

## Eine neue Synthese des 4-Hydroxy-carbostyrils\*

Von

**E. Ziegler** und **H. Junek**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingelangt am 18. Mai 1956)

Beim Erhitzen von Malonsäure-dianilid mit  $\text{AlCl}_3$  auf etwa  $300^\circ$  entsteht in 79%iger Ausbeute 4-Anilino-carbostyril, das mittels Salzsäure unter Druck zum 4-Hydroxy-carbostyril (= 2,4-Dihydroxy-chinolin) hydrolysiert werden kann.

4-Hydroxy-carbostyril, welches eine wertvolle Kupplungskomponente darstellt, ist bisher aus Anthranilsäurederivaten synthetisiert worden. So bildet sich diese Verbindung in guter Ausbeute durch Erhitzen von N-Acetyl-anthranilsäuresalzen<sup>1</sup> mit wasserfreien Alkalien auf  $150^\circ$ . Weniger glatt verläuft die Synthese aus N-Acetyl-anthranilsäure-äthylester<sup>2</sup> mit metall. Na in siedendem Toluol. 4-Hydroxy-carbostyril entsteht aber auch neben anderen Produkten beim Erhitzen von Chinolin<sup>3</sup> mit KOH auf  $300$  bis  $320^\circ$ .

Nach *P. Baumgarten* und *W. Kärger*<sup>4</sup> hingegen können in 3-Stellung substituierte 4-Hydroxy-carbostyrile durch Thermolyse substituierter Malonsäure-dianilide aufgebaut werden. Dieses elegante Verfahren ist aber für die Synthese des 4-Hydroxy-carbostyrils nicht geeignet, obgleich aus Malonsäure-bis- $\alpha$ -naphthylamid in guter Ausbeute 2,4-Dihydroxy- $\alpha$ -naphthochinolin entsteht.

In Anlehnung an die von *E. Ziegler* und *H. Junek*<sup>5</sup> entdeckte Synthese des 4-Hydroxy-cumarins, die in einer Umsetzung des Malonsäure-

\* Schweiz. Patentanmeldung vom 1. März 1956.

<sup>1</sup> Badische Anilin- u. Soda-Fabrik, D. R. P. 117 167; Chem. Zbl. 1901 I, 236.

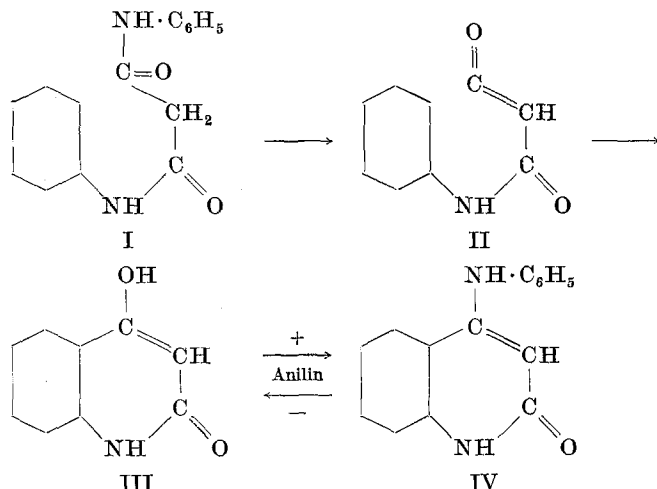
<sup>2</sup> Höchster Farbwerke, D. R. P. 102 894; Chem. Zbl. 1899 II, 462.

<sup>3</sup> *A. E. Tschitschibabin*, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1882 (1923).

<sup>4</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 832 (1927).

<sup>5</sup> Mh. Chem. 86, 29 (1955).

diphenylesters mit  $\text{AlCl}_3$  bei  $180^\circ$  besteht, wurde das Malonsäure-dianilid I einem analogen Prozeß unterworfen. Ein Ringschluß erfolgt aber in diesem Falle allerdings erst bei Temperaturen um  $300^\circ$  unter Bildung des 4-Anilino-carbostyrils IV (79%). Unter ähnlichen Bedingungen entstehen aus Malonsäure-bis-(3-chloranilid) und Malonsäure-bis-(2,5-dichloranilid) die entsprechenden 4-Anilino-carbostyryl-Derivate.



*St. v. Niementowski*<sup>6</sup> isolierte bei der Umsetzung von Anthranilsäure mit Benzoylessigester zum 2-Phenyl-4-hydroxy-chinolin-3-carbonsäure-äthylester ein Nebenprodukt (12%) vom Schmp.  $318^\circ$ , welches er später mittels Salzsäure unter Druck zum 4-Hydroxy-carbostyryl hydrolysieren und als 4-Anilino-carbostyryl IV identifizieren konnte. Nach diesem Hydrolyseverfahren gelingt es in sehr guter Ausbeute aus den Anilino-derivaten die entsprechenden 4-Hydroxy-carbostyryle zu erhalten.

Auf Grund verschiedener Beobachtungen<sup>5</sup> muß angenommen werden, daß bei diesem  $\text{AlCl}_3$ -Verfahren aus Malonsäure-dianilid I vorerst das Ketensäureanilid II und aus diesem durch Cyclisierung das 4-Hydroxy-carbostyryl III gebildet wird. Das beim Primärvorgang freiwerdende Anilin kondensiert sich dann mit III zum 4-Anilino-carbostyryl IV, welcher Vorgang sich, wie nachgewiesen werden konnte, unter dem Einfluß von  $\text{AlCl}_3$  vollzieht. Schwieriger gelingt eine solche Umsetzung mit Anilin in Gegenwart von Anilin-chlorhydrat<sup>7</sup>.

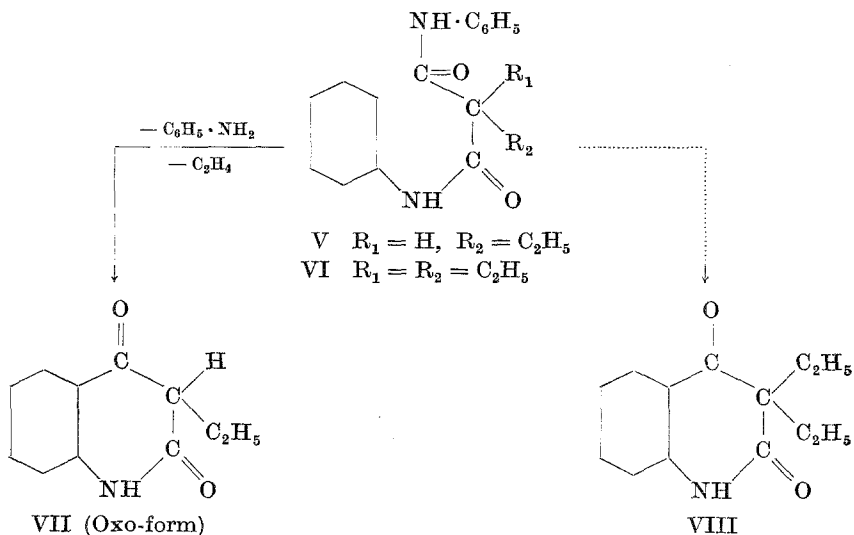
Für den letzteren Vorgang (III  $\rightarrow$  IV) spricht auch eine Beobachtung von *P. Baumgarten* und *W. Kärger*<sup>4</sup>, die zeigt, daß aus Phenylmalonsäure-dianilid im Vakuum ( $300$  bis  $350^\circ$ ; in diesem Falle wird das freiwerdende

<sup>6</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2049 (1905); **40**, 4287 (1907).

<sup>7</sup> *F. H. S. Curd, C. G. Raison u. F. L. Rose*, J. Chem. Soc. London **1947**, 899.

Anilin quantitativ entfernt) nur 3-Phenyl-4-hydroxy-carbostyrl, bei Normaldruck (300°) daneben immer etwas 3-Phenyl-4-anilino-carbostyrl — angeblich durch intramolekulare  $H_2O$ -Abspaltung aus dem Phenylmalonsäure-dianilid — entsteht.

Gegen die eventuelle primäre Bildung eines Ketensäure-anilides II könnten Aussagen, die von denselben Autoren<sup>4</sup> stammen, ins Treffen geführt werden. Danach sollte aus Äthylmalonsäure-dianilid V bei 350° das 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyrl VII und aus Diäthylmalonsäure-dianilid VI das 3,3-Diäthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin VIII gebildet werden.



In diesem letzteren Falle (VI  $\rightarrow$  VIII) wäre aber die Möglichkeit einer zwischenzeitlichen Bildung eines Ketensäureanilides aus konstitutionellen Gründen nicht gegeben. Eine Nacharbeitung dieser Versuche<sup>4</sup> ergab aber, daß sowohl aus V als auch aus VI lediglich das 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyrl VII entsteht. Die Identität der aus V und VI durch Thermolyse gewonnenen Produkte (VII) geht aus den Mischschmp. sowie aus den Elementaranalysen der identischen Monobenzoate eindeutig hervor.

Die in der Arbeit von *P. Baumgarten* und *W. Kärgel*<sup>4</sup> beschriebene Verbindung VIII  $C_{13}H_{15}O_2N$  (und das dazugehörige Monobenzoat  $C_{20}H_{19}O_3N$ ; es liegen keine Totalanalysen vor, sondern nur die N-Werte) entspricht demnach der Zusammensetzung  $C_{11}H_{11}O_2N$  VII (bzw.  $C_{18}H_{15}O_3N$  für das Benzoat).

Die erschöpfende Benzoylierung gibt jeweils ein Dibenzoat vom Schmp. 137°, was ebenfalls eine Konstitution im Sinne VIII ausschließt.

Ein Ringschluß ist demnach nur möglich, wenn aus VI durch Abspaltung einer Äthylgruppe in Form von Äthylen V entsteht, welcher Körper sich dann unter Verlust von Anilin über das Ketensäure-anilid vom Typus II ( $H = R$ ) cyclisiert. Reaktionen dieser Art sind bereits von *E. Ziegler* und *H. Junek*<sup>8</sup> auch am Diäthylmalonsäure-diphenylester und ähnlich gebauten Produkten beobachtet worden.

### Experimenteller Teil

(Zum Teil bearbeitet mit *I. Schaar* und *G. Wildtgrube*)

#### 1. 4-Anilino-carbostyril<sup>6</sup> IV

5 g Malonsäure-dianilid werden mit 3,3 g wasserfreiem  $AlCl_3$  10 Min. auf  $305^\circ$  erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Schmelze zerrieben, mit HCl-haltigem Eiswasser zersetzt und das Rohprodukt abgesaugt. Nach Verreiben dieses mit kaltem Alkohol erhält man 3,7 g = 79,5% an 4-Anilino-2-hydroxy-chinolin IV. Eine weitere Reinigung erfolgt durch Kristallisation aus verd. methanol. Salzsäure. Plättchen vom Schmp.  $318^\circ$ .

$C_{15}H_{12}ON_2$ . Ber. C 76,25, H 5,12, N 11,86.  
Gef. C 75,87, H 4,91, N 12,13.

#### 2. 4-Hydroxy-carbostyril = 2,4-Dihydroxy-chinolin<sup>1-3</sup> III

4-Anilino-carbostyril läßt sich nach der Vorschrift von *St. v. Niementowski*<sup>8</sup> glatt zu 4-Hydroxy-carbostyril verseifen. Eine Reinigung gelingt am besten durch Kristallisation aus p-Kresol. Schmp. über  $360^\circ$ .

$C_9H_7O_2N$ . Ber. C 67,07, H 4,37. Gef. C 67,05, H 4,51.

#### 3. 4-(3'-Chlor-anilino)-2-hydroxy-7-chlor-chinolin

5 g Malonsäure-bis-(3-chlor-anilid)<sup>9</sup> werden mit 4,2 g  $AlCl_3$  15 Min. auf  $275^\circ$  erhitzt. Das zerriebene Reaktionsgemisch wird mit kalter verd. HCl zersetzt und das Rohprodukt dann mit kaltem Alkohol behandelt. Ausbeute 3,55 g = 75%. Aus Anilin kristallisiert die Verbindung in gelbstichigen Rhomben vom Schmp. 340 bis  $341^\circ$ .

$C_{15}H_{10}ON_2Cl_2$ . Ber. C 59,04, H 3,31. Gef. C 59,30, H 3,29.

#### 4. 2,4-Dihydroxy-7-chlor-chinolin

1,2 g 4-(3'-Chlor-anilino)-2-hydroxy-7-chlor-chinolin werden mit Salzsäure (15 ml konz. und 10 ml verd. HCl) im Bombenrohr 3 Stdn. auf  $200^\circ$  erhitzt. Das ammoniakalisch gemachte Rohprodukt unterwirft man der  $H_2O$ -Dampfdestillation und setzt danach das in Ammoniak gelöste 2,4-Dihydroxy-7-chlor-chinolin mit verd. HCl in Freiheit. Ausbeute 0,6 g = 78%. Plättchen aus Anilin, Schmp. über  $360^\circ$ .

$C_9H_6O_2NCl$ . Ber. C 55,26, H 3,09. Gef. C 55,60, H 3,44.

<sup>8</sup> Mh. Chem. 87, 212 (1956).

<sup>9</sup> Dieses Anilid wurde uns von der *J. R. Geigy A. G.*, Basel, zur Verfügung gestellt.

## 5. 4-(2',5'-dichlor-anilino)-2-hydroxy-5,8-dichlor-chinolin.

5 g Malonsäure-bis-(2,5-dichlor-anilid)<sup>9</sup> werden mit 3,7 g  $\text{AlCl}_3$  bei  $285^\circ$  zusammenschmolzen. Nach Verreiben der Schmelze mit verd.  $\text{HCl}$  fallen 4 g = 83% an Rohprodukt an. Aus Dioxan gelbliche Rhomben vom Schmp.  $255$  bis  $256^\circ$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ON}_2\text{Cl}_4$ . Ber. C 48,16, H 2,16. Gef. C 48,50, H 2,45.

## 6. 5,8-Dichlor-2,4-dihydroxy-chinolin

4 g der unter 5. beschriebenen Anilinoverbindung werden mit Salzsäure (75 ml konz. und 50 ml verd.  $\text{HCl}$ )  $2\frac{1}{2}$  Stdn. auf  $200^\circ$  im Bombenrohr erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 2 g = 80% 5,8-Dichlor-2,4-dihydroxy-chinolin, welches aus Phenylacetat in farblosen Plättchen kristallisiert. Schmp. über  $360^\circ$ .

$\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_2\text{NCl}_2$ . Ber. C 47,00, H 2,20. Gef. C 47,37, H 2,40.

## 7. 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyril VII

a) Aus Äthylmalonsäure-dimethylester und Anilin: 4 g Äthylmalonsäure-dimethylester und 2,3 g Anilin werden 12 Stdn. unter Rückfluß auf  $350^\circ$  erhitzt. Nach dem Erkalten behandelt man das glasige Produkt mit Alkohol, wobei es kristallisiert. Aus Eisessig farblose Säulen vom Schmp.  $256^\circ$ .

b) Aus Diäthylmalonsäure-dianilid VI: 6,2 g Diäthylmalonsäure-diphenylester werden mit 3,6 g Anilin 5 Stdn. auf 260 bis  $280^\circ$  erhitzt. Nach dem Erkalten der Schmelze und Anreiben mit 50%igem Alkohol kristallisiert das Diäthylmalonsäure-dianilid VI aus. Schmp.  $218^\circ$ . Dieses Anilid VI wird nun bei 15 mm Druck in einem Schwertkolben auf 250 bis  $290^\circ$  erhitzt. Dabei sublimiert ein laugenlösliches Produkt, das nach Kristallisation aus Alkohol bei  $256^\circ$  schmilzt. Der Mischschmp. mit der unter 7. a beschriebenen Verbindung zeigt keine Depression.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ . Ber. C 69,84, H 5,82, N 7,40. Gef. C 69,88, H 5,86, N 7,43.

## 8. Monobenzoat des 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyrils

Jeweils 1 g 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyril (dargestellt nach Verfahren 7. a bzw. 7. b) werden in 25 cem Pyridin suspendiert und allmählich 2 g Benzoylchlorid unter Eiskühlung zugegeben. Nach 15stünd. Stehen zersetzt man mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und kristallisiert die bald erstarrende Substanz aus Benzol bzw. Alkohol um. Schmp.  $236^\circ$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. C 73,72, H 5,11, N 4,78. Gef. C 73,37, H 5,04, N 4,86.

## 9. Dibenzoat des 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyrils

Wird der unter 8. beschriebene Ansatz 24 Stdn. sich selbst überlassen<sup>9</sup> so erhält man eine aus Alkohol bzw. Cyclohexan kristallisierende Substanz vom Schmp.  $137^\circ$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ . Ber. C 75,57, H 4,79, N 3,52. Gef. C 75,86, H 4,93, N 3,58.

## 10. Malonsäureanilid-phenylester

3,6 g Malonsäure-monoanilid<sup>10</sup> (verbessertes Verfahren: Malonsäure, Anilin und  $\text{POCl}_3$  45 Min. auf  $100^\circ$ , Schmp.  $132^\circ$ , Ausbeute 28% gegenüber

<sup>10</sup> L. Rügheimer, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 1736 (1884).

16%), 1,9 g Phenol und 2 g  $\text{POCl}_3$  werden 30 Min. auf  $100^\circ$  erhitzt und die zähe Schmelze mit  $\text{H}_2\text{O}$  bzw. mit verd.  $\text{NaOH}$  verrührt. Aus Methanol- $\text{H}_2\text{O}$  Tafeln vom Schmp.  $89,5^\circ$ . Ausbeute an reinem Produkt 3,9 g = 71%.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. C 70,57, H 5,13. Gef. C 70,89, H 5,10.

Die Umsetzung des Malonsäureanilid-phenylesters mit  $\text{AlCl}_3$  bei  $245^\circ$  liefert ein noch nicht näher untersuchtes, kristallines Produkt.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy A. G.*, Basel, durchgeführt, wofür wir Dank sagen.