

Synthesen von Heterocyclen, 53. Mitt.:

Zur Chemie der Chlornitromalonyl-Verbindungen

Von

Th. Kappe* und **E. Ziegler****

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 14. Januar 1964)

Bei der Nitrierung des 3-Chlor-4-hydroxycarbostryls bzw. der Chlorierung des 3-Nitro-4-hydroxycarbostryls bildet sich jeweils ein Gemisch von 3-Chlor-3-nitro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, Chinisatin, N-Chlornitroacetyl- und N-Dichloracetyl-anthranilsäure. Letztere läßt sich in Isatosäure-anhydrid umwandeln. Die Einwirkung von HNO_3 auf 1,9-(Chlormalonyl)-carbazol liefert 1,9-(Chlornitromalonyl)-carbazol und 1,9-Mesoxalyl-carbazol, während aus 4,10-(Chlormalonyl)-acridan nur 4,10-(Chlornitromalonyl)-acridan entsteht.

Chlornitromalonyl-Verbindungen sind sehr reaktive Stoffe, und aus Gründen der Zweckmäßigkeit ist in einer vorhergehenden Mitteilung¹ über das chemische Verhalten des 1,8-(Chlornitromalonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolins berichtet worden. Es hat sich gezeigt, daß diese Substanz bei höherer Temperatur unter Abgabe von NO und Cl_2 in das 1,8-Tri-methylen-chinisatin übergeht, während bei ihrer Umsetzung mit Lauge je nach den Reaktionsbedingungen entweder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1,8-dicarbon säureanhydrid oder Tetrahydrochinolin-8-carbonsäure entsteht.

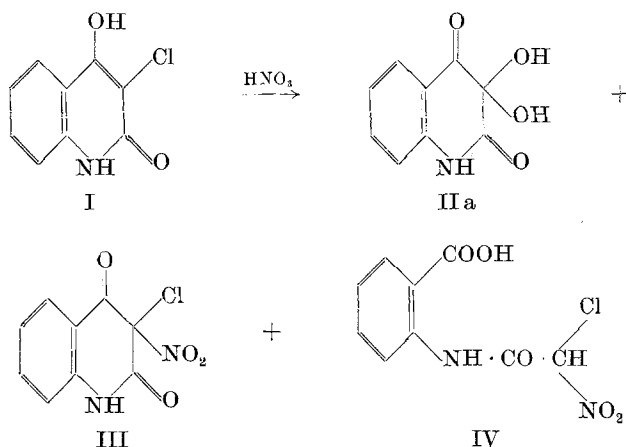
Erwartungsgemäß verlaufen analoge Reaktionen an Derivaten des 4-Hydroxycarbostryls weniger glatt und einheitlich als an der gewählten Modellsubstanz. So treten schon bei der Nitrierung des 3-Chlor-4-hydroxy-

* Derzeitige Adresse: The Fels Research Institute, Dept. of Biochem., Yellow Springs (Ohio) USA.

** Herrn Prof. Dr. et Mr. *L. Zechner*, Leiter der Galenischen Abteilung des Institutes für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz, in Verbundenheit zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ *E. Ziegler* und *Th. Kappe*, *Mh. Chem.* **95**, 59 (1964).

carbostyrils (I) in Eisessig Komplikationen auf, wie die gleichzeitige Bildung von Chinisatin-hydrat (IIa, 24% d. Th.), 3-Chlor-3-nitro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (III, 42% d. Th.) und N-Chlornitroacetyl-anthranilsäure (IV, 12% d. Th.) zeigt.



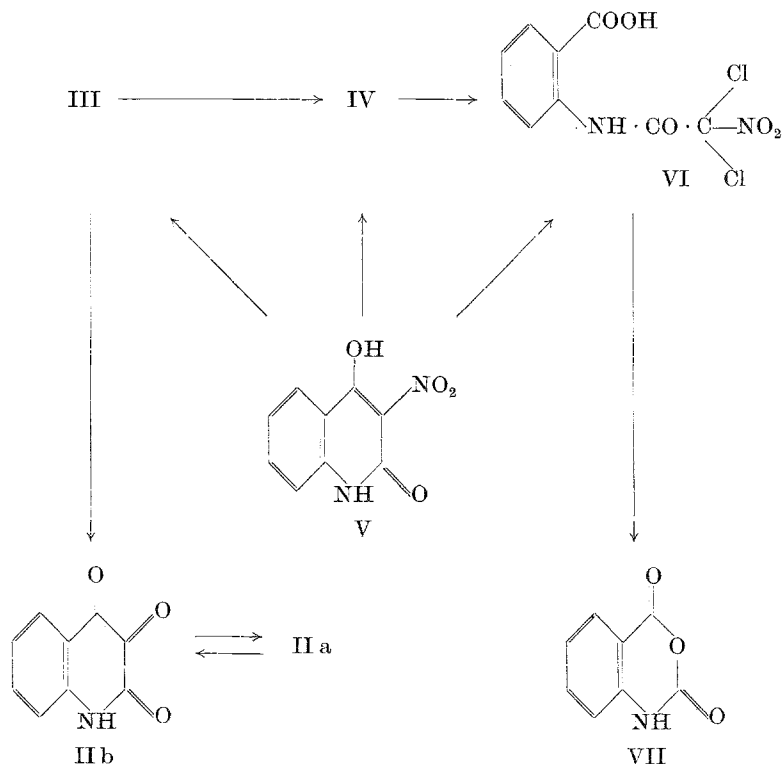
Ähnlich uneinheitlich verläuft die Chlorierung des 3-Nitro-4-hydroxy-carbostyrils (V)² nach dem $\text{HCl}-\text{H}_2\text{O}_2$ -Verfahren. Als Reaktionsprodukte lassen sich 3-Chlor-3-nitro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (III, 34% d. Th.) und N-Chlornitroacetyl-anthranilsäure (IV, 41% d. Th.) isolieren. Außerdem kann die gleichzeitige Bildung einer geringen Menge N-Dichloracetyl-anthranilsäure (VI) nachgewiesen werden.

„Chlornitromalonyl-anilin“ (III) spaltet bei $130-140^\circ$ NO und Cl_2 ab und bildet Chinisatin (IIb), das bereits 1883 von *A. v. Baeyer* und *B. Homolka*³ hergestellt wurde. Das Chinisatin-hydrat (IIa) wurde von ihnen jedoch fälschlich als „Chinisatinsäure“ (= o-Aminobenzoyl-glyoxyssäure) formuliert. Die thermische Spaltung von III wird am besten in siedendem Xylol durchgeführt und liefert Chinisatin mit 75% Ausbeute.

Bei der Einwirkung von $2n$ NaOH auf III wird die C-3—C-4-Bindung unter Bildung der N-Chlornitroacetyl-anthranilsäure (IV, 90% d. Th.) hydrolytisch gespalten. Diese Verbindung läßt sich nach der $\text{HCl}-\text{H}_2\text{O}_2$ -Methode in die Dichlornitroacetyl-anthranilsäure (VI) umwandeln. Während sich die Monochlorverbindung IV ohne Zersetzung aus $2n$ $\text{NaOH}-\text{HCl}$ umfällen läßt, erfährt die Dichlorverbindung VI durch Alkalien eine weitgehende Veränderung. Bereits kalte Natriumcarbonat- oder -bicarbonatlösung bewirkt eine der Chloralspaltung analoge Reaktion, die schließlich zum Isatosäureanhydrid (VII) führt.

² *S. Gabriel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **51**, 1508 (1918).

³ *A. v. Baeyer* und *B. Homolka*, Ber. dtsh. chem. Ges. **16**, 2216 (1883).



Zur präparativen Darstellung von Isosäureanhydrid wird N-Dichlornitroacetyl-anthranilsäure (VI) in wenig Wasser aufgeschlämmt und mit n Na_2CO_3 -Lösung titriert, bis gerade klare Lösung eintritt. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung des Isosäureanhydrids. — Der erste Schritt dieser Reaktion besteht in der hydrolytischen Spaltung der Dichlornitroacetyl-Gruppe zur Carbamidsäure, die sich in dem schwach alkalischen Medium zum Teil zum Isosäureanhydrid-Anion cyclisiert. Zum anderen Teil zerfällt sie in Anthranilsäure, Kohlensäure und Anthranoyl-anthranilsäure. Alle diese genannten Säuren sind aber stärkere Säuren als das Isosäureanhydrid, das aus seinen Salzen schon durch CO_2 in Freiheit gesetzt wird⁴. Die angewandte geringe Alkalimenge kann aber nicht die genannten, durch Zersetzung der Isosäure entstehenden Säuren neutralisieren. Infolgedessen scheidet sich mit fallendem pH das Isosäureanhydrid in kristalliner Form ab. Die Ausbeute erreicht 50% der Theorie.

Die potentiometrische Mikrotitration der Chlornitroacetyl-anthranilsäure (IV) in Methylcellosolve nach *Simon* und *Heilbronner*⁵ zeigt zwei Stufen mit pK^+ -Werten von 4,30 und 6,90. Die eine Stufe beschreibt die Neutralisation der Carboxylgruppe, während die andere die — CHCINO_2 -Gruppe anzeigt. Für die erste Stufe wurde ein Äquivalentgewicht von 275 gefunden, für die

⁴ *E. Mohr*, J. pr. [2] **79**, 281 (1909).

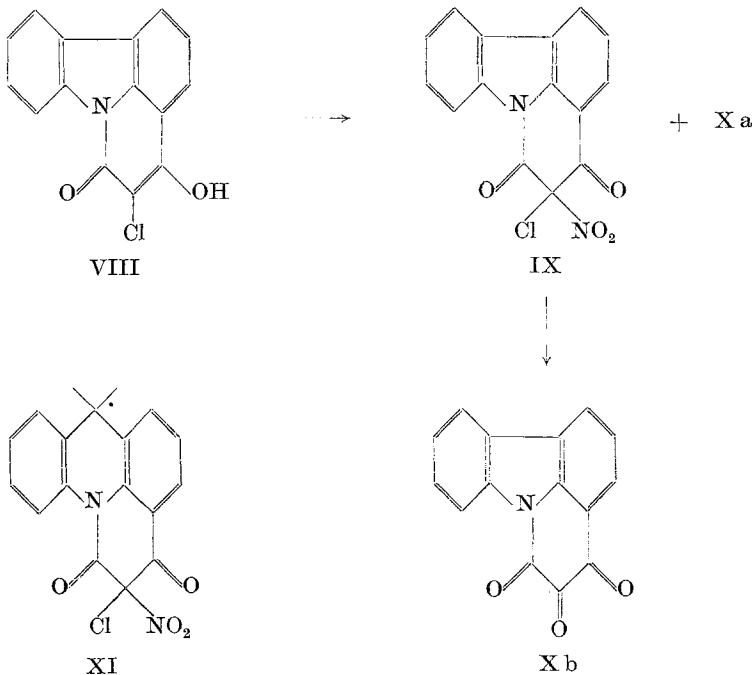
⁵ *W. Simon* und *E. Heilbronner*, Helv. Chim. Acta **40**, 210 (1957).

zweite eines von 263 (ber. 258,6). Die Titrationskurve der Dichlornitroacetyl-anthranilsäure (VI) zeigt nach der ersten Stufe einen Abfall im pH, was als Zeichen für die rasch eintretende Spaltung zur Isatosäure zu werten ist.

Die UV-Spektren der beiden Verbindungen sind nahezu identisch. In 0,01 *n* methanol. NaOH zeigt die Verbindung IV ein langwelliges Absorptionsmaximum bei 327,5 m μ , das durch eine Ionisierung der Nitrogruppe ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{CCl}=\text{NO}_2^\ominus$) erklärt wird.

Tabelle 1. Die UV-Spektren der N-Chlornitroacetyl-anthranilsäure (IV) und der N-Dichlornitroacetyl-anthranilsäure (VI) in Methanol

N-Chlornitroacetyl-anthranilsäure		N-Dichlornitroacetyl-anthranilsäure	
max 210 m μ	log 4,30	max 210 m μ	log 4,28
222 m μ	4,36	222,5 m μ	4,32
252 m μ	4,08	256 m μ	4,05
300,5 m μ	3,78	300,5 m μ	3,81



Die Nitrierung des 1,9-(Chlormalonyl)-carbazols (VIII)⁶ führt fast quantitativ zu einem leicht auftrennbaren Gemisch von 1,9-(Chlornitromalonyl)-carbazol (IX, 60% d. Th.) und 1,9-Mesoxalyl-carbazol-

⁶ E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **94**, 447 (1963).

hydrat (Xa, 35% d. Th.). Die gelbe Chlornitroverbindung IX liefert bei der thermischen Spaltung die dunkelrote Tricarbonylverbindung Xb, die bereits an feuchter Luft in das farblose Hydrat Xa übergeht. Auch 4,10-(Chlormalonyl)-acridan⁶ läßt sich zum 4,10-(Chlornitromalonyl)-acridan (XI) nitrieren. Bei 135—140° erleidet diese Verbindung nicht die erwartete Spaltung zum 4,10-Mesoxalyl-acridan; es tritt vielmehr eine weitgehende Zersetzung des Moleküls ein.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG, Basel, durchgeführt, für die wir danken. Im besonderen danken wir Herrn Dr. R. W. Schmid für die Aufnahme der Titrationskurven und der UV-Spektren.

Experimenteller Teil

1. Nitrierung von 3-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl (I)

a) Chinisatin-hydrat (II a)

2,5 g I werden in 7 ml Eisessig und 1 ml HNO₃ (*d* 1,4) aufgeschlämmt und auf 45° erwärmt. Die klare Lösung stellt man sofort in Eis, wodurch Chinisatin in Form seines Hydrates abgeschieden wird. Nach Isolierung des Rohproduktes wäscht man dieses mit wenig Eisessig. Ausb. 0,6 g (24% d. Th.). Aus Wasser hellgelbe Prismen, die bei 120—125° unter Rotfärbung Wasser abspalten und bei 260—265° schmelzen.

C₉H₇NO₄. Ber. C 55,96, H 3,65, N 7,25.

Gef. C 55,96, H 3,54, N 7,20.

b) 3-Chlor-3-nitro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (III)

Das Filtrat von a) wird tropfenweise mit Wasser versetzt, wobei zunächst III in Form gelber Prismen ausfällt. Ausb. ca. 1,3 g (42% d. Th.). Durch Umfällen aus Äthanol—Wasser erhält man gelbe Prismen, die sich beim Erhitzen auf 110—120° rot färben und dann den Schmelzpunkt des Chinisatins von 260° zeigen.

C₉H₅ClN₂O₄. Ber. C 44,93, H 2,09, Cl 14,73, N 11,64.

Gef. C 45,05, H 2,08, Cl 14,99, N 11,85.

c) N-Chlornitroacetyl-anthranilsäure (IV)

Aus dem Filtrat von b) fällt bei weiterem Zusatz von Wasser IV (stark verunreinigt mit III) aus. Zur Reinigung wird der abgesaugte Niederschlag in 10 ml *n* NaOH gelöst und kurze Zeit schwach erwärmt, bis die anfänglich dunkelgelb gefärbte Lösung fast farblos geworden ist. Beim Ansäuern mit HCl erhält man 0,4 g (12% d. Th.) an IV. Aus Äthanol—Wasser lange Nadeln, die bei ca. 165° plötzlich und unter starker Gasentwicklung schmelzen.

C₉H₇ClN₂O₅. Ber. C 41,79, H 2,73, Cl 13,71, N 10,83.

Gef. C 41,83, H 2,64, Cl 13,73, N 10,67.

2. Chlorierung von 3-Nitro-4-hydroxy-carbostyryl (V)

a) 3-Chlor-3-nitro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (III)

Zur siedenden Aufschlammung von 5 g V in 100 ml Dioxan und 10 ml konz. HCl fügt man 15 ml 30proz. H₂O₂, läßt ausreagieren und erkalten. Der Ansatz wird mit 1,1 l Wasser verdünnt, worauf sich III in Form eines

gelben Öles abscheidet. Das bald kristallisierende Öl wird möglichst rasch von der Mutterlauge getrennt. Die Reinigung erfolgt wie unter 1b) angegeben. Ausb. 2,0 g (34% d. Th.).

b) *N-Chlornitroacetyl-anthranilsäure (IV)*

Aus der Mutterlauge von a) scheidet sich nach einiger Zeit IV in Form langer Nadeln ab. Da das so erhaltene Produkt mit *N*-Dichlornitroacetyl-anthranilsäure verunreinigt ist, wird es zur Reinigung aus NaOH—HCl umgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol—Wasser oder Xylol resultieren 2,6 g (41% d. Th.) IV, Schmp. (Zers.) 165°.

Gef. C 41,59, H 2,56, Cl 13,93, N 10,87.

3. *Chinisatin (II b) durch Thermolyse von III*

1 g III wird in 4 ml Xylol kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen fallen 0,55 g (75% d. Th.) Chinisatin (II b) vom Schmp. 260—265° an.

C₉H₅NO₃. Ber. C 61,72, H 2,88, N 8,00.
Gef. C 61,70, H 2,81, N 8,07.

Umkristallisation aus Wasser führt zum Chinisatin-hydrat (II a).

4. *Alkalisplaltung des 3-Chlor-3-nitro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolins (III) zur N-Chlornitroacetyl-anthranilsäure (IV)*

1 g III wird in 10 ml 2*n* NaOH gelöst. Nach etwa 30 Min., wenn die Farbe der Lösung hellgelb geworden ist, wird mit HCl angesäuert. Es fallen 0,98 g (90% d. Th.) *N*-Chlornitroacetyl-anthranilsäure aus.

5. *N-Dichlornitroacetyl-anthranilsäure (VI)*

Die siedende Lösung von 0,5 g IV in 25 ml Dioxan und 12 ml konz. HCl wird mit 20 ml 30proz. H₂O₂ versetzt. Es tritt starker Geruch nach Chlorpikrin auf. Nach Beendigung der Reaktion fällt man VI mit 50 ml Wasser aus. Ausb. bis zu 0,4 g (70% d. Th.). Aus Äthanol—Wasser umkristallisiert, resultieren lange farblose Nadeln, die, wie die Ausgangssubstanz, bei 165° plötzlich und unter stürmischer Gasentwicklung schmelzen.

C₉H₆Cl₂N₂O₅. Ber. C 36,88, H 2,06, Cl 24,20, N 9,56.
Gef. C 36,91, H 1,98, Cl 24,23, N 9,47.
C 37,20, H 1,90, Cl 24,03.

6. *Isatosäureanhydrid (VII)*

N-Dichlornitroacetyl-anthranilsäure (VI) wird fein zerrieben, mit wenig Wasser aufgeschlämmt und mit so viel *n*-Na₂CO₃-Lösung rasch titriert, bis vollständige Lösung eintritt. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung von Isatosäureanhydrid (VII). Bei Ansätzen von 0,5—1 g VI und nach einiger Übung beträgt die Ausb. etwa 50% d. Th. Isatosäureanhydrid besitzt keinen charakteristischen Schmelzpunkt. Identifizierung, Reinigung und Prüfung auf Reinheit erfolgt nach *E. Mohr*⁴.

C₈H₅NO₃. Ber. C 58,90, H 3,09, N 8,59.
Gef. C 58,34, H 3,06, N 8,56.

7. *Nitrierung von 1,9-(Chlormalonyl)-carbazol (VIII)⁶*

a) *1,9-(Chlornitromalonyl)-carbazol (IX)*

1,5 g VIII werden mit 50 ml Eisessig und 1,8 ml HNO₃ (*d* 1,4) unter Rühren 3 Min. auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen setzt man 30 ml Wasser

zu und saugt ab. Nach dem Anreiben mit Äthanol verbleiben 1,05 g (60% d. Th.) IX. Aus Benzol gelbe Prismen oder Lanzetten, die beim Erhitzen auf 135—140° in die rotgefärbte Tricarbonylverb. X b übergehen.

$C_{15}H_7ClN_2O_4$. Ber. C 57,25, H 2,24, Cl 11,27, N 8,90.

Gef. C 57,95, H 2,29, Cl 10,98, N 8,84.

b) *1,9-Mesoxalyl-carbazol (X b)*

Das Filtrat von a) wird mit Wasser versetzt, wobei sich das 1,9-Mesoxalyl-carbazol in Form des Hydrates in langen, farblosen Nadeln abscheidet. Ausb. 0,52 g (35% d. Th.). Die Kristallisation aus Äthanol liefert ein schwach gelb gefärbtes Produkt, das beim Erhitzen auf 120° unter Abspaltung von Wasser und Alkohol anfängt sich rot zu färben, und bei etwa 140° zur Gänze in die freie Mesoxalylverbindung X b übergegangen ist, deren Schmp. bei 215—223° liegt. — Die Substanz erzeugt auf der Haut im Verlauf einiger Stunden eine intensive blauviolette Färbung.

Vor der Analyse wurde bei 106°/0,005 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{15}H_7NO_3$. Ber. C 72,28, H 2,83, N 5,62.

Gef. C 72,06, H 2,97, N 5,50.

8. *1,9-Mesoxalyl-carbazol (X b) durch Thermolyse von IX*

1,9-(Chlornitromalonyl)-carbazol (IX) wird in wenig Nitrobenzol kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Es entweichen nitrose Gase. Die beim Abkühlen anfallenden roten Prismen werden abgesaugt und mit trockenem Benzol gewaschen. Schmp.: 215—223°.

9. *4,10-(Chlornitromalonyl)-acridan (XI)*

Man erwärmt 0,5 g 4,10-(Chlormalonyl)-acridan⁶ in 12 ml Eisessig und 1 ml HNO_3 (d 1,4) 3 Min. auf 50°. Es tritt vorübergehend klare, rote Lösung ein, doch beginnt bereits in der Wärme die Abscheidung der Chlornitroverbindung XI. Nach dem Abkühlen werden die gut ausgebildeten gelben Prismen abgesaugt. Wegen der Empfindlichkeit der Substanz muß auf eine weitere Reinigung verzichtet werden. Ausb. etwa 0,3 g (ca. 50% d. Th.) XI, Zersp. 135—140°.

$C_{19}H_9ClN_2O_4$. Ber. C 58,46, H 2,76, Cl 10,79, N 8,52.

Gef. C 58,58, H 2,69, Cl 10,56.

C 58,63, H 2,86.