, als Ausgangsstoffe für manche Synthesen eingesetzt werden.

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



XII: R = H
XIII: R = Cl



XIV: R = H
XV: R = Cl

Experimenteller Teil

1. 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (II)

a) Aus I mit H₂O₂/HCl in Dioxan

60 g 4-Hydroxy-carbostyryl I werden in einem Gemisch von 220 ml Dioxan, 100 ml konz. HCl und 40 ml H₂O zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen der Flamme gibt man 200 ml 30proz. H₂O₂ rasch zu, wobei es zu einer exothermen Reaktion kommt. Die Umsetzung ist etwa nach 15 Min. beendet, und das sich vorerst abscheidende Öl kristallisiert allmählich durch (85 g). Aus Benzol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 175°. Reinausb. 78 g (91% d. Th.).

b) Mit H₂O₂/HCl in wäßr. Suspension

20 g I werden in einer Mischung von 210 ml H₂O₂ und 8 ml Eisessig aufgeschlämmt, auf 80° erwärmt und dann 30 ml konz. HCl zugefügt. Nach kurzer Zeit werden nochmals 50 ml H₂O₂ und 10 ml konz. HCl zugefügt und der Ansatz dann noch ½ Stde. auf 85° gehalten. Zuletzt verdünnt man mit 200 ml H₂O. Ausb. 20 g (70% d. Th.).

c) Mit H₂O₂/HCl in Äthanol

4 g I werden in einem Gemisch von 15 ml konz. HCl und 30 ml Äthanol heiß gelöst und mit 40 ml H₂O₂ chloriert. Ausb. 3,3 g (58% d. Th.). Schmp. 175°.

C₉H₅Cl₂NO₂. Ber. C 46,98, H 2,19, Cl 30,82, N 6,09.
Gef. C 47,06, H 2,19, Cl 30,51, N 6,06.

⁹ G. Westöö, Chem. Zbl. 1954, 9276.

d) Aus I mit SO_2Cl_2

Zu einer auf 50° gehaltenen Aufschlämmung von 40 g I in 100 ml Dioxan läßt man langsam und unter gutem Rühren 55 ml SO_2Cl_2 fließen. Bald tritt Lösung ein und man erhitzt kurz zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 300 ml Eiswasser und erhält so 55 g (96% d. Th.) schon sehr reine Dichlorverbindung II. Aus Benzol oder Äthanol gelbe Platten vom Schmp. 175°.

Gef. C 47,11, H 2,33, Cl 30,72, N 6,13.

e) Aus I mit *Chlorgas*

Eine Lösung von 4 g I in 12 ml Dioxan, 8 ml konz. HCl und 10 ml H_2O wird auf 100° erhitzt und dann Chlor eingeleitet. Nach kurzer Zeit beginnt II sich als Öl abzuschcheiden. Man unterbricht die Chlorzufuhr und kühlt rasch ab. Ausb. 5,2 g (91% d. Th.). Schmp. 175°.

Gef. Cl 30,85.

2. 3,3,6-Trichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (IV)

a) Aus I mit *Chlorgas*

In eine Suspension von 4 g I in 25 ml Dioxan und 15 ml H_2O wird bei 80° Chlor eingeleitet. Bald tritt Lösung ein und man behandelt diese etwa noch 10 bis 15 Min. mit Chlor. Nach dem Abkühlen versetzt man noch mit 30 ml H_2O . Aus Äthanol gelbe Prismen vom Schmp. 230—232°. Ausb. 6,4 g (96% d. Th.).

$C_9H_4Cl_3NO_2$. Ber: C 40,87, H 1,52, Cl 40,22, N 5,30.

Gef. C 41,07, H 1,51, Cl 39,88, N 5,54.

b) Aus 6-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl V mit SO_2Cl_2

Die Chlorierung wird analog Versuch 1 d) durchgeführt. Aus 13 g V entstehen in 150 ml Dioxan 16,6 g (95% d. Th.) an V. Schmp. 230—232°.

3. 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl (III)

a) 3 g II werden in 30 ml Äthanol und 10 ml Eisessig in der Siedehitze gelöst und 3 g Zinkstaub in kleinen Anteilen zugegeben. In wenigen Min. tritt Entfärbung ein. Nach Zusatz von 150 ml H_2O fällt III in farblosen Stäbchen, die ab 270° sintern und bei 275—280° u. Zers. schmelzen. Die Reinigung erfolgt am besten aus Äthanol. Ausb. 2,45 g (96,5% d. Th.).

b) Aus 0,2 g II bekommt man in 10 ml 5proz. Jodlösung in Dioxan mit 0,5 ml konz. HCl 0,16 g (94% d. Th.) an III.

$C_9H_6ClNO_2$. Ber. C 55,24, H 3,09, Cl 18,13, N 7,17.

Gef. C 55,24, H 3,11, Cl 18,18, N 7,07.

c) 3 g Thioharnstoff werden in 40 ml absol. Äthanol und 1 ml alkohol. HCl durch Erwärmen auf 50° teilweise gelöst, dann fügt man die feste Dichlorverbindung II in kleinen Portionen hinzu, wobei diese unter Verschwinden der gelben Farbe in Lösung geht. Nach dem Abkühlen fällt das *Bis-(amino-imino-methyl)-disulfid · 2 HCl* in farblosen Nadelchen an. Ausb. 2,5 g, Schmp. 170° u. Zers.

Aus dem Filtrat läßt sich 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl (III) mit H_2O fällen.

4. 3,3-Dichlor-6-fluor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (VI)

10 g 6-Fluor-4-hydroxy-carbostyryl werden in 100 ml Dioxan mit 15 ml SO_2Cl_2 chloriert. Aus Äthanol gelbe Prismen vom Schmp. 119° . Ausb. quantitativ.

$\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{FNO}_2$. Ber. C 43,58, H 1,62, Cl 28,59.

Gef. C 43,47, H 1,66, Cl 28,03.

5. 3,3-Dichlor-6,8-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (VII)

a) 1,4 g 6,8-Dimethyl-4-hydroxy-carbostyryl löst man in einem Gemisch von 40 ml Dioxan und 25 ml 30proz. H_2O_2 bei 100° und gibt 7 ml konz. HCl zu. Nach Verdünnen mit 60 ml H_2O fallen 1,9 g (quantitativ) der Verbindung VII an. Aus Benzol gelbe Kristalle vom Schmp. 215° .

b) Die Chlorierung in wäßr. Suspension wird analog dem Versuch 1 b) durchgeführt. Ausb. quantitativ.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$. Ber. Cl 27,49. Gef. Cl 27,13.

6. 3,3-Dichlor-1-phenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (VIII)

Aus 10 g 1-Phenyl-4-hydroxy-carbostyryl in 50 ml Dioxan und 8 ml SO_2Cl_2 entstehen 12,9 g (100% d. Th.) an VIII. Aus Chlorbenzol Platten vom Schmp. 200° .

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$. Ber. C 58,85, H 2,96, Cl 23,16, N 4,58.

Gef. C 58,87, H 2,87, Cl 22,90, N 4,84.

Bei der Reduktion von 5 g VIII in 80 ml Äthanol und 10 ml Eisessig mit Zinkstaub entsteht in quantitativer Ausb. 1-Phenyl-3-chlor-4-hydroxy-carbostyryl. Aus Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 264° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. Ber. C 66,31, H 3,70, Cl 13,05, N 5,16.

Gef. C 66,42, H 3,75, Cl 12,87, N 5,20.

7. 3,3-Dichlor-1-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (IX)

10 g 1-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl geben in 40 ml Dioxan mit 8 ml SO_2Cl_2 in quantitativer Menge IX vom Schmp. 122° . Aus Äthanol gelbe Prismen.

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$. Ber. C 60,02, H 3,46, Cl 22,15, N 4,38.

Gef. C 59,80, H 3,32, Cl 22,03, N 4,47.

Die Verbindung IX läßt sich auf die übliche Art quantitativ zum 1-Benzal-3-chlor-4-hydroxy-carbostyryl reduzieren. Aus n-Butanol farblose Platten vom Schmp. $253-254^\circ$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$. Ber. C 67,25, H 4,23, Cl 12,41, N 4,90.

Gef. C 67,12, H 4,36, Cl 12,12, N 4,84.

8. 3-Benzyl-3-chlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (X)

1 g 3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyryl wird in 2 ml Dioxan aufgeschlämmt und mit 0,4 ml SO_2Cl_2 versetzt. Nach Beendigung der heftigen Reaktion wird abgekühlt und X mit 15 ml H_2O gefällt. Aus Eisessig fast farblose Prismen vom Schmp. 186° . Ausb. 1,1 g (96 % d.Th.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$. Ber. C 67,24, H 4,23, Cl 12,40, N 4,94.

Gef. C 67,28, H 4,21, Cl 12,29, N 4,97.

9. *1-Methyl-3-benzyl-3-chlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (XI)*

1 g 1-Methyl-3-benzyl-4-hydroxy-carbostyryl wird in 20 ml Dioxan und 20 ml H_2O_2 heiß gelöst und mit 7 ml konz. HCl versetzt. Aus Methanol, Benzol oder Isopropyläther gelbe Tafeln vom Schmp. 136—136,5°. Ausb. 1,1 g (97% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Cl}$. Ber. C 68,12, H 4,71, Cl 11,83, N 4,67.

Gef. C 67,91, H 4,75, Cl 11,83, N 4,65.

Aus 2 g XI bilden sich bei der Reduktion mit Zinkstaub 1,5 g (86% d. Th.) *1-Methyl-3-benzyl-4-hydroxy-carbostyryl* vom Schmp. 213°.

10. *5,5-Dichlor-barbitursäure (XIII)*

5 g Barbitursäure werden mit 13 ml konz. HCl und 13 ml H_2O_2 bis zum Einsetzen der heftigen Reaktion erwärmt, dann stark gekühlt, wobei sich 5,6 g sehr reine Dichlorbarbitursäure abscheiden. Schmp. 211—215°. Aus der Mutterlauge lassen sich durch Einengen noch ca. 0,6 g gewinnen (insgesamt ca. 80% d. Th.). Kristalle aus verd. HCl.

$\text{C}_4\text{H}_2\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. C 24,39, H 1,02, Cl 36,00, N 14,22.

Gef. C 24,55, H 1,02, Cl 36,19, N 14,14.

11. *5-Chlor-barbitursäure (XII)*

5 g Barbitursäure werden in 35 ml H_2O auf 60—65° gebracht und dazu 9 g SO_2Cl_2 getropft. Dann erhitzt man einige Min. zum Sieden, wobei aus der inzwischen klar gewordenen Lösung ein dicker Brei langer Nadeln ausfällt. Ausb. 4,9 g (79% d. Th.). Aus H_2O lange Nadeln vom Schmelzintervall 280—290° unter starker Zers.

12. *1-Phenyl-3-methyl-4,4-dichlor-pyrazolon-(5) (XV)*

5 g 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5) werden in 50 ml Dioxan gelöst, mit 15 ml H_2O_2 versetzt, zum Sieden erhitzt und dann 5 ml konz. HCl zugefügt. Man kocht kurz auf, kühlt und versetzt mit 50 ml H_2O . Aus verd. Alkohol Kristalle vom Schmp. 61°. Ausb. 6,7 g (96% d. Th.).

Bei der Reduktion von XXV in Äthanol—Eisessig mit Zinkstaub entsteht in 94% Ausb. *1-Phenyl-3-methyl-4-chlor-pyrazolon-(5)* vom Schmp. 153°.