

## Synthesen von Heterocyclen, 83. Mitt.:

Über Synthesen mit o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal

Von

E. Ziegler, Th. Kappe und H. G. Foraita

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität  
Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 15. Dezember 1965)

o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal (**1**) läßt sich mit Carbonylverbindungen, die eine  $\alpha$ -Methylengruppe enthalten, im Sinne einer *Friedländer*-Synthese zu Derivaten des Chinolin-4-aldehyds umsetzen. Bei 150–160° reagiert **1** mit Acetessigester und Malonester unter Bildung des 3-Acetyl-(**11**) bzw. 3-Carboäthoxy-4-dimethoxymethyl-carbostyrils (**12**). o-Acetaminophenylglyoxal-dimethylacetal (**21**) kann mit Na-Äthylat zum Carbostyril-4-aldehyd-dimethylacetal (**22**) cyclisiert werden; mit Cyanessigester kondensiert sich **21** zum 3-Cyan-4-dimethoxymethyl-carbostyril (**24**).

o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal (**1**) has been condensed with several cyclic ketones, acetophenones, and with acetone to yield derivatives of quinoline-4-aldehyde. **1** reacts with ethyl acetoacetate and diethyl malonate at 160° yielding 3-acetyl-(**11**) and 3-carboethoxy-4-dimethoxymethyl-carbostyril (**12**) respectively. o-Acetaminophenylglyoxal dimethyl acetal (**21**) undergoes ring closure to carbostyril-4-aldehyde dimethyl acetal (**22**), when treated with sodium ethoxide; the reaction of **21** with ethyl cyanoacetate leads to 3-cyano-4-dimethoxymethyl-carbostyril (**24**).

In einer vorhergehenden Mitteilung<sup>1</sup> ist eine einfache Synthese des o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetals (**1**) beschrieben worden. Beim Erhitzen mit verdünnten Säuren liefert dieses Acetal quantitativ Indigo; darüber hinaus bietet **1** als Ausgangsstoff für die Synthese von Heterocyclen mannigfache Möglichkeiten, worüber im folgenden berichtet werden soll.

<sup>1</sup> E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **96**, 889 (1965).

Nach der *Friedländerschen* Chinolinsynthese<sup>2, 3</sup> reagiert o-Aminobenzaldehyd mit Carbonylverbindungen, die in  $\alpha$ -Stellung eine Methylengruppe besitzen, in alkalischem Medium bei gewöhnlicher Temperatur oder durch Erhitzen der Komponenten auf etwa 130°. Ähnlich verhält sich die Isatinsäure (*Pfitzingerreaktion*)<sup>3, 4</sup>, welche glatt die entsprechenden Chinolin-4-carbonsäuren liefert. Auch o-Aminoacetophenon<sup>5</sup> reagiert bereits in wäßrigem Alkali mit der  $-\text{CH}_2\text{CO}$ -Gruppierung zu 4-Methylchinolin-Derivaten. Wie von *Kempton*<sup>6</sup> in jüngster Zeit gezeigt werden konnte, erzielt man allerdings bessere Ausbeuten, wenn o-Aminoacetophenon-hydrochlorid direkt mit der Carbonylkomponente bei 110–190° verschmolzen wird. o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal (**1**), das analog mit Ketonen 4-Dimethoxymethylchinoline liefern sollte, erweist sich jedoch als relativ reaktionsträge. So reagiert **1** mit Cyclohexanon weder beim Erhitzen der Komponenten auf 180° noch in wäßrig-alkoholischer NaOH bei 100°.

Der Grund für die im Vergleich zum o-Aminoacetophenon oder o-Aminobenzaldehyd verminderte Kondensationsfähigkeit von **1** dürfte in der durch die beiden Methoxygruppen begünstigten Ausbildung einer polaren Grenzform liegen, wie es in einer früheren Mitt.<sup>7</sup> für einige Derivate des o-Dichloroacetylanilins diskutiert worden ist. Die UV-Spektren zweier o-Aminophenylglyoxalacetale und des o-Aminoacetophenons sowie des N-Acetylderivates (**21**) und des o-Acetaminoacetophenons sind in der Abb. 1 zusammengefaßt. Die längstwelligen Absorptionsbanden lassen sich wohl am besten mit einem Übergang negativer Ladung vom Anilinteil des Moleküls auf die Acetylgruppe erklären<sup>8</sup>. Die durch die beiden Methoxy- bzw. Phenoxygruppen hervorgerufene bathochrome Verschiebung der intramolekularen „charge transfer“-Bande dürfte vom induktiven, elektronenanziehenden Effekt der Alkoxy- bzw. Phenoxygruppen herrühren, welche den Elektronenübergang auf die Acetylgruppe bei der elektronischen Anregung erleichtern. o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal (**1**) zeigt im IR-Spektrum (KBr-Preßling) die Carbonylvalenzschwingung bei 6,08  $\mu$  und die N—H-Valenzschwingungen bei 2,90 und 3,02  $\mu$ . Die langwellige Lage dieser Banden im Vergleich mit p-Aminoacetophenon (5,96<sup>9, 10</sup> bzw. 2,86 und 2,93  $\mu$ <sup>9</sup>) deutet auf eine intramolekulare H-Brücke zwischen N—H und C=O in **1** hin.

Obwohl eine Reaktion des o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetals (**1**) mit Carbonylverbindungen unter den üblichen Bedingungen der *Fried-*

<sup>2</sup> P. Friedländer, Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 2572 (1882).

<sup>3</sup> R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 4, 45 ff (1952).

<sup>4</sup> W. Pfitzinger, J. prakt. Chem. [2] **33**, 100 (1886); **38**, 582 (1888).

<sup>5</sup> W. Borsche, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 2203 (1908).

<sup>6</sup> G. Kempton, P. Andratschke, D. Heilmann, H. Krausmann, M. Mietasch und S. Hirschberg, Chem. Ber. **97**, 17 (1964); **98**, 419 (1965).

<sup>7</sup> Th. Kappe, R. W. Schmid und E. Ziegler, Mh. Chem. **93**, 184 (1962).

<sup>8</sup> J. Tanaka und S. Nagakura, J. Chem. Phys. **24**, 311, 1274 (1956).

<sup>9</sup> A. N. Hambly und J. Bonnyman, Austral. J. Chem. **11**, 529 (1958).

<sup>10</sup> N. Fuson, M. L. Josien und E. M. Shelton, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2526 (1954).

*ländersynthese* nicht erfolgt, läßt sich die Bildung des Chinolinringsystems in vorzüglicher Ausbeute bei Verwendung von Na-Äthylat als Kondensationsmittel in wasserfreiem Medium erzielen.

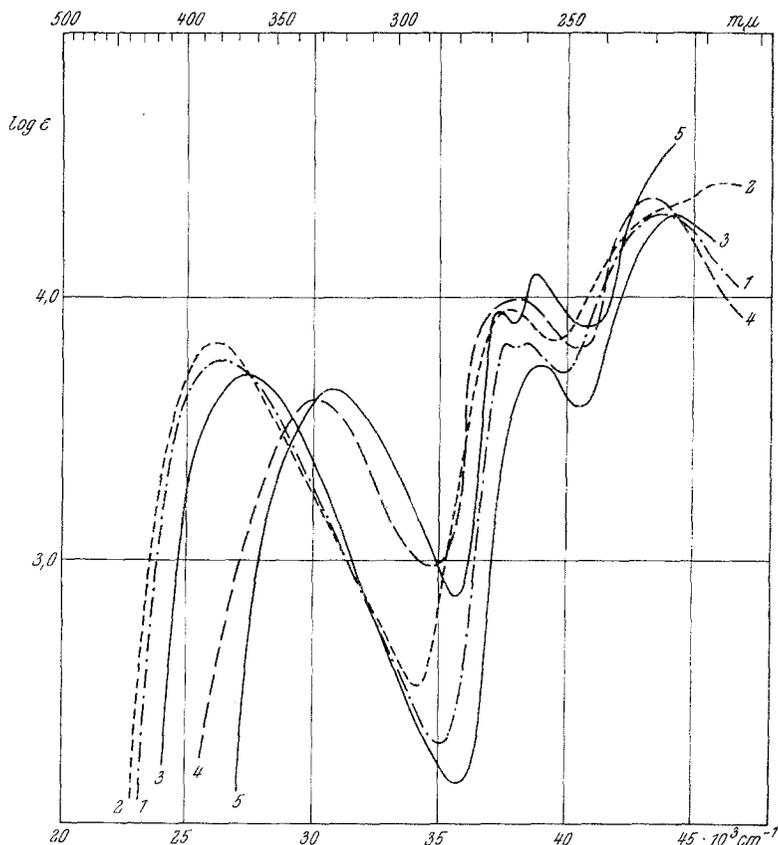
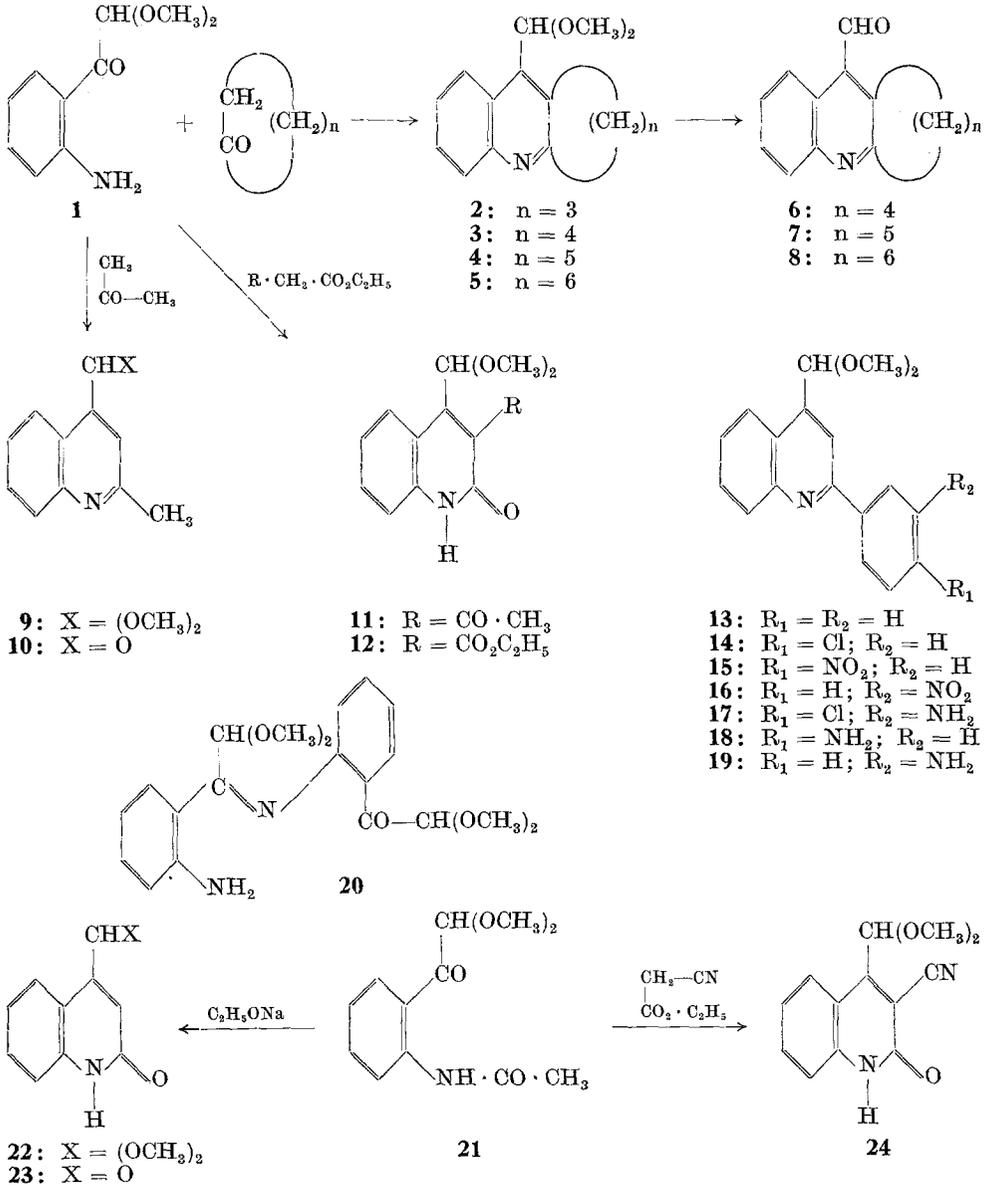


Abb. 1. Die UV-Absorptionsspektren von *o*-Aminophenylglyoxal-acetalen, *o*-Amino-acetophenon und deren *N*-Acetylderivaten in Methanol.

- - · - · 1. *o*-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal (1)
- · - · - 2. *o*-Aminophenylglyoxal-diphenylacetal
- 3. *o*-Amino-acetophenon
- - - 4. *o*-Acetaminophenylglyoxal-dimethylacetal (21)
- 5. *o*-Acetamino-acetophenon

Die Reaktion mit Cyclopentanon, Cyclohexanon, Cycloheptanon und Cyclooctanon liefert die 2,3-Polymethylen-4-dimethoxymethylchinoline 2—5. Mit Aceton als Carbonylkomponente bildet sich fast quantitativ das 2-Methylderivat 9. Durch kurzes Erwärmen dieser Acetale mit verd. HCl lassen sich die Aldehydgruppen freilegen und die entsprechenden Chinolin-4-aldehyde (6—8 und 10) in kristalliner Form gewinnen. Da 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure (Atophan®) von medizinischem Interesse ist, haben wir aus 1 mit Acetophenon und einigen sub-

stituierten Acetophenonen die 2-Phenyl-chinolinderivate **13**–**17** hergestellt. Hiervon ließen sich die Nitroverbindungen **15** und **16** mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  quantitativ zu den Aminen **18** und **19** reduzieren.



Die Kondensation mit Hilfe von Na-Äthylat versagt bei einer Reihe von Carbonylverbindungen wie Campher, Acetaldehyd, Methyläthylketon, Acetylaceton, Dimedon u. a. In diesen Fällen zeigt sich die Fähigkeit des o-Amino-

phenylglyoxal-dimethylacetals zur intermolekularen Eigenkondensation unter Bildung der *Schiffschen* Base **20**, die man auch beim alleinigen Erhitzen von **1** mit Na-Äthylat in Äthanol in quantitat. Ausb. erhalten kann. Beim Erwärmen mit verd. HCl liefert **20** Indigo.

Acetessigester, Malonester und Cyanessigester lassen sich nicht mittels Na-Äthylat mit **1** kondensieren, doch erfolgt im Falle des Acetessigesters und des Malonesters eine Kondensation zum 3-Acetyl- (**11**) bzw. 3-Äthoxycarbonyl-4-dimethoxymethyl-carbostyryl (**12**) beim Erhitzen der Komponenten auf 150—160°. Im Falle des Cyanessigesters läßt sich auch bei 180° keine Reaktion beobachten.

Ein Ausweg ergibt sich durch die Verwendung des o-Acetaminophenylglyoxal-dimethylacetals (**21**), welches mit Cyanessigester in äthanol. Na-Äthylatlösung unter Abspaltung von Wasser und Essigester 3-Cyan-4-dimethoxymethyl-carbostyryl (**24**) liefert. Die Acetylverbindung **21** selbst kann unter etwas drastischeren Bedingungen mit Na-Äthylat intramolekular zum 4-Dimethoxymethyl-carbostyryl **22** cyclisiert werden. Durch Erwärmen mit verd. HCl. erhält man aus **22** den Carbostyryl-4-aldehyd (**23**).

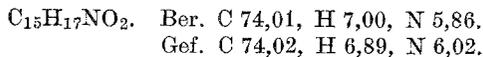
Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG, Basel, durchgeführt, für die wir danken.

### Experimenteller Teil

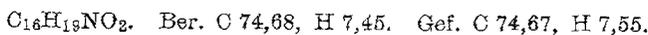
#### 1. Allgemeine Vorschrift zur Kondensation des o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetals (**1**) mit Ketonen

Zur Lösung von 0,6 g (0,026 Mol) Na in 30—40 ml absol. Äthanol fügt man 3,9 g (0,02 Mol) **1** und 0,022 Mol des entsprechenden Ketons und erwärmt 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden. Der größte Teil des Alkohols wird im Vak. entfernt und der Rückstand durch Zusatz von 100—150 ml Wasser zur Kristallisation gebracht. Die folgenden Chinolinderivate werden so erhalten:

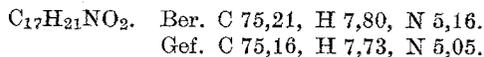
Mit Cyclopentanon: 2,3-Trimethylen-4-dimethoxymethylchinolin (**2**); Ausb. 95% d. Th., Schmp. 71—72° (Prismen aus Cyclohexan).



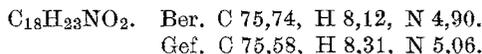
Mit Cyclohexanon: 2,3-Tetramethylen-4-dimethoxymethylchinolin (9-Dimethoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-acridin, (**3**); Ausb. 97%, Schmp. 74—75° (Prismen aus Cyclohexan).



Mit Cycloheptanon: 2,3-Pentamethylen-4-dimethoxymethylchinolin (**4**); Ausb. 95%, Schmp. 86,5° (Prismen aus Petroläther).



Mit Cyclooctanon: *2,3-Hexamethylen-4-dimethoxymethyl-chinolin* (5); Ausb. 85%, Schmp. 77° (Nadeln aus Petroläther).



Mit Aceton: *2-Methyl-4-dimethoxymethyl-chinolin* (9); Ausb. 95%, Schmp. 47° (aus Äthanol an der Luft zerfließliche Nadeln).



Mit Acetophenon: *2-Phenyl-4-dimethoxymethyl-chinolin* (13); Ausb. 91%, Schmp. 78° (Blättchen aus Äthanol—Wasser).



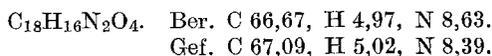
Mit p-Chloracetophenon: *2-(4-Chlorphenyl)-4-dimethoxymethyl-chinolin* (14); Ausb. 95%, Schmp. 125—126° (Nadeln aus Äthanol).



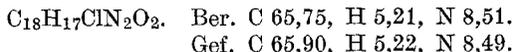
Mit p-Nitroacetophenon: *2-(4-Nitrophenyl)-4-dimethoxymethyl-chinolin* (15); Ausb. 90%, Schmp. 125—126° (Nadeln aus Äthanol).



Mit m-Nitroacetophenon: *2-(3-Nitrophenyl)-4-dimethoxymethyl-chinolin* (16); Ausb. 89%, Schmp. 136—137° (Nadeln aus Äthanol).



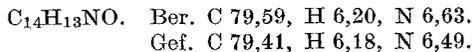
Mit m-Amino-p-chlor-acetophenon: *2-(3-Amino-4-chlorphenyl)-4-dimethoxymethyl-chinolin* (17); Ausb. 86%, Schmp. 78° (Nadeln aus Äthanol).



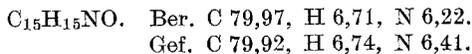
## 2. Darstellung der Chinolin-4-aldehyde aus den Acetalen 3—5 und 9

1 g des entsprechenden Dimethylacetals erhitzt man in 10 ml 2 n-HCl 1 Min. zum Sieden. Der freie Aldehyd wird durch Zugabe von konz. NaOH ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. Die Ausbeuten sind praktisch quantitativ.

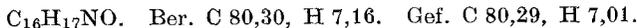
*2,3-Tetramethylen-chinolin-4-aldehyd* (1,2,3,4-Tetrahydroacridin-9-aldehyd) (6); Aus Petroläther gelbe Nadeln, Schmp. 81°.



*2,3-Pentamethylen-chinolin-4-aldehyd* (7); aus Petroläther hellgelbe Nadeln, Schmp. 104°.



*2,3-Hexamethylen-chinolin-4-aldehyd* (8); aus Aceton hellgelbe Spieße, Schmp. 98,5°.



*2-Methylchinolin-4-aldehyd* (**10**); aus Äthanol hellgelbe Nadeln, Schmp. 141°.

$C_{11}H_9NO$ . Ber. C 77,17, H 5,30. Gef. C 76,61, H 5,61.

3. *2-(4-Aminophenyl)-4-dimethoxymethyl-chinolin* (**18**)

Die Mischung aus 2 g **15**, 10 g  $Na_2S_2O_4$ , 100 ml 50proz. Äthanol und 50 ml konz.  $NH_3$  wird 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aus dem zur völligen Trockne eingeeengten Reaktionsansatz wird das Amin **18** mit absol. Äthanol extrahiert. Ausb. 1,8 g (100% d. Th.). Aus Äthanol—Wasser hellgelbe Nadeln, Schmp. 120°.

$C_{18}H_{18}N_2O_2$ . Ber. C 73,45, H 6,16, N 9,52.  
Gef. C 73,65, H 6,05, N 9,30.

4. *2-(3-Aminophenyl)-4-dimethoxymethyl-chinolin* (**19**)

2 g **16** werden, wie unter Vers. 3 beschrieben, mit  $Na_2S_2O_4$  reduziert. Ausb. 1,8 g **19** (quantitat.). Aus verd. Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 122°.

$C_{18}H_{18}N_2O_2$ . Ber. C 73,45, H 6,16, N 9,52.  
Gef. C 73,84, H 5,89, N 9,58.

5. *3-Acetyl-4-dimethoxymethyl-carbostyril* (**11**)

2 g *o*-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal (**1**) werden in 8 ml Acetessigester gelöst und 4 Stdn. unter Rückfluß auf 150° erwärmt. Beim Erkalten scheiden sich farblose Nadeln ab, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Ausb. 2,5 g (94% d. Th.) **11**, Schmp. 193°.

$C_{14}H_{15}NO_4$ . Ber. C 64,36, H 5,79, N 5,37.  
Gef. C 64,56, H 5,63, N 5,41.

6. *3-Äthoxycarbonyl-4-dimethoxymethyl-carbostyril* (**12**)

Man erhitzt 2 g **1** mit 8 ml Malonester 4 Stdn. unter Rückfluß auf 160° und kristallisiert die beim Erkalten anfallende Kristallmasse aus Benzol um. Ausb. 2,1 g (70% d. Th.) farblose Prismen, Schmp. 175°.

$C_{15}H_{17}NO_5$ . Ber. C 61,85, H 5,88. Gef. C 61,61, H 5,83.

7. *o-(o-Amino- $\alpha$ -dimethoxymethyl-benzylidenamino)-phenylglyoxal-dimethylacetal* (**20**)

Die Lösung von 1 g Na in 30 ml absol. Äthanol erhitzt man mit 2 g **1** 30 Min. unter Rückfluß. Nach Entfernen des Alkohols im Vak. kristallisiert **20** beim Anreiben mit Wasser. Farblose Nadeln aus Äthanol. Ausb. 1,36 g (75% d. Th.), Schmp. 196,5°.

$C_{20}H_{22}N_2O_5$ . Ber. C 64,50, H 6,49, N 7,53.  
Gef. C 64,25, H 6,43, N 7,62.

8. *o-Acetaminophenylglyoxal-dimethylacetal* (**21**)<sup>1</sup>

2 g **1** werden in 20 ml Xylol warm gelöst, 8 ml Pyridin zugesetzt und nach Abkühlung auf 5—10° tropfenweise mit 4 ml Acetylchlorid versetzt. Die Lösungsmittel werden im Vak. entfernt und der Rückstand mit Eiswasser angerieben. Ausb. 2 g (82% d. Th.). Aus Methanol oder Cyclohexan farblose Stäbchen, Schmp. und Mischschmp.<sup>1</sup> 69—70°.

9. *4-Dimethoxymethyl-carbostyryl (22)*

Zur Lösung von 0,6 g Na in 25 ml Äthanol fügt man die Lösung von 2 g der Acetylverb. **21** in 5 ml Äthanol und erhitzt 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden. Nach Entfernen des Alkohols im Vak. wird der Rückstand mit 20 ml Wasser aufgenommen, mit Essigsäure neutralisiert und abgesaugt. Aus Methanol 1,3 g (70% d. Th.) farblose Stäbchen, Schmp. 173°.

$C_{12}H_{13}NO_3$ . Ber. C 65,74, H 5,98, N 6,39.  
Gef. C 65,38, H 5,90, N 6,53.

10. *Carbostyryl-4-aldehyd (23)*

1,9 g des Acetals **22** werden in 10 ml 2*n*-HCl 1 Min. zum Sieden erhitzt. Der freie Aldehyd wird mit konz. NaOH ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. Ausb. quantitativ. Aus Chlorbenzol gelbe Nadeln, Schmp. 257°.

$C_{10}H_7NO_2$ . Ber. C 69,37, H 4,08. Gef. C 69,59, H 4,30.

11. *3-Cyan-4-dimethoxymethyl-carbostyryl (24)*

Zur Lösung von 0,12 g Na in 5 ml Äthanol gibt man 0,8 ml Cyanessigeste sowie 1 g *o*-Acetaminophenylglyoxal-acetal **21** und erwärmt 5 Min. auf 70°. Der Alkohol wird im Vak. entfernt, der Rückstand mit 20 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäure neutralisiert. Nach dem Anreiben mit Methanol wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0,6 g (62% d. Th.); lange Nadeln, die bei 210° sintern und bei 217—218° schmelzen.

$C_{13}H_{12}N_2O_3$ . Ber. C 63,93, H 4,95, N 11,47.  
Gef. C 63,72, H 5,08, N 11,23.