

Synthesen von Heterocyclen, 66. Mitt.:

Eine einfache Synthese des 4-Hydroxycarbostryrls
und seiner Derivate

Von

E. Ziegler, R. Wolf und Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 10. Dezember 1964)

Beim Erhitzen von Malonsäuredianilid mit einer Mischung von 3 Mol AlCl_3 und 2 Mol NaCl auf 250° entsteht in 93% Ausb. 4-Hydroxycarbostryril (II). Das Verfahren läßt sich auf einfach substituierte Malonsäuredianilide übertragen.

4-Hydroxycarbostryril (II) has been obtained in 93% yield by heating malondianilid with a mixture of 3 moles of AlCl_3 and 2 moles of NaCl at 250° . A number of substituted 4-hydroxycarbostryriles have been prepared by this procedure from the corresponding malondianilids.

4-Hydroxycarbostryril (II) ist nicht nur eine wertvolle Kupplungskomponente, sondern findet außerdem als Ausgangsstoff für Synthesen mannigfaltige Anwendung. So lassen sich aus II u. a. Isatin¹, Indigo², o-Aminophenylglyoxal-acetale², Chinolin- bzw. Carbostryril-4-aldehyde² und Dicarbostryrilo-oxathiine-(1,4)³ gewinnen.

Von den älteren Synthesen des 4-Hydroxycarbostryrls ist die aus N-Acetyl-anthranilsäuresalzen⁴ mit wasserfreien Alkalien bei 150° vorzugsweise zu erwähnen. Weniger glatt verläuft die Synthese aus N-Acetylanthranilsäureester⁵ mit metall. Na in sied. Toluol. In neuerer Zeit wurden von E. Ziegler und Mitarb. 3 Synthesen für II ausgearbeitet. Die erste besteht in der Cyclisierung des Malonsäuredianilids⁶ mit Hilfe von AlCl_3 bei ca. 300° zum 4-Anilo-

¹ E. Ziegler, Th. Kappe und R. Salvador, Mh. Chem. **94**, 453 (1963).

² Th. Kappe, Dissertat. Univ. Graz 1961; Angew. Chem. **76**, 921 (1964).

³ E. Ziegler und Th. Kappe bzw. E. Ziegler und H. D. Hanus, noch nicht veröffentlicht.

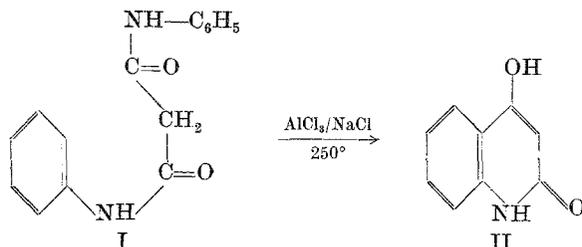
⁴ Badische Anilin- und Sodafabrik, D.R.P. 117 167; Chem. Zbl. **1901 I**, 236.

⁵ Farbwerke Hoechst, D.R.P. 102 894; Chem. Zbl. **1899 I**, 462.

⁶ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **87**, 503 (1956).

carbostyryl, das durch Salzsäure unter Druck nach *Niementowski*⁷ zu II verseifbar ist. Eine zweite Synthese, nach der sich auch eine große Anzahl von Derivaten des 4-Hydroxycarbostyryls herstellen läßt, besteht in der Kondensation von Anilinen mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol-ester)⁸ bei 240° und anschließender Entbenzylierung mit AlCl₃. Schließlich wurde von *E. Ziegler* und *Gelfert*⁹ ein universelles Verfahren gefunden, welches gestattet, 4-Hydroxycarbostyryle aus entsprechend substituierten Malonsäuren und Anilinen durch Kondensation mit POCl₃ zu gewinnen.

Von *E. Ziegler* und *Gelfert*¹⁰ stammt auch die Beobachtung, daß bei der Cyclisierung des Malonsäure-bis-(2,3-dimethylanilids) in AlCl₃-NaCl bei 250° nicht das 4-Aniloderivat, sondern direkt das freie 4-Hydroxy-7,8-dimethylcarbostyryl entsteht. Es wurde nun von uns untersucht, ob durch analoge Abänderungen des ersten *Ziegler—Junekschen* Verfahrens⁶ 4-Hydroxy-carbostyryl selbst und einige einfache Derivate zugänglich sind. Tatsächlich zeigte sich, daß mit Hilfe der AlCl₃/NaCl-Schmelze bei Temperaturen um 240—250° direkt II gebildet wird. Die Ausbeute liegt über 90% d. Th., wenn man auf 1 Mol Anilid eine Mischung von 3 Mol AlCl₃ und 2 Mol NaCl anwendet.



Die Ergebnisse der Synthese mit substituierten Malonsäureaniliden sind in der Tab. 1 zusammengefaßt. Auffällig ist die geringe Ausbeute bei der Cyclisierung des Malonsäure-bis-(2,4-dichloranilids) zum 6,8-Dichlor-4-hydroxycarbostyryl, welches sich durch die zweifache meta-Anordnung der Chloratome zur Kondensationsstelle erklärt. Bekanntlich zeigen auch Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol-ester) eine sehr geringe Eigencyclisierungstendenz⁸. Das erwartete Auftreten von zwei Isomeren im Falle des Malonsäure-bis-(3,4-dichloranilids) wurde durch Abbau¹ des 4-Hydroxycarbostyryl-Gemisches zu den 4,5- und 5,6-Dichlorisatinen bewiesen. Bei der Cyclisierung des Malonsäure-bis-(3-chloranilids) wurde hingegen nur die Bildung des bereits bekannten 7-Chlor-4-hydroxycarbostyryls^{6, 9, 11} beobachtet, welches zur sicheren Festlegung der Identität

⁷ *St. v. Niementowski*, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 2049 (1905); **40**, 4287 (1907).

⁸ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **90**, 762 (1959).

⁹ *E. Ziegler* und *K. Gelfert*, Mh. Chem. **90**, 822 (1959).

¹⁰ *E. Ziegler* und *K. Gelfert*, Mh. Chem. **90**, 858 (1959).

¹¹ *R. E. Lutz*, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1285 (1946).

Tabelle 1. Ergebnisse der Synthese

Malonsäure-anilid	4-Hydroxycarbostyril	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	Summenformel
Bis-(2-chloranilid)	8-Chlor-	292	83	C ₉ H ₆ ClNO ₂
Bis-(3-chloranilid)	7-Chlor- ^{6, 9, 11}	360	92	C ₉ H ₆ ClNO ₂
Bis-(4-chloranilid)	6-Chlor-	350	78	C ₉ H ₆ ClNO ₂
Bis-(4-fluoranilid)	6-Fluor-	345	73	C ₉ H ₆ FNO ₂
Bis-(2,5-dichloranilid)	5,8-Dichlor- ⁶	360	60	C ₉ H ₅ Cl ₂ NO ₂
Bis-(2,4-dichloranilid)	6,8-Dichlor-	360	10	C ₉ H ₅ Cl ₂ NO ₂
Bis-(3,4-dichloranilid)	{ 5,6-Dichlor- 6,7-Dichlor-	—	78	C ₉ H ₅ Cl ₂ NO ₂
Bis-(2,3,4-trichloranilid)	6,7,8-Trichlor-	350	92	C ₉ H ₄ Cl ₃ NO ₂
Bis-(3-chlor-2-methylanilid)	7-Chlor-8-methyl-	325	82	C ₁₀ H ₈ ClNO ₂
Bis-(2-methylanilid)	8-Methyl- ¹⁰	360	85	C ₁₀ H ₉ NO ₂
Bis-(3-methylanilid)	7-Methyl-	325	43	C ₁₀ H ₉ NO ₂
Bis-(4-methylanilid)	6-Methyl- ⁹	325	76	C ₁₀ H ₉ NO ₂
Bis-(2-äthylanilid)	8-Äthyl-	258	53	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂
Bis-(N-methylanilid)	1-Methyl- ⁸	265	85	C ₁₀ H ₉ NO ₂

noch in das 2,4,7-Trichlorchinolin¹¹ übergeführt wurde. Das Malonsäure-bis-(3-methylanilid) lieferte bei der Cyclisierung nur 43% d. Th. an 7-Methyl-4-hydroxycarbostyril, daneben in größerer Menge eine in Lauge unlösliche Verbindung, die sich durch starke Fluoreszenz auszeichnet und deren Struktur noch nicht ermittelt werden konnte.

Wie am Beispiel des N,N'-Dimethylmalonsäuredianilids gezeigt wird, können auch N-substituierte 4-Hydroxycarbostyrile aus entsprechenden Aniliden in guter Ausbeute gewonnen werden. Die Synthese versagt mit Nitroaniliden, die sich unterhalb 200° in der AlCl₃/NaCl-Schmelze stürmisch zersetzen. Auch auf alkoxy-substituierte Anilide läßt sich das Verfahren naturgemäß nicht anwenden.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG, Basel, durchgeführt, für die wir bestens danken.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines Verfahren zur Cyclisierung von Malonsäuredianiliden (I) zu 4-Hydroxycarbostyrilen (II)

In eine Schmelze von 133,4 g (1 Mol) AlCl₃ und 38,5 g (0,67 Mol) NaCl werden bei 150° unter gutem Rühren 85 g (0,33 Mol) Malonsäuredianilid eingetragen, wobei die Temp. auf über 200° ansteigt. Man erhitzt noch 20 Min. auf 245—250°, trägt die Schmelze nach dem Erkalten in verd. HCl ein und saugt nach 1stdg. Stehen ab. Dieses Rohprodukt wird mit einer heißen Lösung von 40 g NaOH in 2 l Wasser aufgenommen und von Unlöslichem filtriert. 49,8 g (93% d. Th.) reines 4-Hydroxycarbostyril scheiden sich aus dem Filtrat beim Ansäuern mit HCl in Form farbloser Blättchen vom Schmp. 360° (Zers.) ab.

C₉H₇NO₂. Ber. N 8,69. Gef. N 8,66.

mit substituierten Malonsäureaniliden

C	Berechnet			Cl	C	Gefunden		
	H	N				H	N	Cl
—	—	7,16	—	—	—	7,26	—	
—	—	—	—	—	—	—	—	
55,26	3,10	7,16	18,12	54,92	3,07	7,16	17,87	
60,33	3,88	7,89	—	60,48	3,59	8,19	—	
46,98	2,19	6,09	30,82	47,09	2,21	6,18	31,08	
46,98	2,19	6,09	30,82	46,96	2,18	6,34	30,75	
46,98	2,19	6,09	—	46,85	2,55	6,28	—	
40,87	1,52	5,29	—	40,82	1,65	5,37	—	
—	—	6,66	—	—	—	6,67	—	
—	—	—	—	—	—	—	—	
—	—	7,99	—	—	—	8,04	—	
—	—	—	—	—	—	—	—	
—	—	7,40	—	—	—	7,40	—	
—	—	—	—	—	—	—	—	

Alle in der Tab. 1 aufgeführten 4-Hydroxycarbostryle wurden nach diesem Verfahren dargestellt. Zum Umkristallisieren dieser relativ schwerlöslichen Verbindungen haben sich folgende Lösungsmittel bewährt: Phenylacetat, p-Kresol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und ein Gemisch aus gleichen Teilen Äthanol, konz. HCl und Wasser.

2. Malonsäuredianilide

Die verwendeten Malonsäuredianilide sind nach dem folgenden Verfahren hergestellt worden: 2 Mol des Anilinderivates werden mit 1 Mol Malonester unter einer kurzen Kolonne im Ölbad auf 210° erhitzt. Am Kopf der Kolonne zieht man laufend den freiwerdenden Alkohol ab und beendet die Reaktion, wenn praktisch kein Alkohol mehr übergeht. Die Ausb. liegen durchwegs bei 90% d. Th. Neue Malonsäuredianilide sind:

Malonsäure-bis-(4-fluoranilid); Schmp. 211° (aus Äthanol).

$C_{15}H_{12}F_2N_2O_2$. Ber. C 62,06, H 4,17, N 9,63.

Gef. C 61,77, H 4,60, N 10,14.

Malonsäure-bis-(3,4-dichloranilid); Schmp. 225° (aus Äthanol).

$C_{15}H_{10}Cl_4N_2O_2$. Ber. N 7,14. Gef. N 7,14.

Malonsäure-bis-(2-äthylanilid); Schmp. 158° (aus Dioxan).

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. N 9,01. Gef. N 9,17.

Malonsäure-bis-(3-chlor-2-methylanilid); Schmp. 199° (Äthanol).

$C_{17}H_{16}Cl_2N_2O_2$. Ber. N 7,96. Gef. N 7,97.

Malonsäure-bis-(2,3,4-trichloranilid); Schmp. 158—160° (Äthanol).

$C_{15}H_8Cl_6N_2O_2$. Ber. Cl 46,15. Gef. Cl 45,85.

Malonsäure-bis-(4-nitroanilid); Schmp. 243—245° (Nitrobenzol).

$C_{15}H_{12}N_4O_6$. Ber. C 52,32, H 3,52, N 16,27.

Gef. C 52,48, H 3,53, N 16,08.

Malonsäure-bis-(5-chlor-2,4-dimethoxyanilid); Schmp. 223° (Aceton).

$C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_6$. Ber. C 51,48, H 4,55, N 6,30.

Gef. C 51,54, H 4,39, N 6,64.

3. Nebenprodukt bei der Cyclisierung des Malonsäure-bis-(3-methyl-anilids)

Der alkali-unlösliche Anteil des Reaktionsansatzes wird mit Wasser gut ausgewaschen und aus Chlorbenzol umkristallisiert. Es resultieren gelbe Nadeln vom Schmp. 265°, die sich leicht in Äthanol lösen. Die Lösung zeigt selbst in großer Verdünnung starke Fluoreszenz. Wellenlänge des Fluoreszenzlichtes: 408 μ ¹².

$C_{34}H_{34}N_2O_2$. Ber. C 74,70, H 6,27, N 10,31.

Gef. C 74,62, H 6,02, N 10,35.

4. Abbau¹ des Isomeregemisches von 5,6- und 6,7-Dichlor-4-hydroxy-carbostyryl zum 4,5- und 5,6-Dichlorisatin

1,5 g des aus Malonsäure-bis-(3,4-dichloranilid) erhaltenen Carbostyrylgemisches werden in 15 ml Dioxan bei 50° mit 2,5 ml SO_2Cl_2 chloriert. Nach Zusatz von 50 ml Eiswasser erhält man das Gemisch der zwei Tetrachlorverbindungen in quantitat. Ausb. Aus Benzol gelbe Nadeln vom Schmp. 222°.

$C_9H_3Cl_4NO_2$. Ber. N 4,68. Gef. N 4,67.

1,5 g dieses Gemisches trägt man in eine Lösung von 1 g NaOH in 10 ml H_2O ein. Nach 24 Stdn. wird mit Essigsäure angesäuert und filtriert. Einige Zeit nach dem Ansäuern des Filtrats mit HCl scheidet sich ein Gemisch von 4,5- und 5,6-Dichlorisatin ab. Die Trennung der beiden Dichlorisatine erfolgt durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol, in dem das 5,6-Dichlorisatin schwer löslich ist. Der Verlauf der Trennung läßt sich gut papierchromatographisch verfolgen. Es werden so 5,6-Dichlorisatin vom Schmp. 273—275° (Lit.: 273—275°¹³) und das bisher nicht näher beschriebene 4,5-Dichlorisatin (orange-farbene Nadeln vom Schmp. 250°) gewonnen.

$C_8H_3Cl_2NO_2$. Ber. N 6,48. Gef. N 6,47.

5. 2,4,7-Trichlorchinolin

1,2 g des aus Malonsäure-bis-(3-chloranilid) gewonnenen 7-Chlor-4-hydroxy-carbostyryls werden mit 15 ml $POCl_3$ 3 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Überschüssiges $POCl_3$ zersetzt man nach dem Erkalten mit Eiswasser. Aus wäßr. Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 106,5—107,5° (Lit.: 106°¹¹). Es können keine Anzeichen für das Vorhandensein von 2,4,5-Trichlorchinolin im Rohprodukt gefunden werden.

Analog werden folgende Trichlorchinoline aus den 6- und 8-Chlor-4-hydroxycarbostyrylen gewonnen:

2,4,6-Trichlorchinolin; lange Nadeln vom Schmp. 120° (aus Äthanol).

$C_9H_4Cl_3N$. Ber. N 6,03. Gef. N 6,16.

2,4,8-Trichlorchinolin; Nadeln vom Schmp. 104° (aus Äthanol).

$C_9H_4Cl_3N$. Ber. N 6,03. Gef. N 6,17.

¹² Bestimmt mit einem Aminco—Bowman-Spektrophotofluorometer.

¹³ Farbwerke Hoechst, DRP. 281 052; Chem. Zbl. 1915 I, 73.