

## 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*

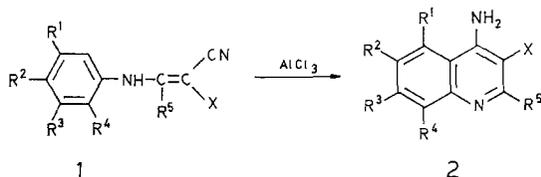
Treatment of arylaminomethylene-malononitriles, -cyanoacetamides and - $\omega$ -cyanoacetophenones with  $\text{AlCl}_3$  yields substituted 4-aminoquinolines **2**, while quinolin-4-ones **3** are obtained from ethyl arylaminomethylene cyanoacetates. N- $\beta$ -naphthylecyanoacetamide reacts in the presence of  $\text{AlCl}_3$  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 Lamant<sup>1</sup> 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 geworden<sup>2</sup>. Wir konnten kürzlich zeigen, daß sich Arylaminomethylen-cyanamide in Gegenwart von  $\text{AlCl}_3$  zu 4-Aminochinazolinen<sup>3</sup>, und Arylhydrazono-cyanessigsäurederivate zu 4-Aminocinnolinen<sup>4</sup> cyclisieren. Es lag deshalb nahe, in Analogie zu dem i. c.<sup>1</sup> genannten Syntheseweg auch die leicht erhältlichen Arylaminomethylen-cyanessigsäurederivate **1**<sup>5</sup> 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 - $\omega$ -cyanacetophenone **1 h, j** in siedendem Chlorbenzol und in Gegenwart der 2—3fach molaren Menge  $\text{AlCl}_3$  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**,<sup>7</sup> 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. <sup>1</sup>), daß sie sich in Gegenwart von  $\text{AlCl}_3$  isomerisieren können.



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

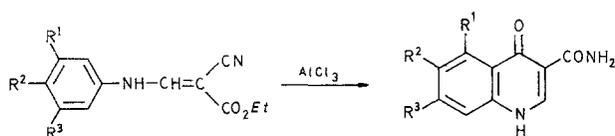
**2 a** ist bereits aus 4-Chlor-3-cyanchinolin und  $\text{NH}_3$  im geschlossenen Rohr hergestellt worden<sup>8</sup> (über die Abweichung der Schmp. vgl. Tab. 1).

Die Arylaminomethylencyanessigester **1 m, o**<sup>5</sup> cyclisieren sich unter gleichen Bedingungen zu 4-Chinolinonen (vgl. dazu<sup>7</sup>). 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*- $\beta$ -Naphthyl-cyanacetamid (**5**)<sup>9</sup> zu dem analogen 1-Amino-3-benzo[*f*]chinolinon (**6**); diese Reaktion ließ sich aber nicht mehr auf das *N*-Cyanacetanilid übertragen.

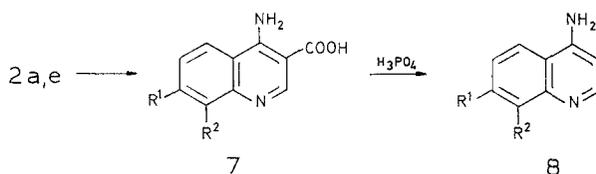
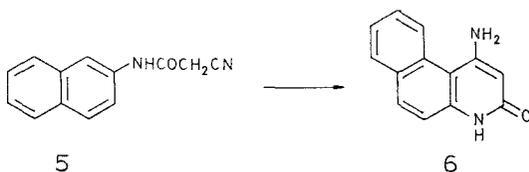
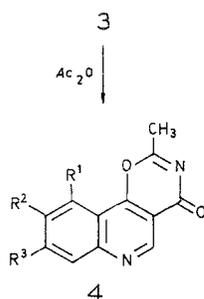
Die Verbindungen **2**, deren Tautomerie von uns nicht untersucht wurde, sind sehr schwache, schwer acylierbare Basen. Die Nitrilgruppe

ist, wie am Beispiel **2 a, e** gezeigt wird, verseifbar. Die erhaltenen Säuren **7** decarboxylieren sich in  $\text{H}_3\text{PO}_4$  zu den Aminen **8**. Auf diese Weise ist auch das 4-Aminochinolin<sup>10</sup> selbst erhältlich (**8 a**).



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

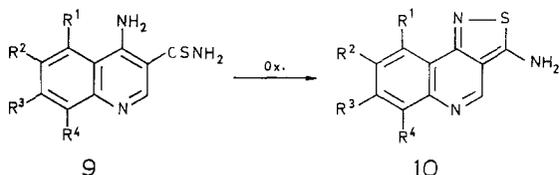
3, 4	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$
a	H	H	$\text{CH}_3$
b	$-(\text{CH}=\text{CH})_2-$	H	



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

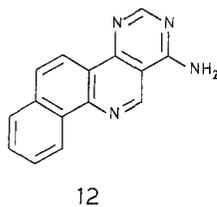
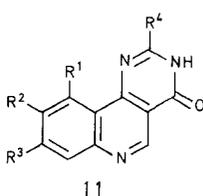
Eine  $\text{H}_2\text{S}$ -Addition an die o-Aminonitrile **2 a—e** ist nur unter Druck möglich. Von den erhaltenen 4-Aminochinolin-3-carbothioamiden (**9**) ließen sich nur die benzokondensierten (**9 b, c**) nach üblicher Methode glatt zu den Aminoisothiazolo[4,3-c]chinolinen **10 b, c** oxydieren. **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 ließ<sup>11</sup>.

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 Formamid<sup>12</sup> nur im Falle von **2 e** erfolgreich, es resultierte das benzokondensierte Aminopyrimido[5,4-*c*]chinolin **12**.

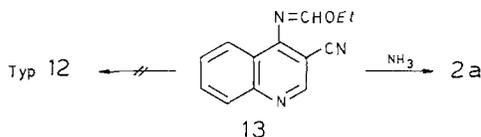


9,10	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
a*	H	H	H	H
b	-(CH=CH) <sub>2</sub> -		H	H
c	H	H	-(CH=CH) <sub>2</sub> -	

\*10a nicht erhältlich



11	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
a	H	H	CH <sub>3</sub>	H
b	-(CH=CH) <sub>2</sub> -	H	CH <sub>3</sub>	



Versuche zur Darstellung der Verbindungen vom Typ **12** nach der üblichen, von *Taylor* angegebenen Methode<sup>12</sup> führten hier nicht zum Ziele: Die zunächst aus **2 a, d, e** und Orthoameisensäureester erhältlichen *o*-(Äthoxymethylenamino)-nitrile **13** bilden bei der Behandlung mit NH<sub>3</sub> oder N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> 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  $\alpha$ -(Arylaminomethylen)-nitril **1**<sup>5</sup> werden in 50 ml Chlorbenzol suspendiert und mit 7,8 g einwandfreiem, frisch gepulvertem  $\text{AlCl}_3$  30—45 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten rührt man in 300 ml 10proz.  $\text{HCl}$  ein und saugt den Niederschlag ab.

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

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

<sup>a</sup> Im geschl. Rohr (Subl. ab 276°); Lit.<sup>8</sup>: Schmp. 250—260°.

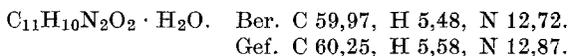
<sup>b</sup> NMR in  $\text{DMSO}-d_6$  ( $\tau$ -Werte):  $\text{CH}_3$  7,6 s,  $\text{H}^2$  1,6 s,  $\text{H}^5$  1,8 d,  $\text{H}^6$  2,7 d,  $\text{H}^8$  2,4 s.

\* Durch Analyse (CH, N) bestätigt.

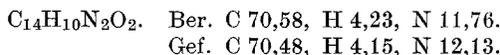
Aufarbeitung: Bei **2 a**—**c** wird das Filtrat aufgearbeitet (die Fällung besteht hauptsächlich aus nicht umgesetztem **1**): Man trennt das Chlorbenzol ab und macht die wäßr. Phase mit 40proz.  $\text{KOH}$  alkalisch. Die freie Base wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert. Bei **1 d**—**1** wird der Niederschlag aufgearbeitet: Man löst oder suspendiert diesen in 100—150 ml  $\text{EtOH}$  (**2 d**, **e**, **h**, **l**) oder 50—100 ml  $\text{DMF}$  (**2 f**, **g**, **j**, **k**) und macht mit 10proz.  $\text{NH}_3$ -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  $\text{AlCl}_3$  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.  $\text{NH}_3$  gelöst, filtriert und das Filtrat mit 30proz. Essigsäure angesäuert. Nach Umkristallisation aus 50proz. Essigsäure wird im Vak. bei  $100^\circ$  über  $\text{P}_2\text{O}_5$  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).

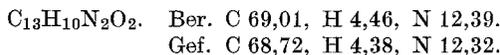
*Methyl-1,3-oxazino[5,6-*c*]chinolin-4-one (4); allgemeine Arbeitsvorschrift*

10 mMol **3** werden in 15 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  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)*

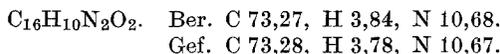
Ausb. 78%, Schmp.  $232\text{--}234^\circ$ .

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

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

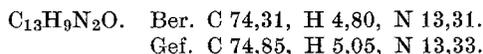
Ausb. 88%, Schmp.  $258\text{--}261^\circ$ .

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  $\text{AlCl}_3$  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  $100^\circ$  über  $\text{P}_2\text{O}_5$  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.<sup>10</sup> 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  $-10^\circ$  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  $\text{NH}_3$ -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  $\text{Ac}_2\text{O}$ )*

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  $\text{Ac}_2\text{O}$  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  $\text{Ac}_2\text{O}$  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  $\text{Ac}_2\text{O}$  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

- <sup>1</sup> *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).
- <sup>2</sup> *P. G. Ferrini*, *G. Haas* und *A. Rossi*, Schw. P. 578 535 (1976); Chem. Abstr. **86**, 29660 (1977).
- <sup>3</sup> *K. Gewalt*, *H. Schäfer* und *K. Mauersberger*, Z. Chem. **17**, 223 (1977).
- <sup>4</sup> *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).

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