Monatshefte für Chemie 100, 951—958 (1969)

Synthesen von Heterocyclen, 131. Mitt.:
Über die Reaktionen einiger Mesoxalylheterocyclen und ihrer Aminale

Von

Th. Kappe, E. Ziegler, E. Reichel-Lender und **P. Fritz**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. März 1969)

Die Reaktion der Chinisatin-aminale **1, 2** und **10** mit Phenol in Eisessig/H_2SO_4 gibt die Carbinole **5, 6** und **12,** die mit Zn/HCl zu den entsprechenden 4-Hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-carbostyrilen **7, 8** und **13** reduziert werden. Die Kondensation des Chinisatin-hydrats (**3**) mit Malonester zu **15** läßt sich mit Morpholin katalysieren; die Reaktion von **3** mit 2-Picolin zu **17** erfolgt beim Erhitzen der Komponenten.

Syntheses of Heterocycles, CXXXI: Reactions of Some Mesoxalyl Heterocycles and Their Aminals

The reaction of the quinisatin-aminals **1, 2,** and **10** with phenol in acetic acid in the presence of H_2SO_4 gives the carbinols **5, 6** and **12.,** These compounds are reduced with Zn/HCl to yield 4-hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-2-quinolones (**7, 8,** and **13**). The condensation of quinisatin-hydrate **3** with ethyl malonate to **15** is catalyzed with morpholine. The reaction of **3** with 2-picoline gives **17.**

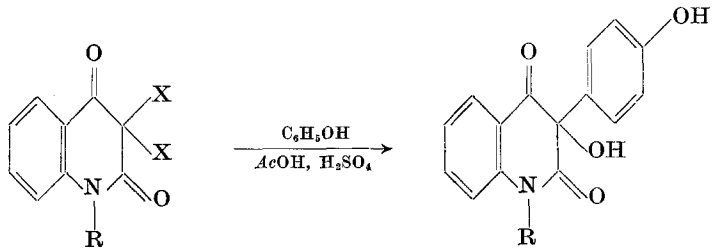
Die Chloratome im 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, welches in praktisch quantitativer Ausbeute durch Chlorierung des 4-Hydroxy-carbostyrils zugänglich ist, lassen sich mit sek. Aminen wie Morpholin oder Piperidin unter Bildung heterocyclischer Aminale (z. B. **1**) austauschen[1]. Wohl die wichtigste Reaktion dieser Verbindungsklasse ist die leicht erfolgende saure Hydrolyse zu den entsprechenden vic. Tricarbonylverbindungen (bzw. deren Hydraten)[2]. Die Kondensation der Aminale sowie der Carbonylverbindungen mit o-Phenylendiamin ist be-

[1] *Th. Kappe, E. Lender* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **99**, 990 (1968).
[2] *Th. Kappe, E. Lender* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **99**, 2157 (1968).

reits untersucht worden[3]. Im folgenden soll die Kondensation dieser Verbindungen mit Phenol bzw. Malonester und Picolin beschrieben werden.

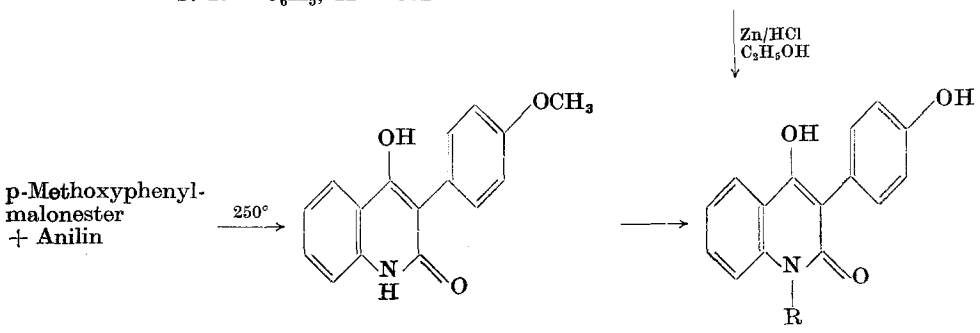
Die Reaktion des Aminals **1** mit Phenol in Eisessig in Gegenwart von H_2SO_4 liefert bei gewöhnlicher Temperatur **5** in 75proz. Ausbeute. Zur gleichen Verbindung führt die Umsetzung des Chinisatin-hydrates (**3**) mit Phenol. Die N-substit. Derivate **6** und **12** werden aus den entsprechenden Aminalen **2** und **10** sogar in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Versuche, eine Kondensation mit 2 Mol Phenol durch Anwendung eines Phenolüberschusses, Erhöhung der Reaktionstemperatur oder durch erneute Reaktion[4] des Carbinols **5** mit Phenol zu erreichen, blieben erfolglos.

Die Kondensation von Carbonylgruppen mit 2 Mol Phenol unter Ausbildung des Dihydroxy-diarylmethan-Systems geht auf *A. v. Baeyer*[5] zurück. Aldehyde und Ketone (auch heterocyclische) sowie eine Carbonylgruppe in Verbindungen vom Typ des Phthalsäure- oder Homophthalsäure-anhydrids reagieren in analoger Weise. Man nimmt an, daß diese Umsetzung über



1: R = H, X = NC_4H_8O
2: R = C_6H_5, X = NC_4H_8O
3: R = H, X = OH
4: R = C_6H_5, X = OH

5: R = H
6: R = C_6H_5



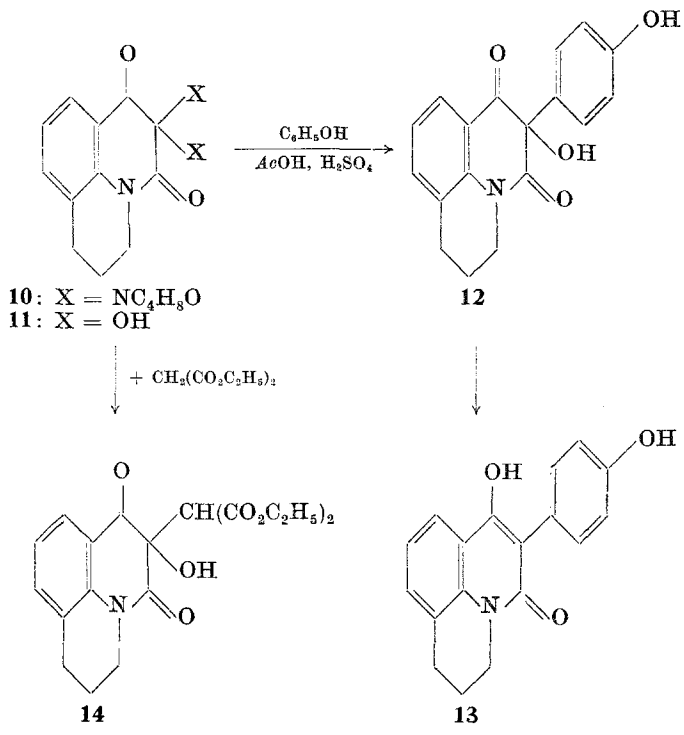
9

7: R = H
8: R = C_6H_5

[3] *Th. Kappe, E. Reichel-Lender* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **100**, 458 (1969).

[4] *Th. Kappe* und *M. D. Armstrong*, J. Org. Chem. **29**, 826 (1964).

[5] *H. Krauch* und *W. Kunz*, Reaktionen der Organ. Chemie, Heidelberg 1966, S. 40.



p-Hydroxy-benzylalkohole als Zwischenstufe verläuft[6]. Die im sauren Medium bekanntermaßen leicht erfolgende Bildung von Benzylkationen führt jedoch dazu, daß die Reaktion nicht auf dieser Stufe stehenbleibt, sondern ein weiteres Phenolmolekül substituiert wird[4]. Nur in gewissen Fällen von sterischer Hinderung bleibt die Kondensation auf der Carbinolstufe stehen, jedoch nur dann, wenn die Möglichkeit zur Bildung ungesättigter Systeme durch Wasserabspaltung besteht[6].

Die Bildung der Carbinole **5**, **6** und **12** ist demnach bemerkenswert. Ein ähnliches Verhalten ist allerdings auch bei der Kondensation des Alloxans mit Phenol beobachtet worden[7, 8]. Das erhaltene Produkt ist zwar von *Biltz*[8] als Phenylhalbketal des Alloxans formuliert worden, an der Struktur dieser Verbindung als 5-Hydroxy-5-(p-hydroxyphenyl)-barbitursäure besteht aber auf Grund eines Abbaus[9] zur p-Hydroxyphenyltartronsäure kein Zweifel. Da Chinisatin und Alloxan als Mesoxalylheterocyclen aufzufassen sind, ist diese Analogie im chemischen Verhalten nicht überraschend. Sterische Gründe können in diesen Fällen für das Stehenbleiben der „*Baeyer*-Reaktion" auf der Carbinolstufe kaum angeführt werden. Die Ursache dürfte ein Nachbargruppeneffekt der beiden Carbonylgruppen sein, welche die protonenkataly-

[6] *M. E. McGreal, V. Niederl* und *J. B. Niederl*, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 345, 348, 1785 (1939), und dort zit. Literatur.

[7] *Boehringer & Söhne*, D.R.P. 107 720; Chem. Zbl. **1900 I**, 1113.

[8] *H. Biltz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 3669 (1913).

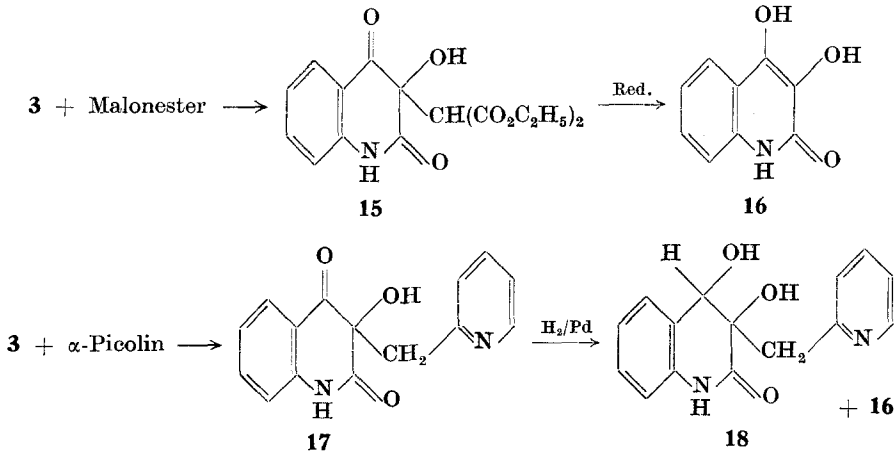
[9] *Boehringer & Söhne*, D.R.P. 115 817; Chem. Zbl. **1901 I**, 72.

sierte Wasserabspaltung (z. B. aus **5**) und Ausbildung eines Carboniumions wirkungsvoll unterdrückt. Eine benachbarte Amidcarbonylgruppe kann diesen Effekt noch nicht herbeiführen, wie die Kondensationsfähigkeit[10] des Isatins zum „Diphenolisatin"[11] beweist.

Das IR-Spektrum von **5** zeigt in Übereinstimmung mit den bisher bekannten Spektren[12] von 3,3-disubstit. 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen zwei Carbonylabsorptionen bei 1710 und 1670/cm. Mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von etwas Pyridin gibt sowohl **5** als auch die N-substit. Verbindung **12** jeweils ein Diacetylderivat.

Eine wesentliche Stütze zur Sicherung der Konstitution dieser Kondensationsprodukte bildet die Reduktion mit Zn-Staub und HCl in Äthanol. Sie führt erwartungsgemäß zum 4-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-carbostyril **7** bzw. den Derivaten **8** und **13**. Die Struktur von **7** ist durch eine unabhängige Synthese, ausgehend von Anilin und p-Methoxyphenylmalonsäure-diäthylester, bewiesen worden. Das durch Thermolyse der genannten Verbindungen zugängliche 4-Hydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)-carbostyril (**9**) wird mit HBr in Eisessig glatt unter Bildung von **7** entmethyliert. Damit ist auch die Kondensationsstelle in **5** am C-Atom in 3-Stellung eindeutig festgelegt.

Die Addition von Malonester an Chinisatin (**3**) und „1,8-Trimethylenchinisatin" (**11**) erfolgt in Gegenwart von Morpholin als Katalysator. Die



[10] *A. v. Baeyer* und *M. J. Lazarus*, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2637 (1885).

[11] Das Diacetylderivat des Diphenolisatins hat unter dem Namen „Isacen"® in der Medizin weitverbreitete Anwendung als Purgativum gefunden. Ein analoges Produkt ist von uns durch Kondensation des 1,7-Trimethylenisatins mit 2 Mol Phenol und anschließende Acetylierung für pharmakologische Untersuchungen hergestellt worden. Die Darstellung wird im Exper. Teil beschrieben.

[12] *Th. Kappe, H. Sterk* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **99**, 1954 (1968).

so erhaltenen Verbindungen **15** und **14** liefern bei der Reduktion sowohl mit Zn/HCl als auch in neutralem Medium mit Na-dithionit[2] nicht die erwarteten 3-Bis(äthoxycarbonyl)-methyl-4-hydroxy-carbostyrile, sondern — wahrscheinlich über ein Retroaldolgleichgewicht — die Reduktionsprodukte der Chinisatine (z. B. das Redukton **16**).

Beim Erhitzen von Chinisatin-hydrat (**3**) mit 2-Picolin erhält man 3-Hydroxy-2,4-dioxo-3-(2′-picolyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**17**). Die nichtkatalytische Reduktion dieser Verbindung mit Na-dithionit gelingt nicht; bei der Hydrierung an Pd in Äthanol entsteht jedoch neben **16** in geringer Menge (25% d. Th.) eine weitere Substanz, die aber auch nicht das erwartete 4-Hydroxy-3-(2′-picolyl)-carbostyril ist, sondern auf Grund der IR- und NMR-Spektren das Glycol **18**.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der J. R. Geigy AG, Basel.

Experimenteller Teil*

1. *3-Hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin* (**5**)

Ein Gemisch von 2 g 3,3-Dimorpholino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**1**), 12 ml Eisessig, 0,5 ml H_2O, 1 g Phenol und 2 ml konz. H_2SO_4 wird etwa 30 Min. stehengelassen. Dabei hellt sich die zunächst dunkelrote Farbe der Lösung allmählich auf. Nach Zugabe von 40 ml H_2O läßt man 20 Stdn. stehen, wobei **5** kristallin anfällt. Aus Wasser hellbeige Rhomben. Schmp. 208 bis 210° (u. Zers.); Ausb. 1,1 g (75% d. Th.).

IR: 3400—3200/cm (OH, NH); 1710/cm (C=O an C-4); 1670/cm (Amidcarbonyl); 1610, 1590/cm (Aromat).

$C_{15}H_{11}NO_4$. Ber. C 66,91, H 4,12, N 5,22.
Gef. C 66,64, H 4,26, N 5,47.

3-Acetoxy-3-p-acetoxyphenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

0,6 g **5** werden mit 5 ml Ac_2O und 2 Tropfen Pyridin 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Ac_2O wird aus verd. Alkohol umkristallisiert. Farblose Rhomben, Schmp. 218—220°.

$C_{19}H_{15}NO_6$. Ber. C 64,59, H 4,28, N 3,96.
Gef. C 64,63, H 4,37, N 3,92.

2. *3-Hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-2,4-dioxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin* (**6**)

Analog Versuch 1 aus 2 g **2**. Ausb. 1,7 g (100% d. Th.). Aus verd. Aceton farbl. Prismen, Schmp. 232—234° u. Zers.

$C_{21}H_{15}NO_4$. Ber. C 73,03, H 4,38, N 4,06.
Gef. C 73,07, H 4,43, N 4,10.

* Die IR-Spektren sind in KBr aufgenommen. Bei den NMR-Spektren sind δ-Werte in ppm angegeben.

3. *4-Hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-carbostyril* (**7**)

a) *Durch Reduktion von* **5**

0,5 g **5** löst man in 15 ml Äthanol, 2 ml H_2O und 2 ml konz. HCl und reduziert mit Zn-Staub in der Siedehitze. Es wird noch heiß filtriert, zur Trockne eingeengt und durch Anreiben mit Wasser zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0,47 g (100% d. Th.). Aus Äthanol farbl. Prismen, Schmp. 302—304° u. Zers.

b) *Durch Ätherspaltung aus* **9**

1 g **9** wird mit 10 ml Eisessig und 10 ml 48proz. HBr 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man gießt in Eiswasser und kristallisiert den Niederschlag zweimal aus Äthanol um. Farbl. Prismen, Schmp. und Mischschmp. 302—304°. Ausb. 0,8 (80% d. Th.).

Ident. IR-Spektren: 3480/cm scharf (phenol. OH); 3200—2800/cm breit (NH, OH assoz.); 1640—1630/cm (C=O); 1610, 1600/cm (C=C, Aromat).

$C_{15}H_{11}NO_3$. Ber. C 71,13, H 4,38, N 5,53.
Gef. C 71,17, H 4,22, N 5,63.

4-Acetoxy-3-p-acetoxyphenyl-carbostyril

Auf die übliche Weise durch Erhitzen von **7** mit Ac_2O in Gegenwart von Na-Acetat in quantit. Ausb. Aus Äthanol farbl. lange Nadeln, Schmp. 245 bis 246°.

$C_{19}H_{15}NO_5$. Ber. C 67,65, H 4,48, N 4,15.
Gef. C 67,73, H 4,43, N 4,26.

4. *4-Hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-1-phenyl-carbostyril* (**8**)

Analog Versuch 3a werden 0,4 g **6** reduziert. Ausb. 0,35 g (100% d. Th.). Aus verd. Methanol farblose Prismen, Schmp. 285—287° u. Zers.

$C_{21}H_{15}NO_3$. Ber. C 76,58, H 4,59, N 4,25.
Gef. C 76,37, H 4,77, N 4,28.

5. *4-Hydroxy-3-p-methoxyphenyl-carbostyril* (**9**)

0,93 g (0,01 Mol) Anilin und 2,7 g (0,01 Mol) p-Methoxyphenylmalonsäurediäthylester[13] werden 90 Min. auf 200° und weitere 60 Min. auf 250° erhitzt. Man nimmt mit 50 ml 2*n*-NaOH auf, schüttelt zweimal mit je 30 ml $CHCl_3$ aus und fällt **9** durch Ansäuern der alkal. Schicht aus. Farblose Prismen aus Äthanol, Schmp. 305—309° (Zers.). Ausb. 2,0 g (75% d. Th.).

IR: 3200—2800/cm breit (OH, NH assoz.); 1640/cm (C=O); 1595/cm (C=C, Aromat).

$C_{16}H_{13}NO_3$. Ber. C 71,89, H 4,91, N 5,24.
Gef. C 71,56, H 4,84, N 4,98.

6. *2-Hydroxy-2-p-hydroxyphenyl-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H, 5H-benzo-[ij]chinolizin* (**12**)

Analog Versuch 1 aus 1 g **10** und 0,5 g Phenol in 6 ml Eisessig und 1 ml konz. H_2SO_4. Nach dem Aufhellen der Lösung setzt man 40 ml H_2O zu,

[13] Dieser Ester ist in den Laboratorien der J. R. Geigy AG., Basel, hergestellt worden.

worauf fast farblose Kristalle ausfallen. Ausb. 0,9 g (100% d. Th.). Aus Eisessig Prismen, Schmp. 239—240° (Zers.).

$C_{18}H_{15}NO_4$. Ber. C 69,89, H 4,89, N 4,52.
Gef. C 69,64, H 4,92, N 4,45.

2-Acetoxy-2-p-acetoxyphenyl-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H, 5H-benzo-[ij]chinolizin

Aus **12** mit Essigsäureanhydrid und Pyridin. Aus Äthanol farbl. Prismen, Schmp. 187—188°.

$C_{22}H_{19}NO_6$. Ber. C 67,10, H 4,86, N 3,56.
Gef. C 67,07, H 4,79, N 3,96.

7. *1-Hydroxy-2-p-hydroxyphenyl-6,7-dihydro-3H, 5H-benzo[ij]chinolizin-3-on* (**13**)

Analog Versuch 3a aus 0,5 g **12**. Ausb. 0,47 g (100% d. Th.). Aus Äthanol farbl. Prismen, Schmp. 257—259° (Zers.).

$C_{18}H_{15}NO_3$. Ber. C 73,72, H 5,15, N 4,77.
Gef. C 73,74, H 5,20, N 4,71.

1-Acetoxy-2-p-acetoxyphenyl-6,7-dihydro-3H, 5H-benzo[ij]chinolizin-3-on

Aus **13** mit Ac_2O in Gegenwart von Na-acetat. Farbl. Prismen aus Äthanol Schmp. 199—200°.

$C_{22}H_{19}NO_5$. Ber. C 70,01, H 5,07, N 3,71.
Gef. C 69,96, H 4,87, N 3,99.

8. *2-Bis(äthoxycarbonyl)methyl-2-hydroxy-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H, 5H-benzo[ij]chinolizin* (**14**)

Versetzt man 0,55 g (0,0025 Mol) „1,8-Trimethylenchinisatinhydrat" (**11**) in 5 ml Äthanol mit 0,4 g (0,0025 Mol) Malonsäurediäthylester und einem Tropfen Morpholin, so erhält man durch Erwärmen und nachfolgendes Abkühlen **14** in kristalliner Form. Aus wenig Aceton hellgelbe Prismen, Schmp. 115—117° (rot). Ausb. 0,35 g (45% d. Th.).

$C_{19}H_{21}NO_7$. Ber. C 60,80, H 5,64, N 3,73.
Gef. C 61,02, H 5,62, N 4,05.

9. *3-Bis(äthoxycarbonyl)methyl-3-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin* (**15**)

Eine Lösung von 1 g (0,005 Mol) Chinisatin-hydrat (**3**) in 6 ml Äthanol wird erwärmt und mit 0,8 g (0,005 Mol) Malonester sowie 1 Tropfen Morpholin als Katalysator zur Umsetzung gebracht. Nach dem Abkühlen erhält man hellgelbe Prismen, die aus Aceton umkristallisiert werden, Schmp. 171—173° (unter Rotfärbung). Ausb. 1,5 g (88% d. Th.).

IR: 3350—2950/cm (NH, OH assoz.); 1730/cm (Estercarbonyl); 1710/cm (C=O an C-4); 1670/cm (Amidcarbonyl); 1615, 1590/cm (Aromat).

$C_{16}H_{17}NO_7$. Ber. C 57,31, H 5,11, N 4,18.
Gef. C 57,47, H 5,14, N 4,33.

Die Reduktion von **15** mit Zn/HCl oder Na-Dithionit in Äthanol liefert quantitativ *3,4-Dihydroxy-carbostyril* (**16**).

10. *3-Hydroxy-2,4-dioxo-3-(2-picolyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin* (**17**)

1,9 g Chinisatin-hydrat (**3**) erhitzt man in 5 ml α-Picolin 2 Stdn. unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird mit Petroläther digeriert und der verbleibende Rückstand mit 10 ml kaltem Methanol angerieben. Aus Äthanol oder Aceton farbl. Prismen, Schmp. 200—202° (Zers.). Ausb. 1,8 g (65% d. Th.).

IR: 3380/cm scharf (OH); 3200—2800/cm (NH); 1710/cm (C=O an C-4); 1670/cm (Amidcarbonyl); 1620, 1590/cm (Aromat).

NMR in DMSO: 3,6 (CH_2); 6,5 (OH); 7,0—8,2 (8 aromat. Protonen); 10,7 (NH).

$C_{15}H_{12}N_2O_3$. Ber. C 67,15, H 4,51, N 10,45.
Gef. C 67,27, H 4,55, N 10,27.

11. *3,4-Dihydroxy-3-(2-picolyl)-3,4-dihydro-carbostyril* (**18**)

Die Lösung von 1,7 g **17** wird in 50 ml Äthanol in Gegenwart von 0,4 g 5proz. Pd/Aktivkohle bei 50° und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge H_2 (in etwa 7 Stdn.) filtriert man vom Katalysator und engt das Filtrat, welches stark nach α-Picolin riecht, auf etwa 20 ml ein, worauf **18** in Form derber Prismen ausfällt. Die Umkristallisation erfolgt aus Xylol, dem wenig Äthanol zugesetzt ist. Ausb. 0,4 g (25% d. Th.); Schmp. 209—211°.

IR: 3460/cm (OH); 3200—2900/cm (NH, OH assoz.); 1685/cm (C=O); 1595/cm (Aromat).

NMR in DMSO: 3,2 (CH_2); 4,5 (H an C-4); 5,9 breit (2 OH); 7,0—8,0 (7 aromat. H); 8,4 (1 H α zum N im Pyridinring).

$C_{15}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 66,65, H 5,22, N 10,37.
Gef. C 66,57, H 5,04, N 10,01.

Die Mutterlauge von **18** enthält noch *3,4-Dihydroxy-carbostyril* (**16**). Durch Umkristallisation aus Wasser lassen sich 0,5 g (45% d. Th.) rein gewinnen.

12. *3,3-Bis(4-hydroxyphenyl)-1,7-trimethylen-oxindol*

1 g 1,7-Trimethylen-isatin[14] und 1,5 g Phenol werden in 7 ml Eisessig gelöst. Man tropft 1,7 ml konz. H_2SO_4 hinzu, erwärmt auf 40—50°, bis die anfänglich dunkelrote Lösung hellgelb geworden ist (etwa 15 Min.) und fügt nach dem Erkalten 60 ml Wasser hinzu. Nach mehrstdg. Stehen scheiden sich 1,85 g (97% d. Th.) ab. Die Reinigung kann durch Umfällen aus NaOH/HCl oder Äthanol/H_2O erfolgen. Prismen aus Nitrobenzol, Schmp. 260—263° u. Zers.

$C_{23}H_{19}NO_3$. Ber. N 3,92. Gef. N 3,94.

3,3-Bis(4-acetoxyphenyl)-1,7-trimethylen-oxindol

1,4 g des „Diphenolisatins" werden mit 4 ml Ac_2O erhitzt. Die Ausgangssubstanz geht hierbei nach kurzer Zeit in Lösung. Nach etwa 5 Min. beginnt das gebildete Diacetat auszufallen. Zur Vervollständigung der Reaktion erhitzt man noch 20 Min. und fügt nach dem Erkalten 15 ml 80proz. Äthanol hinzu. Ausb. 1,5 g (87% d. Th.). Aus Eisessig oder 1-Butanol Prismen bzw. Stäbchen, die unscharf bei 213—217° schmelzen.

$C_{27}H_{23}NO_5$. Ber. C 73,45, H 5,25, N 3,17.
Gef. C 73,55, H 5,44, N 3,09.

[14] *E. Ziegler* und *Th. Kappe*, Mh. Chem. **94**, 698 (1964).