

Synthesen von Heterocyclen, 102. Mitt.:

Über das Methantricarbonsäure-diäthylesteranilid

Von

E. Ziegler, H. Junek, A. Metallidis und H. Binder

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 27. Juni 1967)

Dem nach *Ingold* und *Weaver*¹ aus Methantricarbonsäure-diäthylesteranilid (**1**) durch Thermolyse darstellbaren Produkt kommt nicht die Struktur des 6-Anilino-3-phenyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-oxazins (**3**), sondern die des 2,4-Dioxo-3,3-bis-(carboxyanilino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolins (**6**) zu.

The thermolysis of diethyl methanetricarboxylate anilide has been re-examined and found to give mainly 2,4-dioxo-3,3-bis-(carboxyanilino)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline (**6**) and not 6-anilino-3,4-dihydro-3-phenyl-2*H*-1,3-oxazin-2,4-dione (**3**) as proposed by *Ingold* and *Weaver*¹.

Nach *Ingold* und *Weaver*¹ reagiert Methan-tricarbonsäure-diäthylesteranilid (**1**) bei Temperaturen um 240 bis 250° unter teilweiser Zersetzung zum 6-Anilino-3-phenyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-oxazin (**3**) (Schmp. 293°).

Das Ausgangsmaterial (**1**) kann nach der von *Dieckmann* und Mitarb.² angegebenen Vorschrift aus Natriummalonester und Phenylisocyanat in nur mäßiger Ausbeute erhalten werden. Ändert man jedoch die Art der Aufarbeitung, so fällt **1** in etwa 80% d. Th. an (s. exper. Teil).

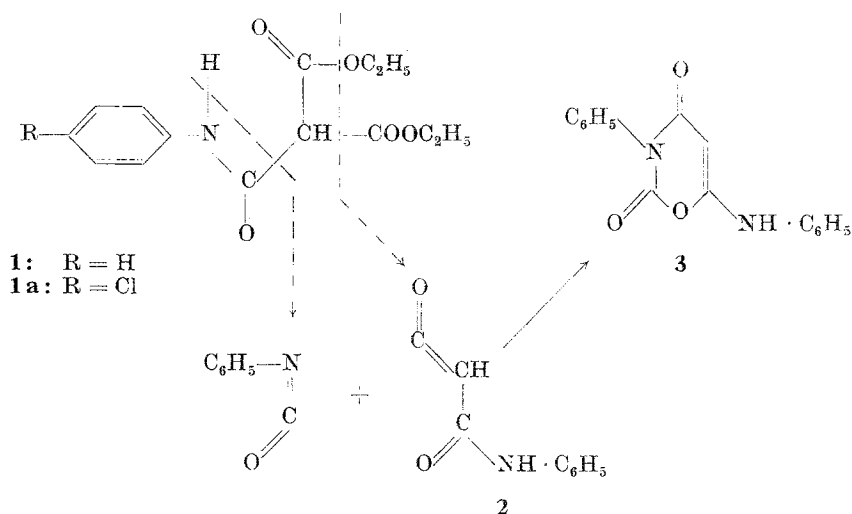
Ingold und *Weaver*¹ äußern in ihrer kurz gehaltenen Mitteilung keine Vermutungen über den Ablauf dieser eigenartigen Reaktion. Sie teilen lediglich mit, daß neben **3** eine geringe Menge an Malonester frei wird,

¹ C. K. *Ingold* und St. D. *Weaver*, J. chem. Soc. [London] **125**, 1456 (1924).

² W. *Dieckmann*, J. *Hoppe* und R. *Stein*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4627 (1904).

was unseres Erachtens eine gleichzeitige Entstehung von Phenylisocyanat bedingt. Das vermutete Oxazin 3 kann aber nur dann entstehen, wenn die Ausgangsverbindung 1 auch noch einen andersartigen Zerfall, nämlich formal in Kohlensäurediäthylester und Ketencarbonsäure-anilid 2, erleidet. Die Cycloaddition von Phenylisocyanat an 2 würde schließlich zum Oxazin 3 führen.

Formelbild 1



Diese Formulierung scheint berechtigt, da nach Ziegler und Mitarb.³ monosubstit. Malonsäurechloride u. a. mit Isocyanaten zu Derivaten des 2,4-Dioxo-1,3-oxazins reagieren. Daneben findet sich, wenn auch nur in sehr geringer Menge, eine gelbe Verbindung (10) vom Schmp. 216—218° und Spuren von Diphenylharnstoff. Führt man einen analogen Versuch im Vakuum (12 mm) durch, so lassen sich im Destillat gaschromatographisch noch Phenylisocyanat, Malonsäurediäthylester, CO₂, relativ viel Acetylmalonsäurediäthylester und etwas Äthanol nachweisen.

Da die Substanz vom Schmp. 293° gegenüber verd. Lauge vollkommen resistent ist, dagegen die aus Isocyanaten und Malonsäurechloriden erhaltenen Oxazinone³ schon durch 2*n*-NaOH rasch zu den entsprechenden Malonsäurehalbaniliden verseift werden, mußten Zweifel an der von Ingold und Weaver¹ angegebenen Struktur 3 aufkommen. Diese Zweifel waren berechtigt, da die Mol.-Gew.-Bestimmung einen Wert von 405 gab, während aus Struktur 3 sich ein soleher von 280 berechnet.

³ E. Ziegler, G. Kleineberg und H. Meindl, Mh. Chem. **94**, 544 (1963); **97**, 10 (1966).

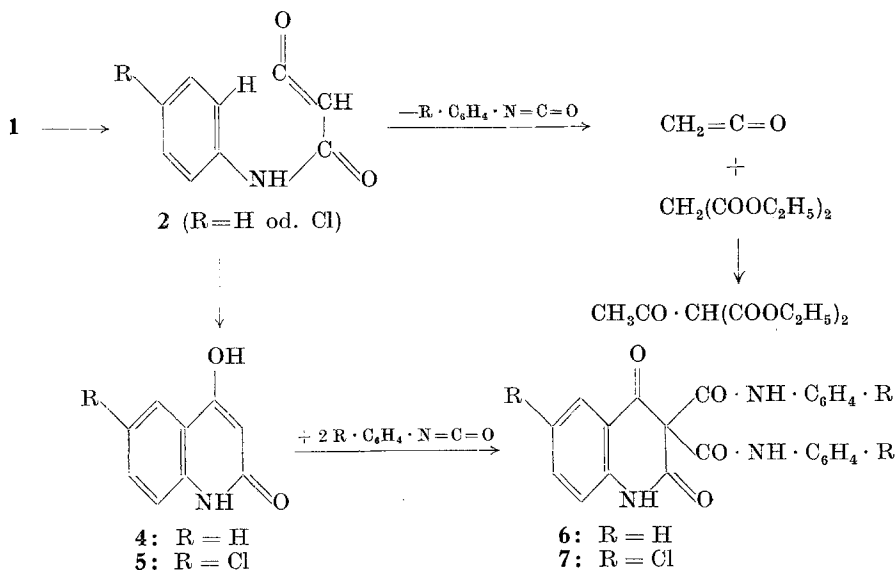
Die Konstitution der fraglichen Verbindung vom Schmp. 293° konnte relativ leicht ermittelt werden, da bei energischer Behandlung derselben mit konz. HCl (12 Std. bei 200°) 4-Hydroxycarbostyryl (4) entsteht.

Das so erhaltene 4-Hydroxy-carbostyryl (4) läßt sich in Form seines 3-Nitroderivates⁴ sowie als 2,4-Dioxo-3,3-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin⁵ einwandfrei charakterisieren.

Schließlich kann die bei 293° schmelzende Verbindung durch Erhitzen in Essigsäureanhydrid direkt in 4-Acetoxy-carbostyryl bzw. durch Behandeln mit konz. H₂SO₄ bei 170° in 4-Hydroxy-carbostyryl-3-sulfonsäure⁶ verwandelt werden.

Aus diesen Ergebnissen und aus spektroskopischen Befunden ergibt sich für das fragliche Produkt vom Schmp. 293° die Struktur eines 2,4-Dioxo-3,3-bis(carboxanilido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolins (6), welches auf folgendem Wege aus 1 entstanden sein kann:

Formelbild 2



Völlig analog gegenüber den erwähnten Reagentien verhält sich das 2,4-Dioxo-3,3-bis-(carbox-4'-chloranilido)-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (7), das aus 1 a erhältlich ist.

Danach muß bei der Thermolyse des Methantricarbonsäurediäthylester-anilids (1) über das Ketencarbonsäureanilid (2) (s. Formelbild 1) vorerst

⁴ S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **51**, 1508 (1918).

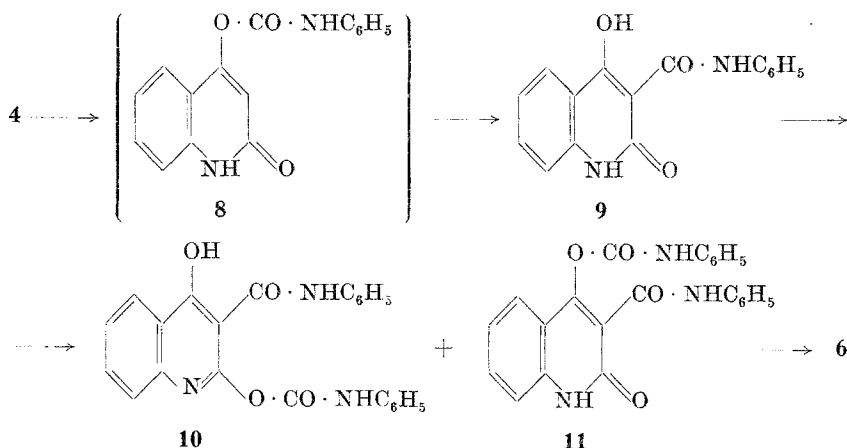
⁵ E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe, Mh. Chem. **93**, 1376 (1962).

⁶ A. v. Baeyer und F. Bloem, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 2152 (1882).

4-Hydroxy-carbostyryl gebildet worden sein. Letzteres wird mit dem ebenfalls im Reaktionsgemisch vorhandenen Phenylisocyanat zum O-Carboxanilid **8**, das sich bei den hohen Reaktionstemperaturen zum C-Derivat **9** stabilisiert, zusammentreten. Die Wiederholung dieses Vorganges führt schließlich über **11** zum Endprodukt **6**.

Es ist nämlich bekannt, daß cyclische 1,3-Diketone und Isocyanate in Abwesenheit von Alkali primär O-Carboxanilide² geben.

Formelbild 3



Das im Formelbild 3 festgelegte Reaktionsschema läßt sich experimentell überprüfen. Erhitzt man 4-Hydroxy-carbostyryl und Phenylisocyanat im Molverhältnis 1 : 2 unter Druck auf 210°, so lassen sich aus dem Ansatz neben 2,4-Dioxo-3,3-bis-(carboxanilido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (**6**) (75% d. Th.) etwas Diphenylharnstoff und in geringer Menge zwei weitere Carbostyryl-Derivate (**9** und **10**) isolieren.

Die eine dieser Verbindungen ist auf Grund ihres dünnschichtchromatographischen Verhaltens identisch mit dem bereits erwähnten Produkt vom Schmp. 216—218° und ist als 2-O-Carboxanilido-3-carboxanilido-4-hydroxychinolin (**10**) anzusehen; die andere stellt das 3-Carboxanilido-4-hydroxycarbostyryl (**9**) dar.

Die Struktur von **9** kommt im IR-Spektrum zum Ausdruck, welches bei 3200—2800 K eine assoziierte HO- und HN-Schwingung anzeigt. Die Carbonylbande liegt bei 1630—1650 K, während die C=C-Doppelbindung bei 1580 K absorbiert und bei 1540 K die HN-bending-Schwingung auftritt.

Als zusätzlicher Strukturbeis für **6** lassen sich neben der Mol.-Gew.-Bestimmung und den chemischen Befunden auch noch spektroskopische Daten heranziehen. Im IR-Spektrum von **6** finden sich folgende charakteristische Banden: NH 3200—2800 K, C=O 1660 K, Aromat 1600—1580 K und Amid II 1550 K. Das UV-Spektrum zeigt Maxima bei 310 mμ (log ε 4,49) bzw.

264 m μ (log ϵ 4,56) und weist somit eine große Ähnlichkeit mit 3,3-disubstit. Carbostrylderivaten auf wie z. B. das 2,4-Dioxo-3,3-dichlor- und 2,4-Dioxo-3,3-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin⁷.

Das gelbe Nebenprodukt **10**, das der Verbindung **6** isomer ist, zeigt im IR-Spektrum Banden von NH- bzw. HO-Gruppen sowie Absorptionen, die durch das Strukturelement $-\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}-$ hervorgerufen werden (NH bzw. HO 3200—2900 K, O—CONH 1720 K, CONH 1650 K, Aromat 1610—1590 K und Amid II 1550 K). Es ist überaus ähnlich den IR-Spektren von 4-O-Carboxanilido-carbostrylen⁷, wobei in allen Fällen Banden zwischen 1740 und 1710 K als Merkmal einer $-\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}-$ Gruppe auftreten.

Da das UV-Spektrum mit einem Maximum bei 280 m μ (log ϵ 4,51) sehr ähnlich dem des Chinolins ist, wird der Verbindung, wie schon erwähnt, die Struktur eines 2-O-Carboxanilino-3-carboxanilido-4-hydroxy-chinolins (**10**) zugeschrieben.

Die Bildung des Acetylmalonsäure-diäthylesters aus **1** findet ihre Erklärung im Zerfall des zwischenzeitlich entstehenden Ketencarbonsäure-anilids **2** in Phenylisocyanat und Keten, das dann auf den ebenfalls gebildeten Malonsäure-diäthylester acylierend einwirkt. Für diese Interpretierung spricht, daß beim Einleiten von Keten in tiefgeköhlten Malonester tatsächlich Acetylmalonester in geringer Menge anfällt.

Erhitzt man den genannten Ester längere Zeit zum Sieden, so kann gaschromatographisch die Entstehung von Malonester, Essigester, Acetessigester sowie Äthanol nachgewiesen werden. Auch in diesem Falle muß eine Rückbildung des Ketens stattgefunden haben, welches anschließend substituierend weiterreagiert.

Es mag festgehalten werden, daß Anlagerungsprodukte von Phenylisocyanat bzw. Phenylsenföf an Malonsäure-dianilid, Acetessigester, Benzoylessigester, Cyanessigester u. a. m. bei der Thermolyse ebenfalls Derivate des 4-Hydroxy-carbostryls bilden, worüber noch zu berichten sein wird.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma *J.R. Geigy AG.*, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

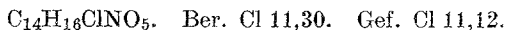
1. Methantricarbonsäure-diäthylesteranilid² (**1**)

Man gibt zu 4,6 g Na in 100 ml Äther 32 g Malonsäure-diäthylester und erhitzt 9 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden. Dann fügt man 24 g Phenylisocyanat zu und läßt 2 Stdn. reagieren. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen, mit verd. HCl angesäuert und die äther. Schicht abgetrennt. Aus dieser können 45 g (81% d. Th.) farblose Stäbchen vom Schmp. 125° erhalten werden.

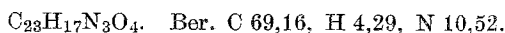
⁷ H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem. **98**, 100 (1967).

2. *Methantricarbonsäure-diäthylester-4-chloranilid (1 a)*

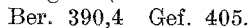
Analog aus 30 g p-Chlor-phenylisocyanat. Ausb. 39 g (62% d. Th.). Aus verd. Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. 115°.

3. *Thermische Zersetzung von 1*

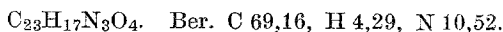
Erhitzt man 10 g **1** durch 10 Min. auf 210° bei einem Druck von 10 mm, so setzt lebhafte Reaktion ein. Die dabei auftretenden flüchtigen Bestandteile werden mit Hilfe eines absteigenden Kühlers abgetrennt. Der Rückstand läßt sich mit Äther anreiben und dann aus Dioxan kristallisieren. Ausb. 4,8 g farblose Nadeln vom Schmp. 293°. Es liegt das *2,4-Dioxo-3,3-bis-(carboxanilido)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (6)* vor.



Molgew. (osmometrisch in DMF).



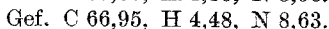
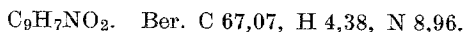
Aus der äther. Lösung erhält man 0,2 g an *2-O-Carboxanilido-3-carboxanilido-4-hydroxychinolin (10)* von Schmp. 216—218°. Gelbliche Schuppen aus Butanol.

*Untersuchung der flüchtigen Reaktionsprodukte*

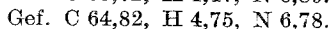
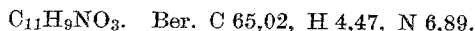
Zur Gewinnung der beim Erhitzen von **1** entstehenden flüchtigen Reaktionsprodukte wird an die Vakuumvorlage der Destillationsapparatur noch eine geeignete Kühlfalle angeschlossen. Auf diese Weise können aus 10 g **1** 3 g *Acetylmalonsäurediäthylester*, 0,5 g *Malonsäurediäthylester* und etwa 0,1 g *Äthanol* und geringe Mengen an *Phenylisocyanat* erhalten werden. Außerdem findet sich an den kühleren Teilen der Apparatur *Diphenylharnstoff* als Sublimat. Die flüchtigen Reaktionsprodukte können gaschromatographisch identifiziert werden.

4. *4-Hydroxy-carbostyryl (4)*

3 g **6** werden im Bombenrohr mit 10 ml konz. HCl 12 Std. auf 200° erhitzt. Den abgetrennten Niederschlag löst man in 2*n*-NaOH, filtriert und fällt mit HCl wieder aus. Farblose Nadeln, Schmp. 347—350°; Ausb. 1,3 g (92% d. Th.).

5. *4-Acetoxy-carbostyryl*

Man erhitzt 1 g **6** und 10 ml Ac_2O unter Zusatz von 2 Tropfen Pyridin 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden. Hierauf wird die Lösung im Vak. eingedunstet und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Ausb. 0,2 g. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 205—207°. Ein Mischschmp. mit einem authentischen Präparat zeigt keine Depression.



6. 4-Hydroxycarbostryl-3-sulfonsäure⁸

1 g **6** und 10 ml konz. H_2SO_4 hält man für 30 Min. auf 170° und gießt nach dem Erkalten in Wasser. Der abgetrennte Niederschlag (0,25 g) wird durch Umfällen aus NaOH-HCl gereinigt. Schmp. (u. Zers.) ab 280° .

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_5\text{S}$. Ber. S 11,57. Gef. S 11,72.

7. 2,4-Dioxo-3,3-bis-(carbox-4'-chloranilido)-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**7**)

Aus 10 g **1a** erhält man unter denselben Reaktionsbedingungen, wie unter 1. angegeben, 5,2 g an **7**. Aus *DMF* gelbliche Plättchen, Schmp. 355° .

$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$. Ber. C 55,03, H 2,89, Cl 21,15, N 8,02.
Gef. C 55,38, H 3,03, Cl 20,79, N 8,19.

8. 4-Hydroxy-6-chlor-carbostryl⁸ (**5**)

Die Hydrolyse von **7** wird, wie unter 4. angegeben, durchgeführt. Ausb. 94% d. Th. Farblose Kristalle, Schmp. 360° .

$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}_2$. Ber. Cl 18,12. Gef. Cl 18,05.

9. Über die Reaktionsprodukte aus 4-Hydroxycarbostryl und Phenylisocyanat

a) 2,4-Dioxo-3,3-bis-(carboxanilido)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**6**)

2 g 4-Hydroxycarbostryl und 4,8 ml Phenylisocyanat werden in einem Bombenrohr zuerst 4 Stdn. auf 170° und hierauf noch weitere 12 Stdn. auf 210° erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man den Inhalt des Rohres in Äther auf und saugt ab. Ausb. 3,7 g (75% d. Th.). Farblose Nadeln aus Dioxan oder Butanol vom Schmp. 293° .

b) 3-Carboxanilido-4-hydroxycarbostryl (**9**)

Die äther. Mutterlauge von a) wird abgedunstet und der Rückstand durch Anreiben mit Benzol vorgereinigt. Die Hauptmenge des gebildeten Diphenylharnstoffes kann durch Extraktion mit CHCl_3 , worin dieser unlöslich ist, abgetrennt werden. Den nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand unterwirft man der präparativen Dünnschichtchromatographie (Benzol : Methanol, 9 : 1).

Die unter der UV-Lampe hell fluoreszierende dritte Fraktion gewinnt man durch Eluierung mittels Äthanol und reinigt die gelblichen Kristalle (etwa 5 mg) durch Anreiben mit Petroläther. Schmp. $240-243^\circ$ (u. Zers.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. C 68,56, H 4,32, N 9,98.
Gef. C 68,53, H 4,69, N 9,89.

⁸ E. Ziegler, R. Wolf und Th. Kappe, Mh. Chem. **96**, 418 (1965).