

Zur Synthese von 4-Aminochinolinen durch intramolekulare *Friedel—Crafts-Reaktion*

Harry Schäfer und Karl Gewalt*

Sektion Chemie, Technische Universität Dresden, DDR-8027 Dresden,
Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 27. Juni 1977)

The Synthesis of 4-Amino-quinolines by Intramolecular Friedel—Crafts Reaction

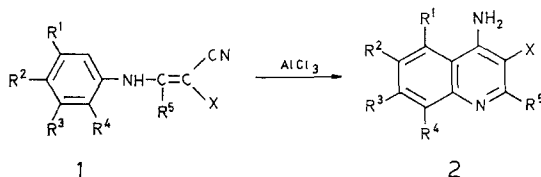
Treatment of arylaminomethylene-malononitriles, -cyanoacetamides and - ω -cyanoacetophenones with AlCl_3 yields substituted 4-aminoquinolines **2**, while quinolin-4-ones **3** are obtained from ethyl arylaminomethylene cyanoacetates. N- β -naphthylecyanoacetamide reacts in the presence of AlCl_3 to form 1-amino-3-benzo[*f*]quinolinone (**6**). Isothiazolo[4,3-*c*]quinolines (**10**) and pyrimido[5,4-*c*]quinolines (**11**, **12**) can be obtained from **2**. 4-Aminoquinoline-3-carboxylic acids derived from **2**, can be decarboxylated. **3** are cyclized to form oxazino[5,6-*c*]quinolinones (**4**).

Die meisten Synthesewege für 4-Aminochinoline beruhen auf der Aminolyse von 4-Chlorchinolinen. 4-Amino-3-phenylchinoline wurden aber auch schon von Lamant¹ durch *Friedel—Crafts-Reaktion* aus substituierten 2-Arylamino-1-arylacrylnitrilen hergestellt. Letztere gehören bereits zum Verbindungstyp **1**, sie sind aber unbequemer zugänglich. Ein weiteres Beispiel für eine solche Nitrilecyclisierung, die zur *Hoesch-Synthese* von 4-Chinolonen benutzt wurde, ist soeben bekannt geworden². Wir konnten kürzlich zeigen, daß sich Arylaminomethylen-cyanamide in Gegenwart von AlCl_3 zu 4-Aminochinazolinen³, und Arylhydrazono-cyanessigsäurederivate zu 4-Aminocinnolinen⁴ cyclisieren. Es lag deshalb nahe, in Analogie zu dem i. c.¹ genannten Syntheseweg auch die leicht erhältlichen Arylaminomethylen-cyanessigsäurederivate **1**⁵ der gleichen Prozedur zu unterwerfen, um so auf relativ einfache Weise bi- oder polyfunktionelle Chinoline zugänglich zu machen.

Wir fanden, daß sich die Arylaminomethylenmalonitrile **1 a—e**, -cyanacetamide **1 f, g** und - ω -cyanacetophenone **1 h, j** in siedendem Chlorbenzol und in Gegenwart der 2—3fach molaren Menge AlCl_3 zu den 4-Aminochinolin-3-carbonsäurederivaten **2 a—g** und 4-Amino-

chinolyl-3-phenylketonen **2 h, j** cyclisieren, darunter auch zu benzo-kondensierten Verbindungen (Ausb. 40—90%). Auch die 3-Arylamino-3-methylthio-2-cyanacrylnitrile **1 k, l**,⁷ waren zu den 4-Amino-3-cyan-2-methylthio-chinolinen **2 k, l** cyclisierbar.

Erwartungsgemäß steigen die Ausbeuten mit der Reaktivität des Aromaten. *p*-Nitranilinomethylenmalonitril ließ sich nicht mehr cyclisieren. Die Ausgangsprodukte **1 f—j** sind sterisch nicht einheitlich, es ist aber anzunehmen (vgl. ¹), daß sie sich in Gegenwart von AlCl_3 isomerisieren können.



1,2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
a	H	H	H	H	H	CN
b	H	H	CH ₃	H	H	CN
c	H	CH ₃	H	H	H	CN
d	-(CH=CH) ₂ -		H	H	H	CN
e	H	H	-(CH=CH) ₂ -		H	CN
f	H	H	CH ₃	H	H	CONH ₂
g	-(CH=CH) ₂ -		H	H	H	CONH ₂
h	H	CH ₃	H	H	H	COC ₆ H ₅
j	-(CH=CH) ₂ -		H	H	H	COC ₆ H ₅
k	H	H	H	H	SCH ₃	CN
l	-(CH=CH) ₂ -		H	H	SCH ₃	CN

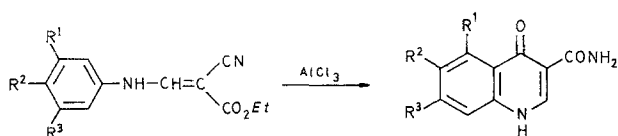
2 a ist bereits aus 4-Chlor-3-cyanchinolin und NH_3 im geschlossenen Rohr hergestellt worden⁸ (über die Abweichung der Schmp. vgl. Tab. 1).

Die Arylaminomethylencyanessigester **1 m, o**⁵ cyclisieren sich unter gleichen Bedingungen zu 4-Chinolinonen (vgl. dazu⁷). Die Nitrilgruppe wird erst sekundär angegriffen, so daß man nach der Aufarbeitung die Amide **3 a, b** isoliert. Letztere kondensieren sich mit Acetanhydrid, wie erwartet, zu den 1,3-Oxazino[5,6-*c*]chinolinen **4**. Den Anilinomethylencyanessigester selbst konnten wir nicht cyclisieren.

Unter Anwendung dieses Syntheseweges cyclisierten wir das *N*- β -Naphthyl-cyanacetamid (**5**)⁹ zu dem analogen 1-Amino-3-benzo[*f*]chinolinon (**6**); diese Reaktion ließ sich aber nicht mehr auf das *N*-Cyanacetanilid übertragen.

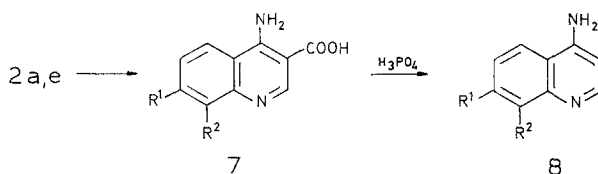
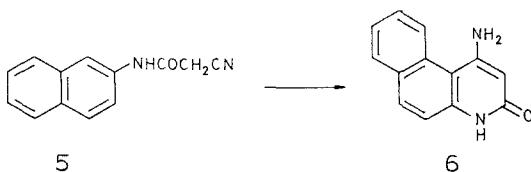
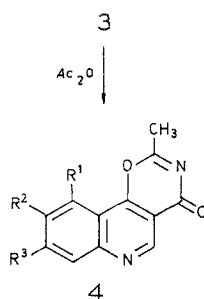
Die Verbindungen **2**, deren Tautomerie von uns nicht untersucht wurde, sind sehr schwache, schwer acylierbare Basen. Die Nitrilgruppe

ist, wie am Beispiel **2 a, e** gezeigt wird, verseifbar. Die erhaltenen Säuren **7** decarboxylieren sich in H_3PO_4 zu den Aminen **8**. Auf diese Weise ist auch das 4-Aminochinolin¹⁰ selbst erhältlich (**8 a**).



1 m, o
 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ wie bei **3, 4 a, b**

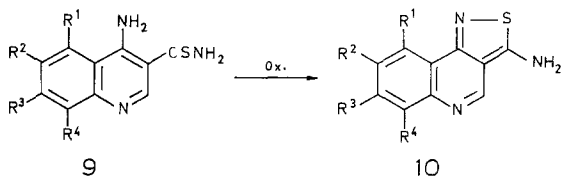
3, 4	R^1	R^2	R^3
a	H	H	CH_3
b	$-(\text{CH}=\text{CH})_2-$	H	



7, 8	R^1	R^2
a	H	H
b	$-(\text{CH}=\text{CH})_2-$	

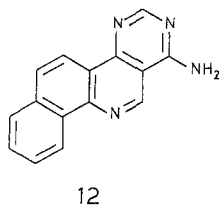
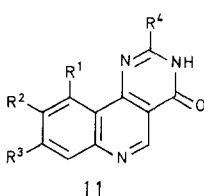
Eine H_2S -Addition an die o-Aminonitrile **2 a—e** ist nur unter Druck möglich. Von den erhaltenen 4-Aminochinolin-3-carbothioamiden (**9**) ließen sich nur die benzokondensierten (**9 b, c**) nach üblicher Methode glatt zu den Aminoisothiazolo[4,3-c]chinolinen **10 b, c** oxydieren. **9 a** lieferte dagegen ein uneinheitliches und von uns nicht näher untersuchtes Produkt; durch Oxydation mit Jod bildete es unter Entschwefelung **2 a** zurück. **9 a** zeigt offensichtlich ein ähnliches Verhalten, wie es kürzlich für das 2-Aminochinolin-3-carbothioamid beschrieben wurde, das sich nicht oxydativ cyclisieren ließ¹¹.

Die Behandlung der *o*-Aminoamide **2 f, g** mit Formamid oder Acetanhydrid liefert erwartungsgemäß Pyrimido[5,4-*c*]chinolinone **11**. Dagegen war eine Cyclisierung der *o*-Aminonitrile mit Formamid¹² nur im Falle von **2 e** erfolgreich, es resultierte das benzokondensierte Aminopyrimido[5,4-*c*]chinolin **12**.

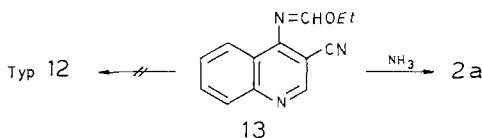


9,10	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a*	H	H	H	H
b	-(CH=CH) ₂ -		H	H
c	H	H	-(CH=CH) ₂ -	

*10a nicht erhältlich



11	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	H	H	CH ₃	H
b	-(CH=CH) ₂ -	H	CH ₃	



Versuche zur Darstellung der Verbindungen vom Typ **12** nach der üblichen, von *Taylor* angegebenen Methode¹² führten hier nicht zum Ziele: Die zunächst aus **2 a, d, e** und Orthoameisensäureester erhältlichen *o*-(Äthoxymethylenamino)-nitrile **13** bilden bei der Behandlung mit NH₃ oder N₂H₄ die Ausgangsverbindungen zurück. Ferner gelang es uns auch nicht, die *o*-Aminoketone **2 h, j** einer *Friedländer*-Reaktion zu unterwerfen.

Dem VEB Chemiekombinat Bitterfeld danken wir für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Aminochinoline **2 a**—**1** (Allgemeine Arbeitsvorschrift). 20 mMol α -(Arylaminomethylen)-nitril **1**⁵ werden in 50 ml Chlorbenzol suspendiert und mit 7,8 g einwandfreiem, frisch gepulvertem AlCl_3 30—45 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten rührt man in 300 ml 10proz. HCl ein und saugt den Niederschlag ab.

Tabelle 1. 4-Amino-chinoline **2**

Nr.	Schmp., °C	Ausb., %	Formel*
2 a	305—307° ^a (DMF)	34	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3$
2 b ^b	300—302 (DMF)	62	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3$
2 c	303—306 (Pyridin)	70	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3$
2 d	231—232 (EtOH)	88	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3$
2 e	282—283 (DMF)	91	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3$
2 f	283—285 (EtOH)	66	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$
2 g	225—227 (MeOH)	76	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$
2 h	218—221 (Essigester)	53	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$
2 j	193—196 (Essigester)	62	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$
2 k	192—193 (Acetonitril)	43	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$
2 l	174—176 (EtOH)	45	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$

^a Im geschl. Rohr (Subl. ab 276°); Lit.⁸: Schmp. 250—260°.

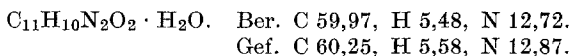
^b NMR in $\text{DMSO}-d_6$ (τ -Werte): CH_3 7,6 s, H^2 1,6 s, H^5 1,8 d, H^6 2,7 d, H^8 2,4 s.

* Durch Analyse (CH, N) bestätigt.

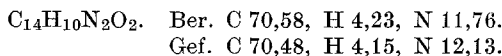
Aufarbeitung: Bei **2 a**—**c** wird das Filtrat aufgearbeitet (die Fällung besteht hauptsächlich aus nicht umgesetztem **1**): Man trennt das Chlorbenzol ab und macht die wäßr. Phase mit 40proz. KOH alkalisch. Die freie Base wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert. Bei **1 d**—**1** wird der Niederschlag aufgearbeitet: Man löst oder suspendiert diesen in 100—150 ml EtOH (**2 d, e, h, l**) oder 50—100 ml DMF (**2 f, g, j, k**) und macht mit 10proz. NH_3 -Lösung bei 60° deutlich alkalisch. Nur bei **2 g, h, k** wird danach noch zusätzlich mit Wasser verdünnt. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser wird umkristallisiert (siehe Tab. 1).

1,4-Dihydro-7-methyl-4-oxo-chinolin-3-carboxamid (3 a)

6,9 g (30 mMol) **1 m** werden mit 10 g frisch pulverisiertem AlCl_3 in 50 ml Chlorbenzol 90 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man in 300 ml 10proz. HCl ein; nach 12 Stdn. wird das Rohprodukt abgesaugt, in 10proz. NH_3 gelöst, filtriert und das Filtrat mit 30proz. Essigsäure angesäuert. Nach Umkristallisation aus 50proz. Essigsäure wird im Vak. bei 100° über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 4 g (61%), Schmp. $303\text{--}305^\circ$.

*1,4-Dihydro-4-oxo-benzo[*f*]chinolin-3-carboxamid (3 b)*

Analog zu **3 a** erhält man aus 8,1 g (30 mMol) **1 o** 6,5 g (90%) **3 b**, Schmp. $300\text{--}303^\circ$ (Zers.) (aus 30proz. Essigsäure).

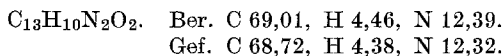
*Methyl-1,3-oxazino[5,6-*c*]chinolin-4-one (4); allgemeine Arbeitsvorschrift*

10 mMol **3** werden in 15 ml Ac_2O 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wird abgesaugt und aus *DMF* umkristallisiert.

*2,8-Dimethyl-1,3-oxazino[5,6-*c*]chinolin-4-on (4 a)*

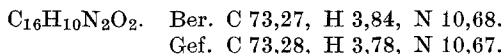
Ausb. 78%, Schmp. $232\text{--}234^\circ$.

IR (KBr): $\text{CO } 1775 \text{ cm}^{-1}$.

*2-Methyl-benzo[*f*]-1,3-oxazino[5,6-*c*]chinolin-4-on (4 b)*

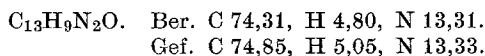
Ausb. 88%, Schmp. $258\text{--}261^\circ$.

IR (KBr): $\text{CO } 1780 \text{ cm}^{-1}$.

*1-Amino-benzo[*f*]chinolin-4(3*H*)-on (6)*

4,2 g (20 mMol) **5** erhitzt man in 50 ml Chlorbenzol unter Zusatz von 7 g frisch gepulvertem AlCl_3 1 Stde. zum Sieden. Nach dem Erkalten wird in 150 ml 10proz. HCl eingerührt, abgesaugt und das Rohprodukt mit Wasser gewaschen. Ausb. 3,5 g (83%), Schmp. $360\text{--}362^\circ$ (aus *EtOH*).

IR (KBr): $\text{NH } 3325, 3230, \text{ CO } 1655 \text{ cm}^{-1}$.

*4-Amino-chinolin-3-carbonsäuren (7)*

10 mMol **2** werden in einer Lösung von 2 g KOH in 20 ml Äthylenglykol 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 35 ml Wasser, filtriert und säuert mit Essigsäure an. Es wird aus *DMF* umkristallisiert und im Vak. bei 100° über P_2O_5 getrocknet.

7 a: Ausb. 72%, Schmp. 310—313° (Zers.).

$C_{10}H_8N_2O_2 \cdot H_2O$. Ber. C 58,24, H 4,89, N 13,59.
Gef. C 58,19, H 4,76, N 13,74.

7 b: Ausb. 62%, Schmp. 304—306° (Zers.).

$C_{14}H_{10}N_2O_2 \cdot H_2O$. Ber. C 65,61, H 4,72, N 10,93.
Gef. C 65,97, H 4,87, N 10,91.

4-Aminochinoline **8**

5 mMol **7** erhitzt man in 2—3 ml H_3PO_4 langsam auf 330° und beläßt 3—5 Min. bei dieser Temp. Nach dem Erkalten wird mit 25 ml Wasser verdünnt und bis zum pH = 11 mit 4*N*-KOH versetzt; die freie Base wird nach dem Umkristallisieren im Vak. über P_2O_5 getrocknet.

8 a: Ausb. 71%, Schmp. 153—154° (Wasser) (Lit.¹⁰ 155°).

8 b: Ausb. 50%, Schmp. 174—176° (aus *EtOH*).

$C_{13}H_{10}N_2$. Ber. C 80,36, H 5,19, N 14,43.
Gef. C 80,44, H 5,08, N 14,26.

Amino-chinolin-carbothioamide (**9**)

In einer Druckflasche sättigt man eine Lösung oder Suspension von 20 mMol 4-Amino-3-cyanchinolin (**2 a, d, e**) in etwa 120 ml Pyridin und 5 ml *Et*₃N mit H_2S bei —10° und läßt 8 Tage verschlossen bei Raumtemp. stehen. Danach wird erneut H_2S eingeleitet und nochmals 14 Tage stehen gelassen, wobei sich alles auflöst. Anschließend wird in 800 ml Wasser eingerührt, abgesaugt und aus *EtOH* umkristallisiert.

4-Aminochinolin-3-carbothioamid (**9 a**)

Ausb. 75%, Schmp. 286—290° (Zers.).

$C_{10}H_9N_3S$. Ber. C 59,09, H 4,46, N 20,67.
Gef. C 59,01, H 4,44, N 20,66.

4-Amino-benzo[*f*]chinolin-3-carbothioamid (**9 b**)

Ausb. 70%, Schmp. 191—194°.

$C_{14}H_{11}N_3S$. Ber. C 66,37, H 4,38, N 16,59.
Gef. C 66,41, H 4,35, N 16,36.

1-Amino-benzo[*h*]chinolin-2-carbothioamid (**9 c**)

Ausb. 70%, Schmp. 280—281°.

$C_{14}H_{11}N_3S$. Ber. C 66,37, H 4,38, N 16,59.
Gef. C 66,44, H 4,26, N 16,45.

3-Amino-isothiazolo[4,3-*c*]chinoline **10**

Zu einer Lösung von 10 mMol **9** in 80 ml Methanol und 22 ml Pyridin tropft man unter Rühren bei 45 bis 50 °C 5 g 30proz. H_2O_2 zu. Danach wird 1 Stde. gerührt, abgesaugt und umkristallisiert.

3-Amino-benzo[[isothiazolo[4,3-c]chinolin (10 b)

Nach Umkristallisation aus Eisessig wird in Methanol, dem man etwas NH_3 -Lösung zusetzt, aufgeköcht und erneut abgesaugt. Ausb. 84%, Schmp. 247—250° (Zers.).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$. Ber. C 66,90, H 3,61, N 16,72.
Gef. C 66,75, H 3,71, N 16,86.

1-Amino-benzo[h]isothiazolo[4,3-c]chinolin (10 c)

Ausb. 80%, Schmp. 264—266° (Pyridin).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$. Ber. C 66,90, H 3,61, N 16,72.
Gef. C 66,58, H 3,69, N 16,28.

N-Acetylderivat (mit Ac_2O)

Schmp. 360—365°.

8-Methyl-pyrimido[5,4-c]chinolin-4(3H)-on (11 a)

1 g **2 f** erhitzt man in einem Gemisch von 10 ml $\text{HC}(\text{OEt})_3$ und 5 ml Ac_2O 3 Stdn. unter Rückfluß; beim Abkühlen kristallisiert **11 a** aus. Ausb. 0,5 g (47%), Schmp. 360—363° (*DMF*).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. Ber. C 68,23, H 4,29, N 19,89.
Gef. C 68,37, H 4,34, N 19,93.

2-Methyl-benzo[[pyrimido[5,4-c]chinolin-4(3H)-on (11 b)

Nach 1stdg. Erhitzen von 2,5 g (10 mMol) **2 g** in 20 ml Ac_2O erhält man 1,5 g (58%) **11 b**, das, aus Eisessig kristallisiert, bis 360° nicht schmilzt.

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Ber. C 73,54, H 4,24, N 16,08.
Gef. C 73,36, H 4,24, N 16,03.

1-Amino-benzo[h]pyrimido[5,4-c]chinolin (12)

1,1 g (5 mMol) **2 e** erhitzt man in 10 ml Formamid unter Zusatz von 2 ml Ac_2O 2 Stdn. zum Sieden und saugt nach dem Erkalten ab. Ausb. 0,8 g (67%), Schmp. 339—342°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$. Ber. C 73,15, H 4,09, N 22,75.
Gef. C 73,35, H 4,20, N 22,99.

Literatur

- ¹ M. Lamant und M. Le Moine, Bull. Soc. chim. France **1961**, 1144; **1962** 2150, 2153; M. Lamant, A. Guignard und O. Riobe, l.c. **1964**, 1606; M. Lamant, Bull. Soc. Sci. Bretagne **41**, 155 (1966), Chem. Abstr. **68**, 104946 (1968).
- ² P. G. Ferrini, G. Haas und A. Rossi, Schw. P. 578 535 (1976); Chem. Abstr. **86**, 29660 (1977).
- ³ K. Gewalt, H. Schäfer und K. Mauersberger, Z. Chem. **17**, 223 (1977).
- ⁴ K. Gewalt, H. Schäfer und O. Calderon, DDR-Pat. 123 525 (1975); vgl. M. Lamant, C. R. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **C 277**, 319 (1973); Chem. Abstr. **79**, 137 067 (1973).

- ⁵ *R. I. Boyle, P. V. Suzi und J. P. Milionis*, US-Pat. 3 079 366 (1961); Chem. Abstr. **59**, 5075 (1963).
- ⁶ *A. D. Grabenko, P. Pelkiss und L. N. Kulajewa*, J. Obschtschej Khim. [russ.] **32**, 2248 (1962).
- ⁷ *R. Gompper und W. Töpfl*, Chem. Ber. **95**, 2871 (1962).
- ⁸ *Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Taguchi und Y. Hanzawa*, Chem. Pharm. Bull. **20**, 1047 (1972).
- ⁹ *K. G. Naik und Y. N. Bhat*, Quart. J. Indian chem. Soc. **4**, 547 (1927), Chem. Zbl. **1928**, I, 1759.
- ¹⁰ *E. H. Rodd*, Chemistry of Carbon Compounds IV, 616. New York: Elsevier Publ. 1957.
- ¹¹ *J. Faust*, J. prakt. Chem. **319**, 65 (1977).
- ¹² *E. C. Taylor und A. McKillop*, The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles. New York: Interscience. 1970.