

## Alkylierung ambidenter Heterocyclen-Anionen, 2.Mitt.:

Zur Alkylierung von 4-Hydroxy-carbostyrylen

Von

**Th. Kappe, H. Sterk und E. Ziegler**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingegangen am 13. Mai 1968)

Der Lösungsmiteleinfluß bei der Alkylierung von 4-Hydroxy-carbostyrylen (1—3) mit Äthyl- bzw. Methyljodid und Allylbromid wird untersucht. Während in *DMF* und Äthanol fast ausschließlich O-Alkylierung zu den 4-Alkoxy-carbostyrylen (4—7) eintritt, beobachtet man in wäßr. Alkalien auch die Bildung von C,C-dialkylierten Verbindungen (8—10). 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyryl (2) reagiert leichter mit  $C_2H_5J$  zum 3,3-Diäthyl-2,4-dioxo-tetrahydrochinolin (8) als das unsubstit. 4-Hydroxy-carbostyryl (1). Einige in der Literatur als 3,3-disubstit. 2,4-Dioxo-tetrahydrochinoline formulierte Verbindungen werden als Carbostyryl-4-äther erkannt.

The influence of the solvent in the alkylation reaction of 4-hydroxyquinol-2-ones (1—3) with various alkyl halogenides has been studied. *DMF* and ethanol favor high yields of O-alkylated products (4—7), in aqueous alkali, however, carbon alkylation successfully competes with O-alkylation, affording a substantial amount of 3,3-disubstituted 2,4-dioxo-tetrahydroquinolines (8—10). The reexamination of a patent showed that some compounds previously described as 2,4-dioxo-tetrahydroquinolines actually are carbostyryl-4-ethers.

In der vorangehenden Mitt.<sup>1</sup> dieser Reihe konnte gezeigt werden, daß bei der Einwirkung von Benzylchlorid auf 4-Hydroxy-carbostyryl in *DMF* bevorzugt O-Alkylierung eintritt, während in wäßr. NaOH in guter Ausb. das 3,3-Dibenzyl-2,4-dioxo-tetrahydrochinolin entsteht.

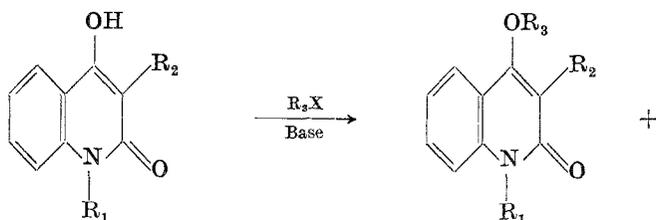
<sup>1</sup> Th. Kappe und E. Ziegler, Mh. Chem. 99, 1943 (1968).

Benzyl- und Allylhalogenide liefern bekanntlich<sup>2</sup> bei ambidenten Anionen wesentlich höhere C-Alkylierungsraten als die übrigen aliphatischen Alkylhalogenide. Wie im folgenden dargelegt wird, trifft dies auch für die Alkylierung von 4-Hydroxy-carbostyrilen zu.

Erwartungsgemäß erhält man bei der Umsetzung des 4-Hydroxy-carbostyrils (**1**) mit Äthyljodid in *DMF* in Gegenwart von  $K_2CO_3$  fast ausschließlich das 4-Äthoxy-carbostyril (**4**). Aber auch bei der Äthylierung von **1** in wäßr. NaOH entsteht als Hauptprodukt der Äther **4** und relativ wenig 3,3-Diäthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**8**) (Ausbeuteverhältnisse s. Tab. 1 und Exper. Teil).

Bemerkenswert ist, daß das C-monosubstit. Produkt (d. h. 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyril, **2**), welches naturgemäß Zwischenprodukt bei der Bildung des C,C-Diäthylderivates **8** sein muß, in wesentlich geringerer Ausbeute anfällt als **8**. Da bei dieser Reaktion außerdem 42% der Ausgangssubstanz **1** zurückgewonnen werden, ergibt sich, daß **2** ein besseres Substrat für die Darstellung der C,C-dialkylierten Verbindung ist, als das unsubstit. 4-Hydroxy-carbostyril. Aus dieser Beobachtung kann für die Herstellung des 3,3-Diäthylderivates **8** Nutzen gezogen werden.

Setzt man **2** in wäßr. NaOH mit überschüssigem Äthyljodid um, so lassen sich 56% d. Th. an **8** und 26% d. Th. an 3-Äthyl-4-äthoxy-carbo-



**1:**  $R_1 = R_2 = H$

**2:**  $R_1 = H; R_2 = C_2H_5$

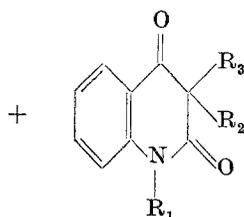
**3:**  $R_1 = CH_3; R_2 = C_6H_5$

**4:**  $R_1 = R_2 = H; R_3 = C_2H_5$

**5:**  $R_1 = H; R_2 = R_3 = C_2H_5$

**6:**  $R_1 = CH_3; R_2 = C_6H_5; R_3 = C_2H_5$

**7:**  $R_1 = R_3 = CH_3; R_2 = C_6H_5$



**8:**  $R_1 = H; R_2 = R_3 = C_2H_5$

**9:**  $R_1 = H; R_2 = C_2H_5; R_3 = CH_2 \cdot CH : CH_2$

**10:**  $R_1 = CH_3; R_2 = C_6H_5; R_3 = C_2H_5$

<sup>2</sup> L. Claisen, F. Kremers, F. Roth und E. Titz, Ann. Chem. **442**, 210 (1925).

styril (5) gewinnen. Die Trennung der beiden isomeren Diäthylverbindungen kann durch Säulenchromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  erfolgen. Ist man dagegen nur an der Isolierung von 8 interessiert, so erhitzt man das Gemisch mit HBr in Eisessig, wobei nur der Äther 5 zum Ausgangsprodukt 2 gespalten wird, welches sich auf Grund seiner Laugenlöslichkeit leicht von 8 abtrennen läßt.

Tabelle 1. Ergebnis der Alkylierung von 4-Hydroxy-carbostyriolen (1—3) in Abhängigkeit vom Lösungsmittel und Alkylhalogenid

4-Hydroxy-carbostyryl	Lsgsm.	$\text{R}_3\text{X}$	Carbostyryl-4-äther Ausb., % d. Th. <sup>a</sup>	2,4-Dioxo-tetrahydrochinolin Ausb., % d. Th. <sup>a</sup>
unsubstit., 1	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	70 4	20—30 8
	<i>DMF</i>	$\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	91 4	<1 8
3-Äthyl-, 2	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	26 5	56 8
	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{CH}_2:\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{Br}$	nicht isoliert	60 9
1-Methyl-3-phenyl-, 3	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	85 6	0,8 10
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{J}$	80 7	nicht isoliert

<sup>a</sup> Bezogen auf umgesetztes 4-Hydroxy-carbostyryl.

Das von uns synthetisierte 3,3-Diäthyl-2,4-dioxo-tetrahydrochinolin (8) zeigt einen Schmp. von 132—133°. Bereits 1927 haben *Baumgarten* und *Kärgel*<sup>3</sup> einer Substanz (Schmp. 260°), die sie durch Erhitzen von Diäthylmalonsäure-dianilid gewinnen konnten, die Struktur 8 zugeschrieben. Später ist in einem Schweizer Patent<sup>4</sup> sowie von *Ziegler* und *Junek*<sup>5</sup> nachgewiesen worden, daß es sich bei dem von *Baumgarten* und *Kärgel* isolierten Produkt nicht um 8, sondern um das 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyryl (2) handelt.

Die Verbindung 8 kann als 5,6-Benzo-derivat von 3,3-Diäthyl-2,4-dioxo-tetrahydropyridin, dem Wirkstoff von Persedon®, bezeichnet werden (Synonyma zu Persedon®: Presidon®, Benedorm®, Pyrithyldion®). Persedon® findet in der Medizin als Hypnoticum und Sedativum bei Schlafstörungen, Depressionen, Angst- und Erregungszuständen Anwendung. Auf Grund der Resultate einer pharmakologischen Prüfung<sup>6</sup> von 8 im Vergleich mit Persedon® in den Laboratorien der J. R. Geigy A.G., Basel, kann zusammenfassend gesagt werden, daß 8 im Tierversuch im nichttoxischen Bereich keine ausgeprägte narkotische Wirkung besitzt und daher dem Persedon® als Hypnoticum unterlegen sein dürfte. Hinsichtlich der antikonvulsiven Wirkung scheint kein eindeutiger Unterschied zu bestehen. Für beide Präparate liegt die

<sup>3</sup> *P. Baumgarten* und *W. Kärgel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 832 (1927); I. G. Farbenind., D.R.P. 490 274 (3. 12. 1926).

<sup>4</sup> *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, Schweiz. Pat. 216 826 (5. 1. 1942); Zusatz-Pat. 221 850 und 221 851 (1. 9. 1942).

<sup>5</sup> *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **87**, 503 (1956).

<sup>6</sup> Herrn Dr. *W. Theobald* und Herrn Dr. *Ph. Levin* sind wir für die Untersuchung des Präparates sehr zu Dank verpflichtet.

Schutzdosis beim Elektroschock der Ratte bei 50 mg/kg per os, und 200 mg/kg per os haben beim Strychninkrampf der Maus einen deutlich schützenden Effekt.

Die Strukturzuordnung der durch Äthylierung von **1** und **2** erhaltenen Verbindungen ergibt sich auf Grund folgender Tatsachen: Die Äther **4** und **5** werden mit HBr in siedendem Eisessig zu den entsprechenden Ausgangsverbindungen zurückgespalten. Die C,C-dialkylierte Verbindung **8** bleibt unter diesen Bedingungen unangegriffen. Im IR-Spektrum zeigen 4-Alkoxy-carbostyrile und 2,4-Dioxo-tetrahydro-chinoline ein deutlich unterschiedliches Absorptionsbild.

In Tab. 2 sind die IR-Daten von **4** und **5** mit denen der in der 1. Mitt. dieser Reihe angeführten 4-Benzoyloxy-carbostyrile sowie der noch zu besprechenden Äther **6** und **7** zusammengefaßt. Die Amidcarbonylbande liegt durchwegs zwischen 1630—1660/cm, die C=C- bzw. Aromatenabsorption befindet sich bei 1600/cm. Ein gänzlich verschiedenes Absorptionsverhalten zeigen die 3,3-disubstit. 2,4-Dioxo-tetrahydrochinoline (s. Tab. 3<sup>7</sup>): Die C=O-Absorption des Carbonyls in 4-Stellung erscheint nahe 1700/cm, während die des Amidcarbonyls weiterhin bei etwa 1650/cm und die Aromatenabsorption bei 1600/cm liegt.

Tabelle 2. IR-Spektren von 4-Alkoxy-carbostyryl in KBr

Carbostyryl	$\nu' \text{C} = \text{O}^a$ cm <sup>-1</sup>	$\nu' \text{C} = \text{C} + \text{Aromat}$ cm <sup>-1</sup>
4-Benzoyloxy- <sup>1</sup>	1655	1610
3-Benzyl-4-benzyloxy- <sup>1</sup>	1645 (1650)	1600
1-Benzyl-4-benzyloxy- <sup>1</sup>	1640 (1650)	1590
4-Äthoxy-, <b>4</b>	1640 (1650)	1605
3-Äthyl-4-äthoxy-, <b>5</b>	1655 (1665)	1610
1-Methyl-3-phenyl-4-äthoxy-, <b>6</b>	1630 (1635)	1600, 1590
1-Methyl-3-phenyl-4-methoxy-, <b>7</b>	1630 (1640)	(1600), 1590

<sup>a</sup> Schultern in Klammern.

Alle 3,3-disubstit. Derivate zeigen im Dünnschichtchromatogramm eine hellblaue Fluoreszenz, wodurch sie sich von den 4-Alkoxy-carbostyrylen unterscheiden, welche außerdem stets einen kleineren  $R_f$ -Wert als die isomeren C,C-Dialkylverbindungen haben. Im Gegensatz zu den Äthern geben die 2,4-Dioxo-tetrahydrochinoline mit konz. wäbr. Alkalien eine gelbe Farb-reaktion.

Über die Alkylierung von 4-Hydroxy-carbostyrylen ist bisher nur in zwei Patenten<sup>4, 8</sup> berichtet und jeweils die Bildung von 3,3-disubstit.

<sup>7</sup> In Tab. 3 sind zur Stützung der angeführten Zuordnung noch drei weitere bekannte 3,3-disubstit. 2,4-Dioxo-tetrahydrochinoline und das 3,3-Dibenzylderivat<sup>1</sup> aufgenommen worden.

<sup>8</sup> Aspro-Nicholas Ltd., England, Brit. Pat. 970 578 und 970 941 (23. 9. 1964); US Pat. 3 133 928 (19. 5. 1964).

2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen als gesichert angesehen worden. Ein Patent der Fa. Hoffmann-La Roche<sup>4</sup> aus dem Jahre 1942 beschreibt die Allylierung des 3-Methyl-, 3-Äthyl- und 3-Isopropyl-4-hydroxycarbostryls in wäßr. NaOH in Gegenwart von Kupferspuren. Auf Grund der angeführten Strukturkriterien erweisen sich die so gewonnenen Allylierungsprodukte als 3-Alkyl-3-allyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoline (z. B. 9). Nach eigenen Versuchen kann man sie analog den Patentvorschriften auch ohne Kupferzusatz in guten Ausbeuten gewinnen. Aus dem 3-unsubstit. 4-Hydroxycarbostryl (1) erhält man so die 3,3-Diallylverbindung<sup>9</sup>.

Tabelle 3. IR-Spektren 3,3-disubstituierter 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoline in KBr

2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin	$\nu' \text{C=O}$ an C-4 $\text{cm}^{-1}$	$\nu' \text{C=O}$ an C-2 $\text{cm}^{-1}$	$\nu'$ Aromat $\text{cm}^{-1}$
3,3-Dibenzyl- <sup>1</sup>	1690	1655	1605, 1595
3,3-Diäthyl-, 8	1705	1655	1615, 1595
3-Äthyl-3-allyl-, 9	1690	1655	1610, 1595
1-Methyl-3-äthyl-3-phenyl-, 10	1680, 1670	1645	1590
3,3-Dichlor- <sup>a</sup>	1720, 1710	1680	1610, 1595
3,3-Dimethoxy- <sup>b</sup>	1710, 1690	1675	1610, 1590
3,3-Dimorpholino- <sup>c</sup>	1690	1670	1600, 1590

<sup>a</sup> E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe, Mh. Chem. **93**, 1376 (1962).

<sup>b</sup> E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **96**, 889 (1965).

<sup>c</sup> Th. Kappe, E. Lender und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 990 (1968).

Anders verhält es sich mit den im Patent der Aspro-Nicholas Ltd.<sup>8</sup> genannten Präparaten. Bereits 1910 stellten Herzig und Erthal<sup>10</sup> fest, daß selbst Verbindungen wie Resorcin und Phloroglucin, welche in wäßr. Medium große Mengen an C-alkylierten Produkten ergeben, in Äthanol vorwiegend O-alkyliert werden (was auch mit den neuerdings von Kornblum<sup>11</sup> aufgestellten Regeln übereinstimmt). Es war daher von vornherein eher zu erwarten, daß die nach diesem Patent<sup>8</sup> in absol. Äthanol erhaltenen Alkylierungsprodukte Äther des 4-Hydroxycarbostryls darstellen. Aus der großen Zahl der angeführten Beispiele haben wir die ersten beiden nachgearbeitet. Bei der Äthylierung des 1-Methyl-3-phenyl-4-hydroxycarbostryls (3) entsteht in 80proz. Ausbeute eine Verbindung mit dem im Patent angeführten Schmp. von 106–108°, bei welcher es

<sup>9</sup> E. Ziegler, Th. Kappe und P. Fritz, unveröffentlicht.

<sup>10</sup> J. Herzig und B. Erthal, Mh. Chem. **31**, 827 (1910); **32**, 491 (1911).

<sup>11</sup> N. Kornblum, R. Seltzer und P. Haberfield, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1148 (1963).

sich aber eindeutig um den Äthyläther **6** handelt. Aus der Mutterlauge läßt sich durch präparative Schichtchromatographie eine isomere Substanz vom Schmp. 98—99° isolieren, welche offenbar das gesuchte C,C-dialkylierte Derivat **10** darstellt; die Ausbeute beträgt jedoch nur 0,8% d. Th. Analog liefert die Methylierung von **3** mit Methyljodid fast ausschließlich den Methyläther **7**, welcher identisch mit einem aus **3** mit Diazomethan in Dioxan gewonnenen Produkt ist. Abgesehen von den IR-Spektren (s. Tab. 2) ergibt sich die Ätherstruktur von **6** und **7** auch aus der Möglichkeit der Rückspaltung zur Ausgangsverbindung **3** durch HBr in siedendem Eisessig.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil

Die Zusammensetzung der Reaktionsgemische und die Reinheit der isolierten Produkte wird jeweils mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (DC) an Kieselgel HF<sub>254</sub> (Merck) überprüft. Laufmittel: Benzol/Aceton = 10:1. Die Carboxyryl-4-äther **4**—**7** geben sich durch Fluoreszenzlösung zu erkennen und zeigen durchwegs einen geringeren R<sub>f</sub>-Wert als die entsprechenden C,C-disubstit. Derivate **8**—**10**, welche außerdem eine schwach blaue Eigenfluoreszenz aufweisen. — Die Schmp. sind korrigiert.

#### 1. Äthylierung des 4-Hydroxy-carboxyryls (**1**) mit Äthyljodid

##### a) In wäßriger NaOH

Die gut gerührte Mischung aus 16,1 g (0,1 Mol) **1**, 8 g (0,2 Mol) NaOH, 200 ml H<sub>2</sub>O und 16,2 ml (0,2 Mol) C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>J wird unter Rückfluß erhitzt. Nach 10 Stdn. setzt man nochmals 4 ml (0,05 Mol) C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>J und 25 ml 2 *n*-NaOH zu, macht nach weiteren 24 Stdn. mit 40 ml 2 *n*-NaOH stark alkalisch und extrahiert dreimal mit je 100 ml CHCl<sub>3</sub>. Durch Ansäuern der wäßr. Phase gewinnt man 6,7 g (42% d. Th.) **1** zurück, verunreinigt mit etwas 3-Äthyl-4-hydroxy-carboxyryl (**2**). Der Chloroformextrakt enthält vorwiegend (70%) 4-Äthoxy-carboxyryl (**4**) neben 20—30% des C,C-Dialkylderivates **8** und wenig (etwa 2%) 3-Äthyl-4-äthoxy-carboxyryl (**5**). Durch Einengen der CHCl<sub>3</sub>-Fraktion und Anreiben des verbleibenden Rückstandes mit 40 ml einer Mischung aus Benzol-Cyclohexan (1:1) verbleiben 4,2 g des Äthers **4**, d. s. 38% d. Th., bezogen auf umgesetztes 4-Hydroxy-carboxyryl<sup>12</sup>. Aus 90proz. Äthanol farblose Prismen, Schmp. 230—232°.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.

Gef. C 69,55, H 5,64, N 7,70.

##### b) In DMF in Gegenwart von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

Zum intensiv gerührten Gemenge von 8,05 g (0,05 Mol) **1**, 11 g (0,08 Mol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 250 ml DMF tropft man bei 60° im Verlauf von 6 Stdn. 11 g (0,07 Mol)

<sup>12</sup> Ein Versuch, **4**, **5** und **8** aus der Benzol/Cyclohexan-Lösung auf chromatographischem Wege getrennt zu gewinnen, ist nicht unternommen worden.

$C_2H_5J$  und erhitzt weitere 8 Stdn. Nach Entfernen des anorganischen Materials durch Filtration und Einengen der Lösung wird der Rückstand in 200 ml  $CHCl_3$  aufgenommen und diesem durch Ausschütteln mit 0,5 n NaOH 2,15 g (27% d. Th.) Ausgangsprodukt **1** entzogen. Durch Einengen der  $CHCl_3$ -Fraktion und Anreiben des verbleibenden Rückstandes mit Cyclohexan gewinnt man 6,3 g (91% d. Th., bez. auf umgesetztes Carbostyryl **1**) reines 4-Äthoxy-carbostyryl (**4**), Schmp. 230—231°. In der Cyclohexanlösung läßt sich **8** nur in Spuren nachweisen.

### 2. Äthylisierung des 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyryls (**2**) in wäbr. NaOH

Die Mischung aus 18,9 g (0,1 Mol) **2**, 5 g (0,125 Mol) NaOH und 15,6 g (0,1 Mol)  $C_2H_5J$  in 250 ml  $H_2O$  wird unter kräftigem Rühren zum gelinden Sieden erhitzt. Nach 12 Stdn. fügt man nochmals 15,6 g  $C_2H_5J$  und 5 g NaOH (gelöst in 50 ml  $H_2O$ ) hinzu und erhitzt weitere 36 Stdn. Nach Abkühlen und Zugabe von 50 ml 2 n-NaOH wird dreimal mit je 100 ml  $CHCl_3$  ausgeschüttelt. Aus der wäbr. Phase werden durch Ansäuern 4,0 g (21% d. Th.) nicht umgesetztes Carbostyryl **2** zurückgewonnen. Die  $CHCl_3$ -Fraktion wird eingengt und der zurückbleibende Kristallbrei mit wenig kaltem Petroläther behandelt. Es verbleiben 14,0 g (82% d. Th.<sup>13</sup>) eines Gemisches der Diäthylderivate **5** und **8**.

*Chromatographische Trennung*<sup>14</sup> (durchgeführt mit 7,3 g Substanzgemisch): Säule 3,5 × 35 cm  $Al_2O_3$  „Merck“ Aktivitätsstufe II—III. 1. Laufmittel: Benzol/Aceton = 10 : 2. In etwa 800 ml Eluat kommen 4,9 g (68%) 3,3-Diäthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**8**). Das Eluat wird laufend mittels DC kontrolliert. Sobald kein **8** mehr erscheint, wird das Laufmittel gewechselt.

2. Laufmittel:  $CHCl_3$ /Aceton = 7 : 3. Es werden 2,3 g (32%) 3-Äthyl-4-äthoxy-carbostyryl **5** gewonnen.

Beide Isomeren werden zur Reinigung am besten aus Cyclohexan oder Methanol umkristallisiert.

**8**: Schmp. 132—133°. **5**: Schmp. 157—158°.

$C_{13}H_{15}NO_2$ .	Ber. C 71,86, H 6,96, N 6,45.
	Gef. ( <b>8</b> ) C 72,10, H 6,90, N 6,61.
	Gef. ( <b>5</b> ) C 71,50, H 6,82, N 6,63.

*Gewinnung von 8 allein nach vorheriger Ätherspaltung*: 10 g Substanzgemisch, 100 ml HBr (48%) und 100 ml Eisessig werden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man engt im Vakuum zur völligen Trockne ein, versetzt mit 200 ml 1 n-NaOH und gewinnt **8** durch dreimaliges Ausschütteln mit je 100 ml  $CHCl_3$ . Ausb. 5,1 g **8**, d. s. 75% der im Gemisch enthaltenen Verbindung.

### 3. Allylierung des 3-Äthyl-4-hydroxy-carbostyryls (**2**) mit Allylbromid in wäbr. NaOH

Analog der in der voranstehenden Mitt.<sup>1</sup> beschriebenen Benzylierung von **1** erhält man aus **2** mit überschüssigem Allylbromid (ohne Kupferkatalysator<sup>9</sup>)

<sup>13</sup> Diese Angabe bezieht sich auf umgesetztes Carbostyryl **2**. Auf Grund des bei der chromatographischen Trennung gefundenen Isomerenverhältnisses von **8** : **32** ergibt sich eine Ausbeute von 56% d. Th. an **8** und 26% d. Th. an **5**.

<sup>14</sup> Herrn cand. phil. P. Fritz danken wir für die Ausarbeitung des chromatographischen Trennverfahrens.

3-Äthyl-3-allyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin **9** in 60proz. Ausbeute. Aus Petroläther farblose Prismen, Schmp. 95—96° (Lit.: 96—97°<sup>4</sup>). **9** gibt mit konz. wäbr. Alkalien eine gelbe Farbreaktion<sup>4</sup>.

4. Äthylierung des 1-Methyl-3-phenyl-4-hydroxy-carbostyrils (**3**) mit Äthyljodid in Äthanol

Analog der Patentvorschrift (Beispiel 1)<sup>8</sup> werden 50 g **3** in einer Lösung von 5 g Na in 200 ml absol. Äthanol mit 34 g C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>J umgesetzt und aufgearbeitet. Durch Umkristallisation des anfallenden Rohproduktes aus Petroläther erhält man in 85% d. Th.<sup>15</sup> 1-Methyl-3-phenyl-4-äthoxy-carbostyril (**6**) in Form farbl. Stäbchen, Schmp. 106—108° (Lit.: 106—108°<sup>8, 16</sup>).

Zur Isolierung von **10** wird der zur Umkrist. von **6** benutzte Petroläther auf ein kleines Volumen eingeeengt, nochmals durch Filtration von etwas **6** befreit und das verbleibende Öl nach Verdünnen mit CHCl<sub>3</sub> auf präparative DC-Platten (Kieselgel HF<sub>254</sub> „Merck“) aufgetragen. Die Entwicklung erfolgt mit CHCl<sub>3</sub>. Es bilden sich zwei Zonen aus; **10** befindet sich in der fluoereszierenden Bande mit größerem R<sub>F</sub>-Wert, woraus es durch Soxhlet-Extraktion mit Chloroform eluiert wird. Ausbeute 0,3 g (0,8% d. Th.)<sup>15</sup> 1-Methyl-3-äthyl-3-phenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**10**). Aus Cyclohexan farblose Prismen, Schmp. 98—99°.



5. Methylierung des 1-Methyl-3-phenyl-4-hydroxy-carbostyrils (**3**)

a) Mit CH<sub>3</sub>J in Äthanol

Wie voranstehend und im Patent<sup>8</sup> beschrieben, erhält man 1-Methyl-3-phenyl-4-methoxy-carbostyril (**7**). Prismen aus Äthanol, Schmp. 125—127° (Lit.: 125—126,5°<sup>8, 16</sup>).

b) Mit Diazomethan in Dioxan

5 g **3** werden in Dioxan gelöst und mit äther. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach dem Einengen im Vakuum und Umkrist. aus Äthanol verbleiben 4,5 g (87% d. Th.) **7**. Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit dem voranstehend beschriebenen Produkt.

6. Ätherspaltung von **6** bzw. **7**

5 g **6** oder **7** werden mit 12 ml Eisessig und 8 ml HBr zum Sieden erhitzt. Das mit Wasser ausgefällte Reaktionsprodukt wird aus NaOH/HCl umgefällt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 68% bzw. 64% d. Th.

Schmp., Mischschmp. und IR-Spektren identisch mit 1-Methyl-3-phenyl-4-hydroxy-carbostyril (**3**).

<sup>15</sup> Bezogen auf umgesetztes Carbostyril **3**.

<sup>16</sup> Dort als 3,3-disubstit. 2,4-Dioxo-tetrahydrochinolin formuliert.