

Walter Ried und Peter Weidemann¹⁾

3-Äthoxycarbonyl-cinchoninsäureamide aus Isatinen und 3-Amino-acrylsäure-äthylestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität, D-6 Frankfurt am Main

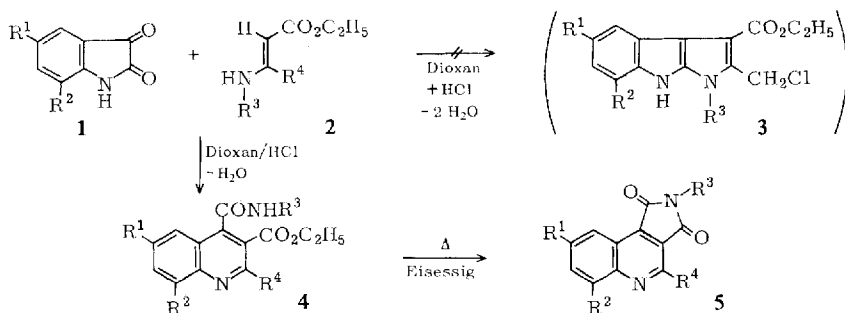
(Eingegangen am 18. Juni 1971)

Substituierte Isatine reagieren mit 3-Amino-acrylsäure-äthylestern unter Ringerweiterung zu 3-Äthoxycarbonyl-cinchoninsäureamiden.

3-(Ethoxycarbonyl)cinchoninamides from Isatins and Ethyl 3-Aminoacrylates

Substituted isatins react with ethyl 3-aminoacrylates affording the 3-(ethoxycarbonyl)cinchoninamides by ring enlargement.

Kürzlich berichteten wir über eine neue Indolsynthese aus tetrahalogenierten *o*-Benzochinonen und β -Amino-crotonsäureestern²⁾. Beim Versuch, diese Synthese



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
1a	Cl	Cl	2a	H	CH ₃	4,5a	Cl	Cl	H	CH ₃
b	Br	Br	b	CH ₃	CH ₃	b	Br	Br	H	CH ₃
c	Br	H	c	H	C ₆ H ₅	c	Cl	Cl	H	C ₆ H ₅
d	NO ₂	H				d	Br	Br	H	C ₆ H ₅
						e	Br	H	H	C ₆ H ₅
						f	NO ₂	H	H	C ₆ H ₅
						g ^{*)}	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃
						h ^{*)}	Br	Br	CH ₃	CH ₃
						i	Br	H	CH ₃	CH ₃
						k	NO ₂	H	CH ₃	CH ₃

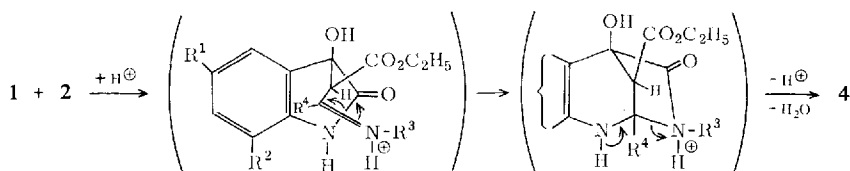
^{*)} Nur als Imide **5** isoliert.

¹⁾ Teil der Dissertation P. Weidemann, Univ. Frankfurt am Main 1971.

²⁾ W. Ried und P. Weidemann, Chem. Ber. 102, 2684 (1969).

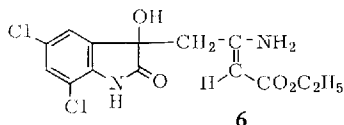
auf andere 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen zu übertragen, erhielten wir durch Umsetzung der substituierten Isatine **1a–d** mit den β -Amino-crotonsäureestern **2a, b** in Gegenwart HCl-gesättigten absol. Dioxans nicht die erwarteten Pyrroloindole **3**, sondern 3-Äthoxycarbonyl-cinchoninsäureamide **4**.

Demnach reagieren die β -Amino-crotonsäureester **2a, b** mit Isatinen unter sauren Bedingungen wie die von *Ried* und *Kohlhaas*³⁾ in neutralem Medium umgesetzten Imidsäureester, Amidine und Ketimine. Ebenso verhält sich 3-Amino-3-phenyl-acrylsäure-äthylester (**2c**). Der von *Kohlhaas*⁴⁾ für diese interessante Erweiterung des Isatinrings vorgeschlagene Mechanismus trifft auch in unseren Fällen zu und wird somit bestätigt:



Überraschend ist, daß die Bildung der Cinchoninsäureamide **4** in stark saurem Medium erfolgt. Da nach *Witkop*⁵⁾ β -Amino-crotonsäure-äthylester durch Lösungen von HCl-Gas in absol. aprotischen Lösungsmitteln augenblicklich in sein Imoniumsalz übergeführt wird, muß angenommen werden, daß für den „Einschub“ des Imin-Stickstoffs zwischen Stickstoff- und Carbonylkohlenstoffatom der Lactamgruppierung die Basizität des Imin-Stickstoffs keine Rolle spielt. Dieser für die Ringerweiterung zum Chinolinabkömmling entscheidende Schritt muß vielmehr durch Wechselwirkung der π -Elektronen der C=N-Doppelbindung mit den π -Elektronen der Carbonylgruppe eingeleitet werden.

Dioxindol-Zwischenstufen, wie sie im Falle der Ketimine und Imidsäureester unter neutralen Bedingungen erhalten wurden^{3,4)}, konnten in dem hier benutzten sauren Medium nicht isoliert werden. In siedendem Äthanol ließ sich zwar aus **1a** und **2a** ein 1:1-Addukt herstellen; dieses wandelte sich aber weder thermisch noch durch Behandeln mit Säuren in **4a** um. Aufgrund des IR-Spektrums schrieben wir ihm die Struktur **6** zu; diese kann aber nicht Zwischenstufe auf dem Weg zu **4a** sein.



Die Strukturaufklärung der Cinchoninsäureamide **4** gelang mit Hilfe der Spektren (IR, NMR, Massenspektren) auf folgende Weise:

1) Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt bzw. in hochsiedenden Lösungsmitteln oder am besten in Eisessig (präparative Methode) bilden sich aus den Cinchoninsäureamiden **4** die Chinolindicarbonsäure-imide **5**, die eindeutig durch die charakteristischen Carbonylbanden bei 1720 und 1780/cm identifiziert werden.

³⁾ *W. Ried* und *F. Kohlhaas*, Liebigs Ann. Chem. **701**, 139 (1967).

⁴⁾ Dissertation *F. Kohlhaas*, Univ. Frankfurt am Main 1967.

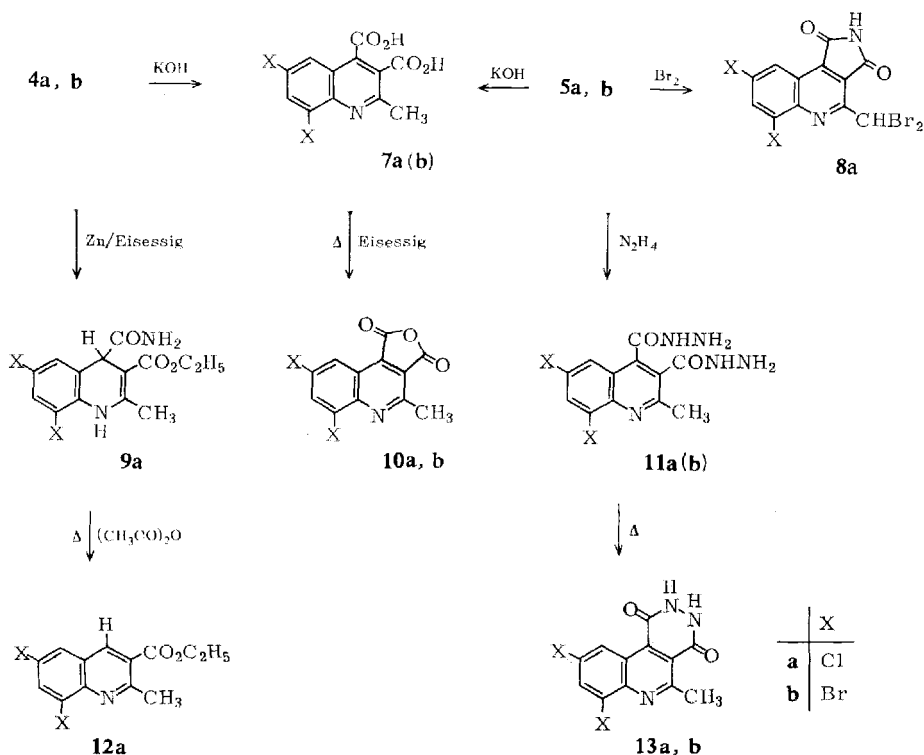
⁵⁾ *B. Witkop*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2873 (1956).

2) Durch alkalische Verseifung sowohl von **4a** als auch **5a** wird 6.8-Dichlor-2-methyl-chinolin-dicarbonsäure-(3.4) (**7a**) erhalten, die durch Erhitzen in Eisessig in ihr Anhydrid **10a** übergeführt wird. Ebenso wird das Anhydrid **10b** der 6.8-Dibrom-2-methyl-chinolin-dicarbonsäure-(3.4) hergestellt. Die IR-Spektren der Anhydride zeigen die im Vergleich zu den Imiden erwartete Verschiebung der Carbonylbanden nach höheren Frequenzen (1780 bzw. 1860/cm).

3) Die Imide **5a, b** werden durch Hydrazinhydrat über die entsprechenden Chinolin-dicarbonsäure-dihydrazide **11a(b)** in die cyclischen Monohydrazide **13a, b** übergeführt.

4) 6.8-Dichlor-2-methyl-chinolin-dicarbonsäure-(3.4) (**7a**) wurde auf unabhängigem Wege nach *Pfizinger*⁶⁾ aus 5.7-Dichlor-isatin und Acetessigester hergestellt und nach *Lawson*⁷⁾ in das Imid **5a** übergeführt.

Zink/Eisessig reduziert **4a** zum entsprechenden 1.4-Dihydro-chinolin **9a**, das beim Erhitzen in Eisessig keinen Alkohol abspaltet. Bei längerem Erhitzen in Acetanhydrid bildet sich aus **9a** unter Formamid-Abspaltung 6.8-Dichlor-2-methyl-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (**12a**). Durch Bromierung des Imids **5a** wird das entsprechende 2-Dibrommethyl-Derivat **8a** erhalten.



6) *W. Pfizinger*, J. prakt. Chem. **56**(11), 316 (1897).

7) *W. Lawson, W. H. Perkin jr. und R. Robinson*, J. chem. Soc. [London] **125**, 626 (1924).

Tab. 1. Vergleich der NMR-Spektren einiger dargestellter Verbindungen

Verbindung (Lösungsmittel)	Gruppierung	δ -Wert	Kopplungskonstante J (Hz)	relat. Int.
4a (CD ₃) ₂ SO	CO ₂ C ₂ H ₅	1.32 t	≈ 7	3
		4.32 q	≈ 7	2
	2-CH ₃	2.72 s		3
	aromat. Protonen	7.85 d	≈ 3	1
		8.14 d	≈ 3	1
	CONH ₂	8.10 breit		1
		8.26 breit		1
5a (CD ₃) ₂ SO	2-CH ₃	2.32 s		3
	aromat. Protonen	8.05 d	≈ 3	1
		8.27 d	≈ 3	1
	CO—NH—CO	11.70 breit		1
6 (CD ₃) ₂ SO	CO ₂ C ₂ H ₅	1.06 t	≈ 7	3
		3.84 q	≈ 7	2
	3-CH ₂	2.36 d	≈ 13	1
		2.65 d	≈ 13	1
	olefin. Proton (austauschbar)	4.10 s		1
		7.15 q		2
	NH (Lactam)	10.72 s		1
	OH, NH ₂ (austauschbar)	5.5—8.0 flaches Max.		
8a (CD ₃) ₂ CO	2-CHBr ₂	7.68 s		1
		8.07 d	≈ 3	1
	aromat. Protonen	8.61 d	≈ 3	1
9a CDCl ₃ /(CD ₃) ₂ SO	CO ₂ C ₂ H ₅	1.20 t	≈ 7	3
		4.04 q	≈ 7	2
	2-CH ₃	2.37 s		3
	4-H	4.53 s		1
	1-H (austauschbar)	7.54 s		1
		6.50 breit		1
	CONH ₂ (austauschbar)	7.00 breit		1
	aromat. Protonen	7.08 d	≈ 3	1
		7.24 d	≈ 3	1
10b CF ₃ CO ₂ H	2-CH ₃	3.03 s		3
	aromat. Protonen	8.29 d	≈ 3	1
		8.76 d	≈ 3	1

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie*, den *Farbwerken Hoechst AG* sowie den *Farbenfabriken Bayer AG* für die Förderung der Arbeit. P. Weidemann dankt der *Hermann-Schlosser-Stiftung* für ein Promotionsstipendium.

Beschreibung der Versuche

IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Gitterspektrographen, Modell 337 (KBr-Preßlinge; 1,5 mg Substanz pro 300 mg KBr), *¹H-NMR-Spektren* mit dem Varian A 60 und dem Varian HA 100 (chemische Verschiebungen in ppm, $\delta = 0$ für TMS als inneren Standard) aufgenommen. Zur Aufnahme der *Massenspektren* diente das Massenspektrometer SM 1 B der Firma Varian Associates. — Die Schmelzpunkte wurden im Cu-Block bestimmt und sind unkorrigiert.

Allgemeine Methode zur Darstellung der 3-Äthoxycarbonyl-cinchoninsäureamide 4a–k: Die Lösungen von 20 mMol der *Isatine 1* in möglichst wenig absol. Dioxan werden mit HCl-Gas gesättigt. Bei 40–50° setzt man die *Enamine 2* in doppelter Menge (40 mMol) zu und läßt 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Die *Cinchoninsäureamide 4* fallen entweder direkt aus der Reaktionslösung als farblose Kristallmasse aus oder nach Einengen am Rotavapor. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht mit wenig Äthanol und trennt durch Extraktion mit warmem Dioxan von den Ammoniumsalzen ab, die durch Hydrolyse eines Teils der *Enamine* gebildet werden. Die Abdampfrückstände der Extrakte werden durch Umkristallisieren aus Äthanol oder Äthanol/Dioxan gereinigt.

Die farblosen, stabilen Cinchoninsäureamide schmelzen bei höheren Temp. (150–240°) unter Alkohol-Abspaltung. In Tab. 2 sind die jeweiligen Umwandlungstemp. angegeben.

4g, h spalten so leicht Alkohol ab, daß sie nur im Gemisch mit größeren Mengen der entsprechenden Imide **5g, h** erhalten werden. Ihre Reinigung gelingt weder durch Umkristallisieren noch durch Säulenchromatographie, da die Alkoholabspaltung auch durch aktive Oberflächen (Kieselgel, Al₂O₃) beschleunigt bzw. katalysiert wird. Auf eine Charakterisierung von **4g, h** mußte somit verzichtet werden. Die Gemische wurden durch Kochen in Eisessig in die reinen Imide **5g, h** übergeführt.

Darstellung der Chinolin-dicarbonssäure-(3.4)-imide 5: 1 g des 3-Äthoxycarbonyl-cinchoninsäureamids **4** wird in 30 ccm *Eisessig 1*—3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die *Imide 5* scheiden sich, oft schon in der Wärme, nach Abkühlung auf Raumtemp. in gelben bis orangefarbenen Nadeln in hohen Ausbeuten und zumeist analysenrein ab. Sie lassen sich aus Eisessig, viel Essigester oder Dioxan/Wasser umkristallisieren; **5k** wird erst nach Abziehen des Eisessigs erhalten und aus Benzol/n-Hexan umkristallisiert (vgl. Tab. 3).

Verseifung von 4a oder 5a zu 6.8-Dichlor-2-methyl-chinolin-dicarbonssäure-(3.4) (7a): 5 g **4a** oder **5a** werden in 100 ccm 10proz. *Kalilauge* 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wird die *Dicarbonssäure* durch tropfenweise Zugabe halbkonz. *Salzsäure* in farblosen, filzigen Nadelchen abgeschieden. Zur Reinigung löst man mehrmals in heißem, schwach alkalischem Wasser und fällt die *Dicarbonssäure* durch *Salzsäure* wieder aus. Ausb. 80%, Schmp. 188° (Zers.).

IR (KBr): OH 2300—3100, Chelat; C=O 1680—1740/cm.

C₁₂H₇Cl₂NO₄ (300.1) Ber. C 48.03 H 2.35 Cl 23.63 N 4.67

Gef. C 48.18 H 2.41 Cl 23.55 N 4.50

6.8-Dichlor-2-methyl-chinolin-dicarbonssäure-(3.4)-anhydrid (10a): 3.00 g **7a** werden in 50 ccm *Eisessig* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen kristallisiert das *Anhydrid* in orangefarbenen Nadeln aus. Ausb. 65%, Schmp. 176—178°.

IR (KBr): C=O 1785 breit, 1860/cm scharf.

C₁₂H₅Cl₂NO₃ (282.1) Ber. C 51.09 H 1.78 Cl 25.14 N 4.97

Gef. C 50.92 H 1.88 Cl 24.99 N 5.08

Mol.-Gew. 283 (¹³⁵Cl + ¹³⁷Cl) (Massenspektrum)

Tab. 2. Dargestellte 3-Äthoxycarbonyl-cinchoninsäureamide 4

Verbindung	% Ausb.	Kristallform (umkrist. aus)	IR-Banden (cm ⁻¹) C=O Ester Amid	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analys C H Hal	N	Alkohol- Abspalt. Temp. (% Ausb.)
4a 6,8-Dichlor-2-methyl- chinolin-dicarbononsäure- (3,4)-3-äthylester-4-amid	70	farblose Nadeln (Äthanol)	1730 1670	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ (327.2)	Ber. 51.39 3.69 21.67 Gef. 51.71 3.81 22.28	8.56 8.14	> 220° (70)
4b 6,8-Dibrom-2-methyl- chinolin-dicarbononsäure- (3,4)-3-äthylester-4-amid	65	farblose Nadeln (Äthanol)	1730 1670	C ₁₄ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O ₃ (416.2)	Ber. 40.81 2.95 39.20 Gef. 40.96 2.87 37.19	6.15 6.32	> 235° (65)
4c 6,8-Dichlor-2-phenyl- chinolin-dicarbononsäure- (3,4)-3-äthylester-4-amid	50	farblose Prismen (Äthanol)	1715 1685	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃ (389.2)	Ber. 58.63 3.62 18.21 Gef. 58.55 3.62 18.16	7.20 7.26	193° (50)
4d 6,8-Dibrom-2-phenyl- chinolin-dicarbononsäure- (3,4)-3-äthylester-4-amid	60	farblose Prismen (Äthanol)	1715 1680	C ₁₉ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O ₃ (478.2)	Ber. 47.73 2.95 33.42 Gef. 47.61 2.88 33.59	5.86 5.68	208° (60)
4e 6-Brom-2-phenyl- chinolin-dicarbononsäure- (3,4)-3-äthylester-4-amid	25	farbloses Kristallpulver (Dioxan/Äthanol)	1725 1640	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₂ O ₃ (399.3)	Ber. 57.16 3.79 20.01 Gef. 56.87 4.02 20.60	7.02 7.03	228° (25)
4f 6-Nitro-2-phenyl- chinolin-dicarbononsäure- (3,4)-3-äthylester-4-amid	55	farblose Nadeln (Dioxan/Äthanol)	1730 1670	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₅ (365.3)	Ber. 62.46 4.14 Gef. 62.81 4.25	11.50 11.20	> 240° (55)
4i 6-Brom-2-methyl- chinolin-dicarbononsäure- (3,4)-3-äthylester- 4-methylamid	25	farbloses Kristallpulver (Äthanol)	1730 1645	C ₁₅ H ₁₄ BrN ₂ O ₃ (350.2)	Ber. 51.45 4.03 22.82 Gef. 50.56 4.08 22.27	8.00 7.86	> 150° (25)
4k 6-Nitro-2-methyl- chinolin-dicarbononsäure- (3,4)-3-äthylester- 4-methylamid	30	farblose Nadeln (Äthanol)	1730 1650	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₅ (317.3)	Ber. 56.78 4.77 Gef. 56.55 4.76	13.24 13.15	> 155° (30)

Tab. 3. Dargestellte Chinolin-dicarbonbonsäure-(3,4)-imide 5

Verbindung	% Ausb.	Schmp.	Kristallform (umkrist. aus)	IR-Banden (cm ⁻¹) C=O NH	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	Hal	N
5a 6,8-Dichlor-2-methyl- chinolin-dicarbonbonsäure- (3,4)-imid	90	306° (Zers.)	gelbe Nadelchen (Eisessig)	1720 1780 3255 breit scharf breit	C ₁₇ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ (281.1)	Ber. 51.27 Gef. 51.17	2.15 2.13	25.22 25.08	9.96 9.47
5b 6,8-Dibrom-2-methyl- chinolin-dicarbonbonsäure- (3,4)-imid	90	327° (Zers.)	gelbe Nadelchen (Eisessig)	1710 1780 3280 breit scharf breit	C ₁₂ H ₈ Br ₂ N ₂ O ₂ (370.0)	Ber. 38.95 Gef. 39.09	1.63 1.72	43.19 43.02	7.57 7.47
5c 6,8-Dichlor-2-phenyl- chinolin-dicarbonbonsäure- (3,4)-imid	85	338° (Zers.)	gelbe Nadelchen (Eisessig)	1735 1785 3260 breit scharf breit	C ₁₇ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ (343.2)	Ber. 59.50 Gef. 57.99	2.35 2.56	20.66 21.47	8.16 8.29
5d 6,8-Dibrom-2-phenyl- chinolin-dicarbonbonsäure- (3,4)-imid	85	319° (Zers.)	gelbe Nadelchen (Eisessig)	1730 1780 3270 breit scharf breit	C ₁₇ H ₈ Br ₂ N ₂ O ₂ (432.1)	Ber. 47.26 Gef. 47.15	1.87 2.48	36.99 36.41	6.48 6.43
5e 6-Brom-2-phenyl-chinolin- dicarbonbonsäure-(3,4)-imid	90	275° (Zers.)	gelbes Kristallpulver (Eisessig)	1725 1775 3250 breit scharf breit	C ₁₇ H ₉ BrN ₂ O ₂ (353.2)	Ber. 57.81 Gef. 57.60	2.57 2.60	22.62 22.83	7.94 7.74
5f 6-Nitro-2-phenyl-chinolin- dicarbonbonsäure-(3,4)-imid	90	293° (Zers.)	gelbes Kristallpulver (Eisessig)	1710 1780 3330 breit scharf breit	C ₁₇ H ₉ N ₃ O ₄ (319.3)	Ber. 63.95 Gef. 63.79	2.84 2.72	13.16 12.94	—
5g 6,8-Dichlor-2-methyl- chinolin-dicarbonbonsäure- (3,4)-methylimid	75	227°	gelbe Nadelchen (Eisessig)	1720 1770 — breit scharf	C ₁₃ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ (295.1)	Ber. 52.88 Gef. 52.68	2.73 2.76	24.03 24.29	9.50 9.26
5h 6,8-Dibrom-2-methyl- chinolin-dicarbonbonsäure- (3,4)-methylimid	75	214°	gelbe Nadelchen (Eisessig)	1715 1765 — breit scharf	C ₁₃ H ₈ Br ₂ N ₂ O ₂ (384.0)	Ber. 40.66 Gef. 40.88	2.10 2.30	41.61 41.79	7.29 7.16
5i 6-Brom-2-methyl- chinolin-dicarbonbonsäure- (3,4)-methylimid	70	235°	gelbliche Nadelchen (Eisessig)	1710 1770 — breit scharf	C ₁₃ H ₉ BrN ₂ O ₂ (305.1)	Ber. 51.17 Gef. 51.32	2.98 3.26	26.19 26.15	9.15 9.05
5k 6-Nitro-2-methyl- chinolin-dicarbonbonsäure- (3,4)-methylimid Phthalimid (Vergleichssubstanz)	40	212°	orangerote Nadelchen (Benzol/n-Hexan)	1710 1780 — breit scharf	C ₁₃ H ₈ N ₃ O ₄ (271.2)	Ber. 57.56 Gef. 57.39	3.34 3.35	— —	15.49 15.32

6.8-Dibrom-2-methyl-chinolin-dicarbon säure-(3.4)-anhydrid (10b): Darstellung analog **10a**. Auf eine Charakterisierung der entsprechenden Dicarbon säure wurde verzichtet. Ausb. 55% orangefarbene Nadeln, Schmp. 212°.

IR (KBr): C=O 1780 breit, 1860/cm scharf.

$C_{12}H_5Br_2NO_3$ (371.0) Ber. C 38.85 H 1.36 Br 43.08 N 3.77
Gef. C 38.82 H 1.50 Br 42.97 N 3.76

6.8-Dichlor-2-methyl-chinolin-dicarbon säure-(3.4)-dihydrazid (11a): 10 mMol **5a** werden mit 5 ccm Hydrazinhydrat 1 Stde. auf 100° erhitzt (Wasserbad). Nach ca. 20 Min. kristallisiert die Mischung durch. Man teigt den gelben Kristallkuchen mit Äthanol an, saugt ab, wäscht mehrmals mit Äthanol und trocknet in der Pistole. Ausb. 80% gelbes Kristallpulver, Zers.-P. 360°.

IR (KBr): C=O 1670; NH 3345 scharf, 2800–3300/cm Chelat.

$C_{12}H_{11}Cl_2N_5O_2$ (328.2) Ber. C 43.92 H 3.38 Cl 21.64 N 21.34
Gef. C 43.75 H 3.53 Cl 21.53 N 20.63

7.9-Dichlor-1.4-dioxo-5-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyridazino[4.5-c]chinolin (13a): 1 g **11a**, in 30 ccm Butanol-(1) suspendiert, wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die gelben Nadelchen werden abgesaugt und durch Auskochen in Aceton gereinigt. Ausb. quantitativ, Zers.-P. 360°.

IR (KBr): C=O 1655; NH 2800–3300/cm, Chelat.

$C_{12}H_7Cl_2N_3O_2$ (296.3) Ber. C 48.67 H 2.38 Cl 23.94 N 14.19
Gef. C 49.01 H 2.52 Cl 23.87 N 13.92
Mol.-Gew. 295 (2³⁵Cl) (Massenspektrum)

7.9-Dibrom-1.4-dioxo-5-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyridazino[4.5-c]chinolin (13b): Darstellung wie **13a**; das entsprechende Chinolin-dicarbon säure-dihydrazid wurde nicht isoliert. Ausb. 78% gelbe mikroskopisch feine Nadelchen, Zers.-P. 340°.

IR (KBr): C=O 1660; NH 2800–3300/cm, Chelat.

$C_{12}H_7Br_2N_3O_2$ (421.2) Ber. C 37.43 H 1.83 Br 41.51 N 10.91
Gef. C 37.39 H 2.32 Br 40.05 N 12.31

6.8-Dichlor-2-methyl-1.4-dihydro-chinolin-dicarbon säure-(3.4)-3-äthylester-4-amid (9a): 5 g **4a** werden mit 2.3 g Zinkstaub in 100 ccm Eisessig 1 Stde. gekocht. Gegen Ende der Reaktion gibt man etwas A-Kohle zu und filtriert noch heiß in 200 g Eis/Wasser-Mischung (rühren). Der farblose Niederschlag liefert aus Äthanol oder Dioxan 72% farblose Nadeln; Schmp. 249–251° (Äthanol).

IR (KBr): C=O 1630 (Amid), 1680 (Ester); NH 3200, 3305, 3410, 3435/cm (Dublett).

$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_3$ (329.2) Ber. C 51.08 H 4.29 Cl 21.54 N 8.51
Gef. C 50.94 H 4.28 Cl 21.42 N 8.28
Mol.-Gew. 328 (2³⁵Cl) (Massenspektrum)

6.8-Dichlor-2-methyl-chinolin-carbon säure-(3)-äthylester (12a): 2 g **9a** werden in 30 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und über Nacht stehengelassen. Die filtrierte Lösung wird in 150 ccm Wasser gegossen und der schwach orangefarbene Niederschlag nach Trocknung in der Pistole mehrmals aus Petroläther (80–110°) (A-Kohle) umkristallisiert. Ausb. 45% farblose Nadeln, Schmp. 113°.

IR (KBr): C=O 1710/cm scharf, keine NH-Bande.

$C_{13}H_{11}Cl_2NO_2$ (284.1) Ber. C 54.95 H 3.90 Cl 24.95 N 4.93
Gef. C 55.00 H 3.95 Cl 24.86 N 5.03
Mol.-Gew. 283 (2³⁵Cl) (Massenspektrum)

6,8-Dichlor-1,3-dioxo-4-dibrommethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]chinolin (**8a**): Zur siedenden Lösung von 500 mg **5a** in 50 ccm Eisessig wird eine Lösung von *Brom* in Eisessig getropft, bis eine leichte Braunfärbung erhalten bleibt. Es wird noch $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht und am Rotavapor abgedampft. Der gelbe Rückstand liefert aus Benzol 45% gelbe Prismen, Schmp. 235–238°.

IR (KBr): C=O 1720 breit, 1780 scharf; NH 3340/cm.

$C_{12}H_4Br_2Cl_2N_2O_2$ (438.9) Ber. C 32.84 H 0.92 Hal 32.31 N 6.38
Gef. C 33.41 H 1.46 Hal 31.94 N 6.15

3-Amino-4-[5,7-dichlor-3-hydroxy-2-oxo-indolinyll-(3)]-crotonsäure-äthylester (**6**): 0.4 Mol **2a** und 0.2 Mol **1a** werden in 30 ccm Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Stehenlassen über Nacht scheiden sich aus der dunklen Lösung schwach gelbe Kristalle ab. Aus Äthanol farblose Prismen. Ausb. 80%, Schmp. 170° (Zers.).

IR (KBr): OH 3465; NH₂ 3200, 3345; C=O 1710 (Ester), 1650/cm (Lactam).

$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_4$ (345.2) Ber. C 48.71 H 4.09 Cl 20.54 N 8.12
Gef. C 48.66 H 4.17 Cl 20.56 N 7.92

Darstellung von 7a nach l. c.⁶⁾: 5.5 g 5,7-Dichlor-isatin, in 100 ccm 2*n* NaOH suspendiert, werden $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Die anfänglich auftretende intensive Violettfärbung schlägt mit der Zeit nach Gelb um, und es entsteht ein dicker gelber Kristallbrei, wahrscheinlich das Natriumsalz der Dichlorisatinsäure. Man läßt abkühlen, saugt ab und kristallisiert aus wenig heißem Wasser um. 1.35 g des Natriumsalzes werden in 3.3 g (5facher Überschuß) Acetessigester 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Kristallbrei mehrmals mit Äther gewaschen, in Wasser gelöst und die wäbr. Lösung durch Ausschütteln mit Äther von Verunreinigungen befreit. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt die Dicarbonsäure in filzigen farblosen Nadelchen aus. Ausb. 600 mg (40%), identisch mit obigem **7a**.

Darstellung von 5a aus 7a nach l. c.⁷⁾: 500 mg des nach l. c.⁶⁾ erhaltenen **7a** werden mit 500 mg Harnstoff geschmolzen und im Tiegel erhitzt bis zum Aufhören der Gasentwicklung. Der spröde Rückstand liefert aus heißem Eisessig gelbe Nadeln, identisch mit obigem **5a**.

[230/71]