

Synthesen von Heterocyclen, 109. Mitt.:

Über cyclische Aminale

Von

Th. Kappe, Erika Lender und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 15. Dezember 1967)

Heterocyclen, welche die charakteristische Dichlormalonyl-gruppierung enthalten, wie 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**1**) oder 5,5-Dichlorbarbitursäure (**15**), reagieren mit Morpholin bzw. Piperidin zu Aminalen entsprechender „Mesoxalylheterocyclen“. Die Reaktion wird auch auf einige andere geminale Dichlorverbindungen übertragen.

Dichloromalonyl based heterocyclic compounds like 3,3-dichloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**1**) or 5,5-dichloro-barbituric acid (**15**) react with morpholine or piperidine to aminales of mesoxalyl heterocycles. The reaction has been extended to some other gem. dichloro compounds.

Nach *E. Ziegler* und Mitarb.¹ läßt sich 4-Hydroxy-carbostyryl in Dioxan mittels SO_2Cl_2 leicht in 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**1**) überführen. Dieses Verfahren kann auf verschiedene cyclische Malonyl-Verbindungen² übertragen werden, wobei jeweils Abkömmlinge der Dichlormalonsäure entstehen.

Solche reaktive Dichlorverbindungen kann man zur Synthese verschiedener Produkte heranziehen, wie z. B. zur Herstellung von Derivaten des Isatins³ oder, über entsprechende 3,3-Dialkoxyverbindungen, zu solchen des Indigotins⁴.

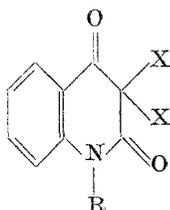
¹ *E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe*, Mh. Chem. **93**, 1376 (1962).

² *E. Ziegler und Th. Kappe*, Mh. Chem. **94**, 447 (1963).

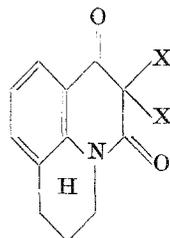
³ *E. Ziegler, Th. Kappe und R. Salvador*, Mh. Chem. **94**, 453, 698, 736 (1963).

⁴ *E. Ziegler und Th. Kappe*, Mh. Chem. **96**, 889 (1965).

Setzt man dagegen **1** mit Morpholin bzw. Piperidin um, so fallen die jeweiligen Aminale **2** und **3** (100 bzw. 76% d. Th.) an.

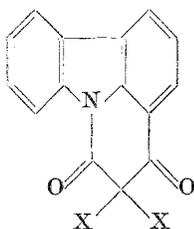


- 1:** R = H, X = Cl
2: R = H, X = NC₄H₈O
3: R = H, X = NC₅H₁₀
4: R = C₆H₅, X = NC₄H₈O

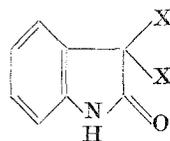


- 5:** X = Cl
6: X = NC₄H₈O
7: X = NC₅H₁₀

An Stelle von **1** können auch komplizierter gebaute gem. Dichlorverbindungen, wie etwa solche des 1,8-Trimethylen-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolins (**5**) oder des 5,6-Dihydro-4,6-dioxo-4H-pyrido[3,2,1-*jk*]-carbazols (**8**)*, eingesetzt werden.



- 8:** X = Cl **9:** X = NC₄H₈O **10:** X = Cl **11:** X = NC₄H₈O



Ferner lassen sich die geminalen Dichlorderivate des Oxindols (**10**), N-Phenyl-5-methyl-3-pyrazolons (**12**) und der Barbitursäure (**15**) dieser Reaktion zuführen.

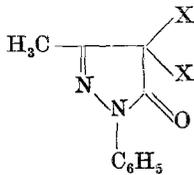
Das 3,3-Dimorpholino-oxindol (**11**) ist bereits von *Schönberg* und *Singer*⁵ durch Kondensation von Isatin mit Morpholin in Äthanol in 77proz. Ausbeute hergestellt worden. Auch die entsprechende Dipiperidino-Verbindung ist in der Literatur⁶ beschrieben.

Aus der Reihe fällt ω-Dichlor-o-hydroxy-acetophenon (**18**), das beim Behandeln mit Morpholin eine ringgeschlossene Verbindung mit nur einem Morpholinrest gibt. Sie ist auf Grund ihres IR-Spektrums als 2-Morpholino-3-oxo-2,3-dihydro-benzofuran (**19**) anzusehen. Die Konstitution von **19** ergibt sich ferner durch den hydrolytischen Abbau über

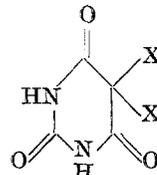
* Bezifferung nach R. R. I. 4551.

⁵ A. *Schönberg* und E. *Singer*, Chem. Ber. **98**, 812 (1965).

⁶ W. *Grassmann* und K. v. *Arnim*, Ann. Chem. **509**, 288 (1934).

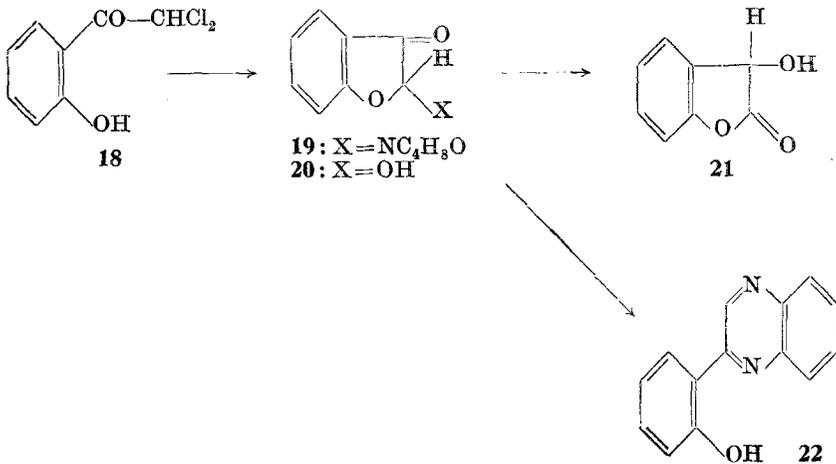


- 12: X = Cl
 13: X = NC₄H₉O
 14: X = NC₅H₁₀



- 15: X = Cl
 16: X = NC₄H₉O
 17: X = NC₅H₁₀

20 zum 3-Hydroxy-2,3-dihydro-benzo-furan-2-on (21)⁷ (o-Hydroxy-mandelsäure- γ -lacton), welches auch auf anderem Wege zugänglich ist-



Elegant verläuft in saurem Medium die Umsetzung von 19 mit o-Phenylendiamin zum 2-(2-Hydroxyphenyl)-chinoxalin (22), welches bereits von *Fries*⁸ aus Cumarin-3-on — allerdings auf umständlichem Wege — synthetisiert worden ist.

Im allgemeinen ist zu sagen, daß bei der Reaktion der erwähnten Dichlorverbindungen mit Morpholin immer sehr reine Endprodukte in hoher Ausbeute entstehen. Die entsprechenden Dipiperidino-Derivate sind dagegen schwieriger darzustellen und sind auch weniger stabil. Versuche, andere sek. Amine (z. B. Dibenzyl- oder Diäthylamin) einzusetzen, bringen kein eindeutiges Ergebnis.

Über weitere Reaktionen dieser Aminale, wie z. B. ihre leichte Umwandlung in die dazugehörenden cyclischen Ketone, wird noch zu berichten sein.

⁷ *K. Ladenburg, K. Folkers und R. T. Major, J. Amer. Chem. Soc.* **58**, 1292 (1936).

⁸ *K. Fries, Ann. Chem.* **442**, 296 (1925).

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

Experimenteller Teil

1. 3,3-Dimorpholino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (2)

2,3 g **1** werden in 10 ml Dimethylformamid (*DMF*) gelöst, auf 0° gekühlt und 5,26 ml Morpholin zugefügt. Unter Dunkelfärbung steigt die Temp. auf ca. 45° an und Morpholin · HCl scheidet sich in Form langer Nadeln ab. Nach etwa 30 Min. tropft man unter Rühren bei 0° 20 ml H₂O zu, wobei **2** kristallin anfällt; Ausb. 3,5 g (100% d. Th.). Gelbe Prismen aus Äthanol, die bei ca. 174° schmelzen (u. Zers.).

IR-Spektrum in KBr: 3250, 3170/cm (NH), 1690, 1670/cm (CO), 1600, 1590/cm (Aromat).

C₁₇H₂₁N₃O₄. Ber. C 61,62, H 6,39, N 12,68.
Gef. C 61,50, H 6,50, N 12,73.

2. 3,3-Dipiperidino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (3)

Analog aus 2,3 g **1** und 6 ml Piperidin. Aus Äthanol gelbe Prismen, Schmp. ca. 154° (u. Zers.). Ausb. 2,5 g (76% d. Th.).

C₁₉H₂₅N₃O₂. Ber. C 69,71, H 7,69, N 12,84.
Gef. C 69,59, H 7,74, N 12,95.

3. N-Phenyl-3,3-dimorpholino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (4)

Analog Versuch 1 aus 3 g N-Phenyl-3,3-dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin und 5,26 ml Morpholin bei 0°. Ausb. 4 g (100% d. Th.). Gelbe Kristalle aus Äthanol, Schmp. ca. 190° (u. Zers.).

C₂₃H₂₅N₃O₄. Ber. N 10,31. Gef. N 10,42.

4. 3,3-Dimorpholino-2,4-dioxo-1,8-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (6)

Aus 2,7 g **5** und 5,26 ml Morpholin in 10 ml *DMF* bei 0°. Gelbe Prismen aus Äthanol, Schmp. ca. 153° (u. Zers.); Ausb. 3,4 g (100% d. Th.).

C₂₀H₂₅N₃O₄. Ber. C 64,67, H 6,79, N 11,31.
Gef. C 64,85, H 6,83, N 11,55.

5. 3,3-Dipiperidino-2,4-dioxo-1,8-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (7)

Analog aus 2,7 g **5** und 6 ml Piperidin. Kristallisiert aus wenig Äthanol oder *DMF* in gelben Prismen; Schmp. ca. 148° (u. Zers.).

C₂₂H₂₉N₃O₂. Ber. N 11,94. Gef. N 11,84.

6. 5,6-Dihydro-5,5-dimorpholino-4,6-dioxo-4H-pyrido[3,2,1-jk]carbazol (9)

3 g **8** geben mit 5,26 ml Morpholin in 20 ml *DMF* bei 0° 3,2 g (80% d. Th.) **9**. Aus Butanol bzw. Cyclohexan gelbe Kristalle vom Schmp. ca. 185° (u. Zers.).

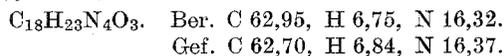
C₂₃H₂₃N₃O₄. Ber. C 68,13, H 5,73. Gef. C 68,16, H 5,63.

7. 3,3-Dimorpholino-oxindol (11)⁵

3 g **10** und 10,5 ml Morpholin in 16 ml *DMF* geben 6 g (100% d. Th.) an **11**. Aus viel Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 176—178° (u. Zers.). Ein Mischschmp. zeigt keine Depression.

8. 3-Methyl-4,4-dimorpholino-1-phenyl-5-pyrazolon (13)

Analog aus 4,8 g **12** und 10,5 ml Morpholin in 20 ml *DMF*. Das ölige Rohprodukt wird wiederholt mit H₂O behandelt und dann mit Methanol angewieben. Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 117—119° (u. Zers.). Ausb. 6,2 g (95% d. Th.).



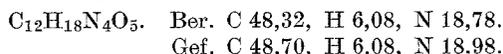
9. 3-Methyl-1-phenyl-4,4-dipiperidino-5-pyrazolon (14)

2,4 g **12** und 6 ml Piperidin werden in 8 ml *DMF* bei 20° umgesetzt und dann rasch auf 0° abgekühlt, da die Temp. sonst schnell ansteigt. Aus verd. Alkohol farblose Prismen, Schmp. 81°; Ausb. 1 g (30% d. Th.).



10. 5,5-Dimorpholino-barbitursäure (16)

Analog Versuch 1 aus 5,5 g **15** und 5,26 ml Morpholin bei 20°. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. ca. 230° (u. Zers.); Ausb. 2,5 g (86% d. Th.).



11. 5,5-Dipiperidino-barbitursäure (17)

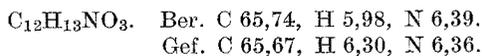
Analog Versuch 10 aus 2 g **15** und 6 ml Piperidin. Ausb. 1,7 g (57% d. Th.). Aus Äthanol farblose Prismen; Zers.-Schmp. > 200°.



12. 2-Morpholino-3-oxo-2,3-dihydro-benzofuran (19)

2 g **18** werden bei 20° in 2,5 ml *DMF* mit 5,26 ml Morpholin umgesetzt. Aus Methanol oder Äthanol farblose Prismen, Schmp. 93—95°; Ausb. 1,5 g (75% d. Th.).

IR-Spektrum in KBr: 1730/cm (C=O), 1620/cm (Aromat).

13. o-Hydroxy-mandelsäure- γ -lacton⁷ (21)

Man erwärmt 2 g **19** in einer Mischung von 2 ml konz. HCl und 7 ml H₂O, bis alles gelöst ist. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle ab, die sich aus Benzol reinigen lassen. Schmp. 107—108°. Ausb. 1 g (100% d. Th.). Der Mischschmp. mit einem Literaturpräparat⁷ zeigt keine Depression.

14. 2-(2-Hydroxyphenyl)-chinoxalin (22)⁸

Beim Zusammenbringen einer Lösung von 1,5 g **19** in 10 ml Äthanol mit einer solchen von 0,7 g o-Phenylendiamin in 5 ml H₂O und 2 ml Äthanol sowie 1 ml konz. HCl fällt ein gelber Niederschlag an. Aus wenig Eisessig Nadeln vom Schmp. 188—189°; Lit.⁸ 189°. Ausb. 1,2 g (100% d. Th.).