

## Synthesen von Heterocyclen, 131. Mitt.:

Über die Reaktionen einiger Mesoxalylheterocyclen  
und ihrer Aminale

Von

**Th. Kappe, E. Ziegler, E. Reichel-Lender und P. Fritz**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. März 1969)

Die Reaktion der Chinisatin-aminale **1**, **2** und **10** mit Phenol in Eisessig/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gibt die Carbinole **5**, **6** und **12**, die mit Zn/HCl zu den entsprechenden 4-Hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-carbostyrylen **7**, **8** und **13** reduziert werden. Die Kondensation des Chinisatin-hydrats (**3**) mit Malonester zu **15** läßt sich mit Morpholin katalysieren; die Reaktion von **3** mit 2-Picolin zu **17** erfolgt beim Erhitzen der Komponenten.

*Syntheses of Heterocycles, CXXXI: Reactions of Some Mesoxalyl Heterocycles and Their Aminals*

The reaction of the quinisatin-aminals **1**, **2**, and **10** with phenol in acetic acid in the presence of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gives the carbinols **5**, **6** and **12**. These compounds are reduced with Zn/HCl to yield 4-hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-2-quinolones (**7**, **8**, and **13**). The condensation of quinisatin-hydrate **3** with ethyl malonate to **15** is catalyzed with morpholine. The reaction of **3** with 2-picoline gives **17**.

Die Chloratome im 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, welches in praktisch quantitativer Ausbeute durch Chlorierung des 4-Hydroxy-carbostyryls zugänglich ist, lassen sich mit sek. Aminen wie Morpholin oder Piperidin unter Bildung heterocyclischer Aminale (z. B. **1**) austauschen<sup>1</sup>. Wohl die wichtigste Reaktion dieser Verbindungsklasse ist die leicht erfolgende saure Hydrolyse zu den entsprechenden vic. Tri-carbonylverbindungen (bzw. deren Hydraten)<sup>2</sup>. Die Kondensation der Aminale sowie der Carbonylverbindungen mit o-Phenylendiamin ist be-

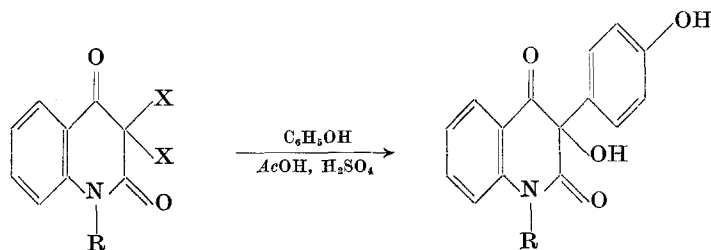
<sup>1</sup> Th. Kappe, E. Lender und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 990 (1968).

<sup>2</sup> Th. Kappe, E. Lender und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 2157 (1968).

reits untersucht worden<sup>3</sup>. Im folgenden soll die Kondensation dieser Verbindungen mit Phenol bzw. Malonester und Picolin beschrieben werden.

Die Reaktion des Aminals **1** mit Phenol in Eisessig in Gegenwart von  $H_2SO_4$  liefert bei gewöhnlicher Temperatur **5** in 75proz. Ausbeute. Zur gleichen Verbindung führt die Umsetzung des Chinisatin-hydrates (**3**) mit Phenol. Die N-substit. Derivate **6** und **12** werden aus den entsprechenden Aminalen **2** und **10** sogar in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Versuche, eine Kondensation mit 2 Mol Phenol durch Anwendung eines Phenolüberschusses, Erhöhung der Reaktionstemperatur oder durch erneute Reaktion<sup>4</sup> des Carbinols **5** mit Phenol zu erreichen, blieben erfolglos.

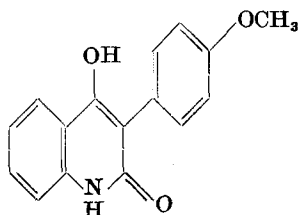
Die Kondensation von Carbonylgruppen mit 2 Mol Phenol unter Ausbildung des Dihydroxy-diarylmethan-Systems geht auf *A. v. Baeyer*<sup>5</sup> zurück. Aldehyde und Ketone (auch heterocyclische) sowie eine Carbonylgruppe in Verbindungen vom Typ des Phthalsäure- oder Homophthalsäure-anhydrids reagieren in analoger Weise. Man nimmt an, daß diese Umsetzung über



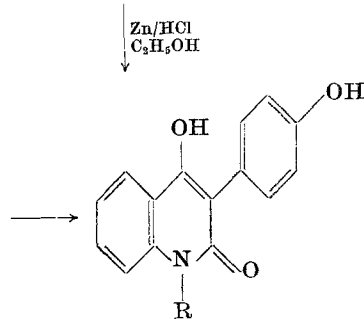
- 1: R = H, X =  $NC_4H_9O$   
 2: R =  $C_6H_5$ , X =  $NC_4H_9O$   
 3: R = H, X = OH  
 4: R =  $C_6H_5$ , X = OH

- 5: R = H  
 6: R =  $C_6H_5$

p-Methoxyphenyl-  
malonester  
+ Anilin



**9**

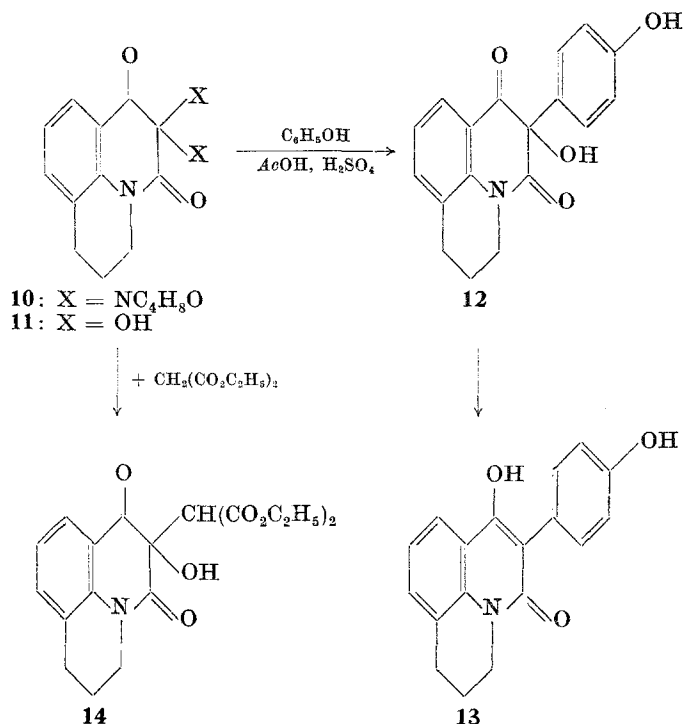


- 7: R = H  
 8: R =  $C_6H_5$

<sup>3</sup> *Th. Kappe, E. Reichel-Lender und E. Ziegler, Mh. Chem. 100, 458 (1969).*

<sup>4</sup> *Th. Kappe und M. D. Armstrong, J. Org. Chem. 29, 826 (1964).*

<sup>5</sup> *H. Krauch und W. Kunz, Reaktionen der Organ. Chemie, Heidelberg 1966, S. 40.*



p-Hydroxy-benzylalkohole als Zwischenstufe verläuft<sup>6</sup>. Die im sauren Medium bekanntermaßen leicht erfolgende Bildung von Benzylkationen führt jedoch dazu, daß die Reaktion nicht auf dieser Stufe stehenbleibt, sondern ein weiteres Phenolmolekül substituiert wird<sup>4</sup>. Nur in gewissen Fällen von sterischer Hinderung bleibt die Kondensation auf der Carbinolstufe stehen, jedoch nur dann, wenn die Möglichkeit zur Bildung ungesättigter Systeme durch Wasserabspaltung besteht<sup>6</sup>.

Die Bildung der Carbinole **5**, **6** und **12** ist demnach bemerkenswert. Ein ähnliches Verhalten ist allerdings auch bei der Kondensation des Alloxans mit Phenol beobachtet worden<sup>7, 8</sup>. Das erhaltene Produkt ist zwar von *Biltz*<sup>8</sup> als Phenylhalbketal des Alloxans formuliert worden, an der Struktur dieser Verbindung als 5-Hydroxy-5-(p-hydroxyphenyl)-barbitursäure besteht aber auf Grund eines Abbaus<sup>9</sup> zur p-Hydroxyphenyltartronsäure kein Zweifel. Da Chinisatin und Alloxan als Mesoxalylheterocyclen aufzufassen sind, ist diese Analogie im chemischen Verhalten nicht überraschend. Sterische Gründe können in diesen Fällen für das Stehenbleiben der „*Baeyer-Reaktion*“ auf der Carbinolstufe kaum angeführt werden. Die Ursache dürfte ein Nachbargruppeneffekt der beiden Carbonylgruppen sein, welche die protonenkataly-

<sup>6</sup> *M. E. McGreal, V. Niederl und J. B. Niederl, J. Amer. Chem. Soc.* **61**, 345, 348, 1785 (1939), und dort zit. Literatur.

<sup>7</sup> *Boehringer & Söhne, D.R.P. 107 720; Chem. Zbl.* **1900 I**, 1113.

<sup>8</sup> *H. Biltz, Ber. dtsh. chem. Ges.* **45**, 3669 (1913).

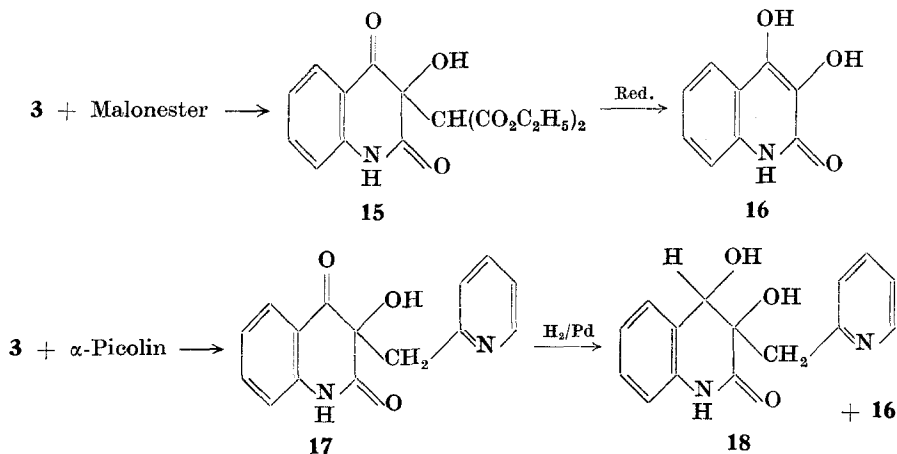
<sup>9</sup> *Boehringer & Söhne, D.R.P. 115 817; Chem. Zbl.* **1901 I**, 72.

sierte Wasserabspaltung (z. B. aus 5) und Ausbildung eines Carboniumions wirkungsvoll unterdrückt. Eine benachbarte Amidcarbonylgruppe kann diesen Effekt noch nicht herbeiführen, wie die Kondensationsfähigkeit<sup>10</sup> des Isatins zum „Diphenolisatin“<sup>11</sup> beweist.

Das IR-Spektrum von 5 zeigt in Übereinstimmung mit den bisher bekannten Spektren<sup>12</sup> von 3,3-disubstit. 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen zwei Carbonylabsorptionen bei 1710 und 1670/cm. Mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von etwas Pyridin gibt sowohl 5 als auch die N-substit. Verbindung 12 jeweils ein Diacetylderivat.

Eine wesentliche Stütze zur Sicherung der Konstitution dieser Kondensationsprodukte bildet die Reduktion mit Zn-Staub und HCl in Äthanol. Sie führt erwartungsgemäß zum 4-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-carbostyryl 7 bzw. den Derivaten 8 und 13. Die Struktur von 7 ist durch eine unabhängige Synthese, ausgehend von Anilin und p-Methoxyphenylmalonsäure-diäthylester, bewiesen worden. Das durch Thermolyse der genannten Verbindungen zugängliche 4-Hydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)-carbostyryl (9) wird mit HBr in Eisessig glatt unter Bildung von 7 demethyliert. Damit ist auch die Kondensationsstelle in 5 am C-Atom in 3-Stellung eindeutig festgelegt.

Die Addition von Malonester an Chinisatin (3) und „1,8-Trimethylenchinisatin“ (11) erfolgt in Gegenwart von Morpholin als Katalysator. Die



<sup>10</sup> A. v. Baeyer und M. J. Lazarus, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 2637 (1885).

<sup>11</sup> Das Diacetylderivat des Diphenolisatins hat unter dem Namen „Isacen“® in der Medizin weitverbreitete Anwendung als Purgativum gefunden. Ein analoges Produkt ist von uns durch Kondensation des 1,7-Trimethylenisatins mit 2 Mol Phenol und anschließende Acetylierung für pharmakologische Untersuchungen hergestellt worden. Die Darstellung wird im Exper. Teil beschrieben.

<sup>12</sup> Th. Kappe, H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 1954 (1968).

so erhaltenen Verbindungen **15** und **14** liefern bei der Reduktion sowohl mit Zn/HCl als auch in neutralem Medium mit Na-dithionit<sup>2</sup> nicht die erwarteten 3-Bis(äthoxycarbonyl)-methyl-4-hydroxy-carbostyrile, sondern — wahrscheinlich über ein Retroaldolgeichgewicht — die Reduktionsprodukte der Chinisatine (z. B. das Redukton **16**).

Beim Erhitzen von Chinisatin-hydrat (**3**) mit 2-Picolin erhält man 3-Hydroxy-2,4-dioxo-3-(2'-picolyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**17**). Die nichtkatalytische Reduktion dieser Verbindung mit Na-dithionit gelingt nicht; bei der Hydrierung an Pd in Äthanol entsteht jedoch neben **16** in geringer Menge (25% d. Th.) eine weitere Substanz, die aber auch nicht das erwartete 4-Hydroxy-3-(2'-picolyl)-carbostyryl ist, sondern auf Grund der IR- und NMR-Spektren das Glycol **18**.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der J. R. Geigy AG, Basel.

### Experimenteller Teil\*

#### 1. 3-Hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**5**)

Ein Gemisch von 2 g 3,3-Dimorpholino-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**1**), 12 ml Eisessig, 0,5 ml H<sub>2</sub>O, 1 g Phenol und 2 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird etwa 30 Min. stehengelassen. Dabei hellt sich die zunächst dunkelrote Farbe der Lösung allmählich auf. Nach Zugabe von 40 ml H<sub>2</sub>O läßt man 20 Stdn. stehen, wobei **5** kristallin anfällt. Aus Wasser hellbeige Rhomben. Schmp. 208 bis 210° (u. Zers.); Ausb. 1,1 g (75% d. Th.).

IR: 3400—3200/cm (OH, NH); 1710/cm (C=O an C-4); 1670/cm (Amid-carbonyl); 1610, 1590/cm (Aromat).

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 66,91, H 4,12, N 5,22.  
Gef. C 66,64, H 4,26, N 5,47.

#### 3-Acetoxy-3-p-acetoxyphenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

0,6 g **5** werden mit 5 ml Ac<sub>2</sub>O und 2 Tropfen Pyridin 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Ac<sub>2</sub>O wird aus verd. Alkohol umkristallisiert. Farblose Rhomben, Schmp. 218—220°.

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>. Ber. C 64,59, H 4,28, N 3,96.  
Gef. C 64,63, H 4,37, N 3,92.

#### 2. 3-Hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-2,4-dioxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**6**)

Analog Versuch 1 aus 2 g **2**. Ausb. 1,7 g (100% d. Th.). Aus verd. Aceton farbl. Prismen, Schmp. 232—234° u. Zers.

C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 73,03, H 4,38, N 4,06.  
Gef. C 73,07, H 4,43, N 4,10.

\* Die IR-Spektren sind in KBr aufgenommen. Bei den NMR-Spektren sind δ-Werte in ppm angegeben.

## 3. 4-Hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-carbostyril (7)

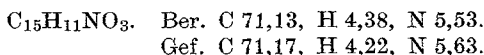
## a) Durch Reduktion von 5

0,5 g 5 löst man in 15 ml Äthanol, 2 ml H<sub>2</sub>O und 2 ml konz. HCl und reduziert mit Zn-Staub in der Siedehitze. Es wird noch heiß filtriert, zur Trockne eingeengt und durch Anreiben mit Wasser zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0,47 g (100% d. Th.). Aus Äthanol farbl. Prismen, Schmp. 302—304° u. Zers.

## b) Durch Ätherspaltung aus 9

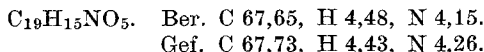
1 g 9 wird mit 10 ml Eisessig und 10 ml 48proz. HBr 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man gießt in Eiswasser und kristallisiert den Niederschlag zweimal aus Äthanol um. Farbl. Prismen, Schmp. und Mischschmp. 302—304°. Ausb. 0,8 (80% d. Th.).

Ident. IR-Spektren: 3480/cm scharf (phenol. OH); 3200—2800/cm breit (NH, OH assoz.); 1640—1630/cm (C=O); 1610, 1600/cm (C=C, Aromat).



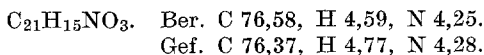
## 4-Acetoxy-3-p-acetoxyphenyl-carbostyril

Auf die übliche Weise durch Erhitzen von 7 mit Ac<sub>2</sub>O in Gegenwart von Na-Acetat in quantitat. Ausb. Aus Äthanol farbl. lange Nadeln, Schmp. 245 bis 246°.



## 4. 4-Hydroxy-3-p-hydroxyphenyl-1-phenyl-carbostyril (8)

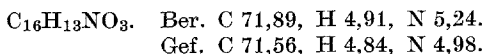
Analog Versuch 3a werden 0,4 g 6 reduziert. Ausb. 0,35 g (100% d. Th.). Aus verd. Methanol farblose Prismen, Schmp. 285—287° u. Zers.



## 5. 4-Hydroxy-3-p-methoxyphenyl-carbostyril (9)

0,93 g (0,01 Mol) Anilin und 2,7 g (0,01 Mol) p-Methoxyphenylmalonsäure-diäthylester<sup>13</sup> werden 90 Min. auf 200° und weitere 60 Min. auf 250° erhitzt. Man nimmt mit 50 ml 2*n*-NaOH auf, schüttelt zweimal mit je 30 ml CHCl<sub>3</sub> aus und fällt 9 durch Ansäuern der alkal. Schicht aus. Farblose Prismen aus Äthanol, Schmp. 305—309° (Zers.). Ausb. 2,0 g (75% d. Th.).

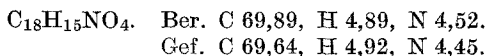
IR: 3200—2800/cm breit (OH, NH assoz.); 1640/cm (C=O); 1595/cm (C=C, Aromat).

6. 2-Hydroxy-2-p-hydroxyphenyl-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*, 5*H*-benzo-[ij]chinolizin (12)

Analog Versuch 1 aus 1 g 10 und 0,5 g Phenol in 6 ml Eisessig und 1 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach dem Aufhellen der Lösung setzt man 40 ml H<sub>2</sub>O zu,

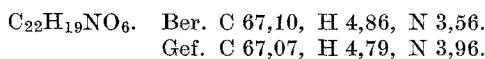
<sup>13</sup> Dieser Ester ist in den Laboratorien der J. R. Geigy AG., Basel, hergestellt worden.

worauf fast farblose Kristalle ausfallen. Ausb. 0,9 g (100% d. Th.). Aus Eisessig Prismen, Schmp. 239—240° (Zers.).



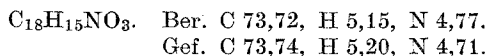
*2-Acetoxy-2-p-acetoxyphenyl-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H, 5H-benzo-[ij]chinolizin*

Aus **12** mit Essigsäureanhydrid und Pyridin. Aus Äthanol farbl. Prismen, Schmp. 187—188°.



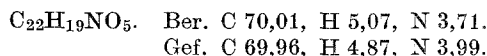
7. *1-Hydroxy-2-p-hydroxyphenyl-6,7-dihydro-3H, 5H-benzo[ij]chinolizin-3-on (13)*

Analog Versuch 3a aus 0,5 g **12**. Ausb. 0,47 g (100% d. Th.). Aus Äthanol farbl. Prismen, Schmp. 257—259° (Zers.).



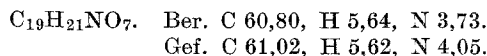
*1-Acetoxy-2-p-acetoxyphenyl-6,7-dihydro-3H, 5H-benzo[ij]chinolizin-3-on*

Aus **13** mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  in Gegenwart von Na-acetat. Farbl. Prismen aus Äthanol Schmp. 199—200°.



8. *2-Bis(äthoxycarbonyl)methyl-2-hydroxy-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H, 5H-benzo[ij]chinolizin (14)*

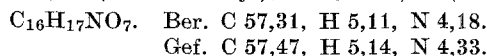
Versetzt man 0,55 g (0,0025 Mol) „1,8-Trimethylenchinasatinhydrat“ (**11**) in 5 ml Äthanol mit 0,4 g (0,0025 Mol) Malonsäurediäthylester und einem Tropfen Morpholin, so erhält man durch Erwärmen und nachfolgendes Abkühlen **14** in kristalliner Form. Aus wenig Aceton hellgelbe Prismen, Schmp. 115—117° (rot). Ausb. 0,35 g (45% d. Th.).



9. *3-Bis(äthoxycarbonyl)methyl-3-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (15)*

Eine Lösung von 1 g (0,005 Mol) Chinisatin-hydrat (**3**) in 6 ml Äthanol wird erwärmt und mit 0,8 g (0,005 Mol) Malonester sowie 1 Tropfen Morpholin als Katalysator zur Umsetzung gebracht. Nach dem Abkühlen erhält man hellgelbe Prismen, die aus Aceton umkristallisiert werden, Schmp. 171—173° (unter Rotfärbung). Ausb. 1,5 g (88% d. Th.).

IR: 3350—2950/cm (NH, OH assoz.); 1730/cm (Estercarbonyl); 1710/cm ( $\text{C}=\text{O}$  an C-4); 1670/cm (Amidcarbonyl); 1615, 1590/cm (Aromat).



Die Reduktion von **15** mit Zn/HCl oder Na-Dithionit in Äthanol liefert quantitativ *3,4-Dihydroxy-carbostyryl (16)*.

10. *3-Hydroxy-2,4-dioxo-3-(2-picolyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (17)*

1,9 g Chinisatin-hydrat (**3**) erhitzt man in 5 ml  $\alpha$ -Picolin 2 Stdn. unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird mit Petroläther digeriert und der verbleibende Rückstand mit 10 ml kaltem Methanol angerieben. Aus Äthanol oder Aceton farbl. Prismen, Schmp. 200—202° (Zers.). Ausb. 1,8 g (65% d. Th.).

IR: 3380/cm scharf (OH); 3200—2800/cm (NH); 1710/cm (C=O an C-4); 1670/cm (Amidcarbonyl); 1620, 1590/cm (Aromat).

NMR in DMSO: 3,6 (CH<sub>2</sub>); 6,5 (OH); 7,0—8,2 (8 arom. Protonen); 10,7 (NH).

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 67,15, H 4,51, N 10,45.  
Gef. C 67,27, H 4,55, N 10,27.

11. *3,4-Dihydroxy-3-(2-picolyl)-3,4-dihydro-carbostyryl (18)*

Die Lösung von 1,7 g **17** wird in 50 ml Äthanol in Gegenwart von 0,4 g 5proz. Pd/Aktivkohle bei 50° und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge H<sub>2</sub> (in etwa 7 Stdn.) filtriert man vom Katalysator und engt das Filtrat, welches stark nach  $\alpha$ -Picolin riecht, auf etwa 20 ml ein, worauf **18** in Form derber Prismen ausfällt. Die Umkristallisation erfolgt aus Xylol, dem wenig Äthanol zugesetzt ist. Ausb. 0,4 g (25% d. Th.); Schmp. 209—211°.

IR: 3460/cm (OH); 3200—2900/cm (NH, OH assoz.); 1685/cm (C=O); 1595/cm (Aromat).

NMR in DMSO: 3,2 (CH<sub>2</sub>); 4,5 (H an C-4); 5,9 breit (2 OH); 7,0—8,0 (7 arom. H); 8,4 (1 H  $\alpha$  zum N im Pyridinring).

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 66,65, H 5,22, N 10,37.  
Gef. C 66,57, H 5,04, N 10,01.

Die Mutterlauge von **18** enthält noch *3,4-Dihydroxy-carbostyryl (16)*. Durch Umkristallisation aus Wasser lassen sich 0,5 g (45% d. Th.) rein gewinnen.

12. *3,3-Bis(4-hydroxyphenyl)-1,7-trimethylen-oxindol*

1 g 1,7-Trimethylen-isatin<sup>14</sup> und 1,5 g Phenol werden in 7 ml Eisessig gelöst. Man tropft 1,7 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hinzu, erwärmt auf 40—50°, bis die anfänglich dunkelrote Lösung hellgelb geworden ist (etwa 15 Min.) und fügt nach dem Erkalten 60 ml Wasser hinzu. Nach mehrstdg. Stehen scheiden sich 1,85 g (97% d. Th.) ab. Die Reinigung kann durch Umfällen aus NaOH/HCl oder Äthanol/H<sub>2</sub>O erfolgen. Prismen aus Nitrobenzol, Schmp. 260—263° u. Zers.

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. N 3,92. Gef. N 3,94.

*3,3-Bis(4-acetoxyphenyl)-1,7-trimethylen-oxindol*

1,4 g des „Diphenolisatins“ werden mit 4 ml Ac<sub>2</sub>O erhitzt. Die Ausgangssubstanz geht hierbei nach kurzer Zeit in Lösung. Nach etwa 5 Min. beginnt das gebildete Diacetat auszufallen. Zur Vervollständigung der Reaktion erhitzt man noch 20 Min. und fügt nach dem Erkalten 15 ml 80proz. Äthanol hinzu. Ausb. 1,5 g (87% d. Th.). Aus Eisessig oder 1-Butanol Prismen bzw. Stäbchen, die unscharf bei 213—217° schmelzen.

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. C 73,45, H 5,25, N 3,17.  
Gef. C 73,55, H 5,44, N 3,09.

<sup>14</sup> E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **94**, 698 (1964).