

Umlagerungen von Heterocyclen, IX¹
Mesoionische Sechsringheterocyclen, XV²
Ketenoide Umlagerungen mesoionischer
Pyrimido[1,2—a]chinoline

Thomas Kappe*, Yousef Ravai und Wolfgang Stadlbauer

Abteilung für Organische Synthese, Institut für Organische Chemie,
Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 8. Juli 1982. Angenommen 3. August 1982)

Rearrangement Reactions of Heterocycles, IX.

Mesoionic Sixmembered Heterocycles, XV.

Ketenoide Rearrangement Reactions of Mesoionic Pyrimido[1,2—a]quinolines

Tricyclic pyrimidine betaines **2**, which are obtained from the reaction of 2-anilino quinolines (**4**) and 2,4,6-trichlorophenyl malonates (**3**) rearrange at temperatures above 200 °C *via* ketene intermediates. Formation of either the ketene **11** or the acylketene **16** depends upon the reaction medium (2,4,6-trichlorophenol or diphenyl ether as solvent). The structures of the resulting rearranged products **6** or **7**, resp., were established in the case of the pyrimido[3,4—a]quinoline **7** by an independent synthesis, and for the 4-hydroxy-2-quinolone **6** by degradation to the quinazolone **19**.

[*Keywords:* 4-Hydroxy-1-(2-quinolinyl)-quinoline-2(1H)-ones; Ketene Intermediates; Pyrimido[3,4—a]quinoline-1,3-diones; Thermal Rearrangement]

Einleitung

Mesoionische Pyrimido-chinoline (**2**) können, wie kürzlich berichtet wurde³, als Endprodukte der 1,4-Cycloaddition des entsprechenden tricyclischen Oxazin-Betains **1** mit Phenylisocyanat (unter Eliminierung von Kohlendioxid) oder durch Reaktion von Chlorcarbonylketenen mit dem 1,3-dinucleophilen 2-Anilino-chinolin (**4**) erhalten werden. Bei der erstgenannten Synthesemöglichkeit kann neben **2** noch ein weiteres Produkt in etwa 15% Ausbeute durch präparative Schichtchromatographie isoliert werden, welches mit dem Betain **2** isomer

ist^{3,4}. Aus einigen Arbeiten ist bekannt, daß *N*-arylsubstituierte Pyrimidin-⁵ und Thiazin-Mesoionen⁶ einerseits unter Abspaltung von Isocyanaten bzw. Kohlenoxidsulfid zu 4-Chinolonen reagieren (Typ-A-Umlagerung), während andererseits (unter anderen Bedingungen) Pyrimidin-¹ und Oxazin-Mesoionen^{3,7} über Carbonylketen-Zwischenstufen zu 2-Chinolonderivaten isomerisieren (Typ-B-Umlagerung).

In der vorliegenden Arbeit werden Umlagerungsreaktionen des Pyrimido-chinolin-betains **2** und die Strukturen der Umlagerungsprodukte untersucht.

Ergebnisse

Herstellung des Betains 2 nach dem Trichlorphenylmalonat-Verfahren

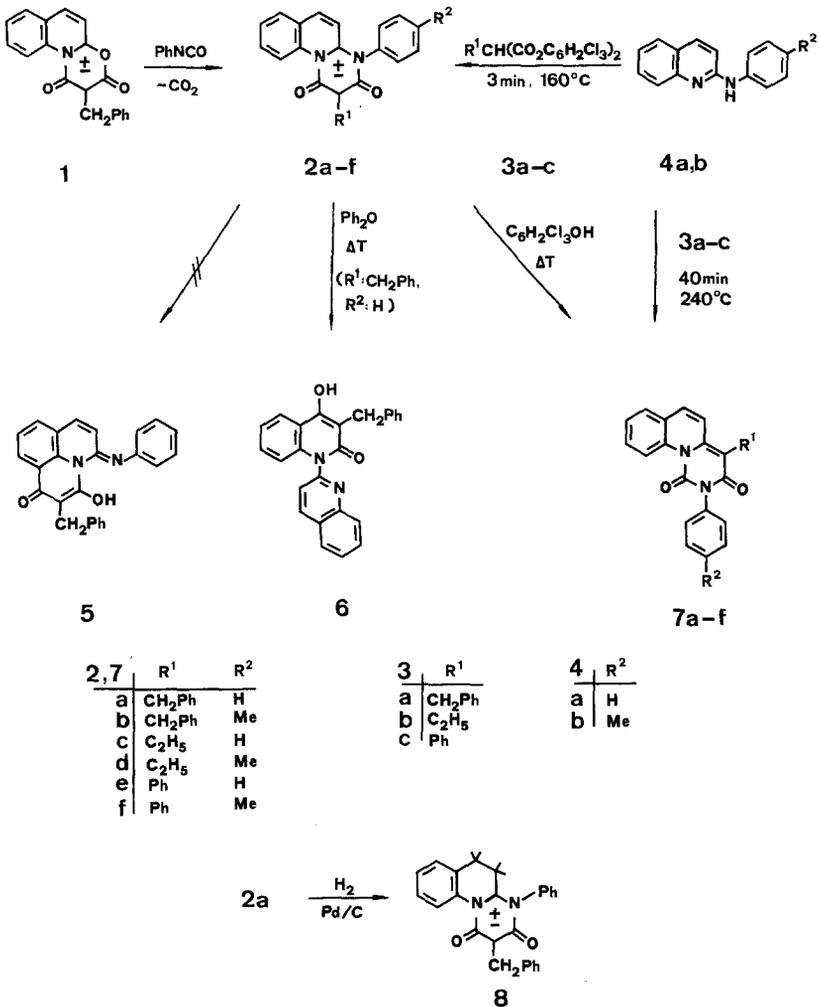
Nachdem sich die Umsetzung von Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern (**3**) mit entsprechenden 1,3-Dinucleophilen insbesondere zur Herstellung der stabileren bicyclischen Sechsringsmesoionen in einigen Arbeitsgruppen bewährt hat⁸, wurde dieses Verfahren auch auf die Herstellung der benötigten Pyrimidin-Mesoionen **2** angewendet. Dabei zeigte sich, daß — wie schon früher beobachtet⁵ — zur Bildung der Mesoionen nur kurze Reaktionszeiten sowie verhältnismäßig tiefe Reaktionstemperaturen (160 °C statt der üblicherweise verwendeten 200—250 °C) notwendig sind. Beim längeren Erhitzen (40 min auf Temperaturen über 200 °C) wurde nicht mehr das Pyrimidin-Mesoion **2**, sondern das zu **2** isomere Produkt erhalten, welches schon bei der Bildung von **2** aus dem Oxazin **1** mit Phenylisocyanat als Nebenprodukt auftrat^{3,4}. Das Mesoion **2a** kann in Eisessig bei 50 °C katalytisch zum teilweise gesättigten Betain **8** hydriert werden. Durch das Verschwinden der Doppelbindung im Chinolinteil entsteht eine Verbindung, die in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften einem monocyclischen 2-Alkyl-1,3-diaryl-pyrimidin-betain entspricht⁸ (Schema 1).

Unsubstituierte Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester (**3**, $R^1 = H$) ergaben mit den Anilinochinolinen **4** nur unbefriedigende Resultate. Die Reinigung der erhaltenen Produkte von anhaftenden Trichlorphenol erwies sich als nicht durchführbar, so daß weder Spektren noch Analyse eine Klärung der Struktur zuließen.

*Umlagerungen von Pyrimido[1,2-*a*]chinolin-Betainen in Gegenwart von Trichlorphenol*

Auf Grund der bisherigen Erfahrungen^{1,3} sollte ein zu **2** isomeres Umlagerungsprodukt eine 4-Hydroxy-2-chinolonstruktur besitzen (Typ-B-Umlagerung). Je nachdem, welche der beiden Amidbindungen unter Bildung des Ketenzwischenproduktes gespalten wird, kommen

Schema 1



zwei Folgeprodukte von **2** in Frage, und zwar das Aza-phenalen **5** oder das *N*-Chinolinyl-4-hydroxy-carbostyryl **6**. Ein drittes, nicht angeführtes Isomeres mit einer linearen Pyrido-chinolin-Struktur ist auf Grund des erschweren elektrophilen Angriffs des intermediären Acylketens auf das π -Mangelechinolinsystem unwahrscheinlich.

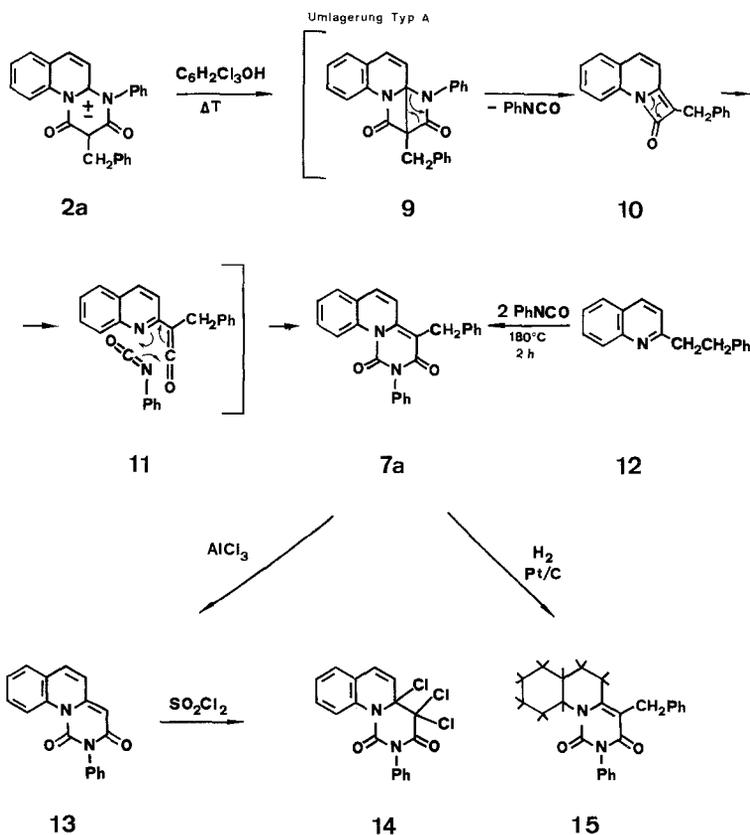
Erhitzt man das Pyrimidochinolin-Betain **2a** in 2,4,6-Trichlorphenol, so erhält man ebenfalls dieselbe zu **2a** isomere Verbindung, die schon aus **1** und Phenylisocyanat sowie **4a** und dem aktiven Malonester

3 a beim längeren Erhitzen (statt des erwarteten Mesoions **2 a**) gebildet wurde. Die spektroskopischen Befunde wie auch die chemischen Eigenschaften sind jedoch nicht mit einer der beiden 4-Hydroxy-2-chinolon-Strukturen (**5**, **6**) vereinbar. Insbesondere der Vergleich der ^{13}C -Daten von 4-Hydroxy-2-chinolonen⁹ sowie weitere, bei den spektroskopischen Untersuchungen näher ausgeführte Überlegungen führten dazu, dem Umlagerungsprodukt die Pyrimido[3,4-a]chinolinstruktur von **7** zuzuordnen, wobei gerade bei den ^{13}C -Werten eine gute Übereinstimmung mit den Literaturangaben¹⁰ gefunden wurde. Zur endgültigen Struktursicherung wurde **7 a** auch durch unabhängige Synthese aus 2-(β -Phenethyl)-chinolin (**12**)¹¹ und überschüssigem Phenylisocyanat hergestellt.

Die Bildung von **7** aus dem Betain **2** kann über den bereits bei monocyclischen Pyrimidin- und Thiazin-Mesoionen^{5, 6} vorgeschlagenen Mechanismus (Typ-A-Umlagerung) durch Eliminierung von Phenylisocyanat aus dem zu **2** Valenzisomeren **9** und Bildung der analogen β -Lactam- und Ketenzwischenstufe (**10** bzw. **11**) erfolgen. Abweichend von den beschriebenen Reaktionswegen^{5, 6} kann die Stabilisierung zum Endprodukt **7** nicht durch Angriff des Ketens auf den aromatischen Kern (was in diesem Fall nicht möglich ist), sondern durch neuerliche Addition des vorher eliminierten Phenylisocyanats an **11** erfolgen. Hierbei dürfte es unerheblich sein, daß unter den Reaktionsbedingungen das Phenylisocyanat mit Trichlorphenylurethan im Gleichgewicht steht. Fest steht, daß im Endprodukt **7** der Anilinstickstoff des ursprünglich eingesetzten 2-Anilinochinolins **4** und der mittlere Malonylkohlenstoff des Malonesters **3** ihren Platz getauscht haben, was implizit eine C—C-Verknüpfung zwischen dem Malonylkohlenstoff und dem C-2 des ursprünglichen Anilinochinolins bedingt.

Beim Studium der chemischen Eigenschaften von **7 a** ist festzustellen, daß sich dieses gänzlich anders als ein erwartetes 4-Hydroxy-2-chinolon (**5** oder **6**) verhält. Bedingt durch das Fehlen einer phenolischen Hydroxylgruppe ist **7 a** nicht alkali-löslich und mit Acetanhydrid bzw. Dimethylsulfat nicht acetylierbar bzw. methylierbar. Die Entfernung der Benzylgruppe mittels Aluminiumtrichloridschmelze^{1, 12} mußte unter wesentlich drastischeren Bedingungen als üblich durchgeführt werden, um das direkt aus unsubstituierten Malonsäurederivaten nicht zugängliche Pyrimidindion **13** zu erhalten. Die Chlorierung mit Sulfurylchlorid führt zum dreifach chlorierten gesättigten Pyrimidinderivat **14**, während die katalytische Hydrierung am Palladium-Katalysator erfolglos blieb; mit Platin als Katalysator führte die Hydrierung zum im Chinolinteil vollkommen gesättigten Derivat **15** (Schema 2).

Schema 2



*Umlagerungen von Pyrimido[1,2-a]chinolin-Betainen
in inerten Lösungsmitteln*

Führt man die Umlagerung des Mesoions **2a** nicht in Trichlorphenol, sondern in einem unpolaren hochsiedenden Lösungsmittel wie Diphenylether oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze durch, so erhält man eine weitere zu **2** isomere Verbindung, der auf Grund ihres chemischen Verhaltens (Alkalilöslichkeit) und anhand der spektroskopischen Daten die Struktur eines 4-Hydroxy-2-chinolons zukommt. Die Bildung von **5** kann ausgeschlossen werden, da IR- und ^{13}C -NMR-Spektren nicht mit der Phenyliminostruktur von **5** in Einklang stehen. Ein Vergleich der UV-Spektren (Abb. 1) mit dem zum Chinolon **6** analogen 3-Benzyl-4-hydroxy-1-(2-pyridyl)-chinolin-2(1*H*)-on¹ bei

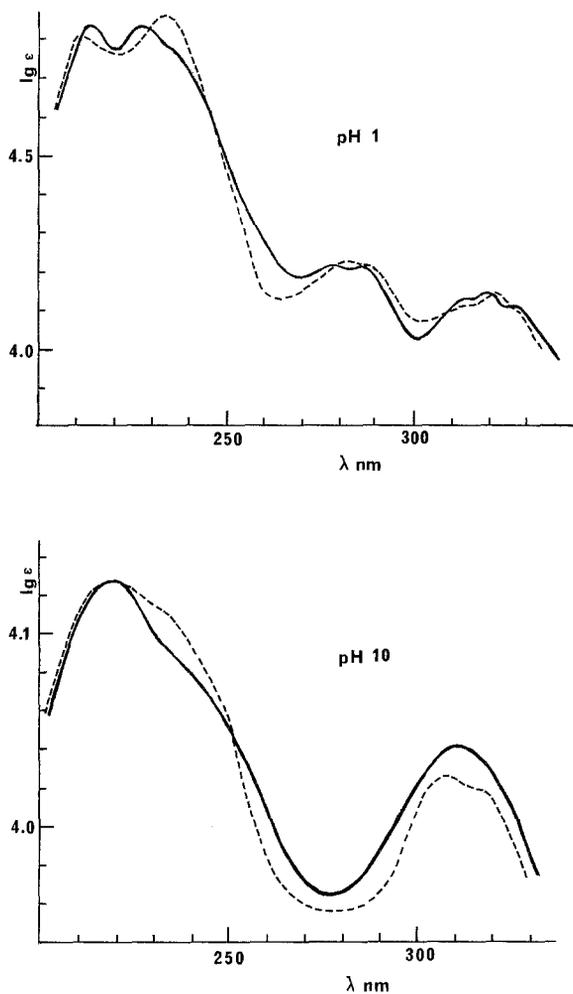
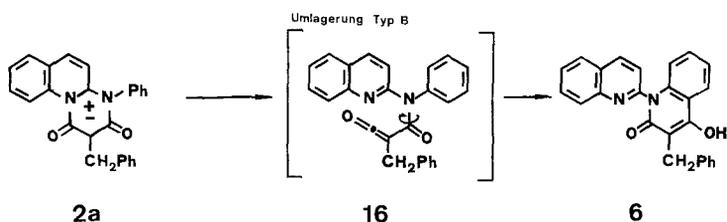


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren von 3-Benzyl-4-hydroxy-1-(2-pyridyl)-chinolin-2(1*H*)-on¹: —; 3-Benzyl-1-(2-chinolinyl)-4-hydroxy-chinolin-2(1*H*)-on (**6**): - - - ($1 \times 10^{-5} M$)

pH 1 und *pH* 10 zeigt eine gute Übereinstimmung, so daß dem Umlagerungsprodukt die Struktur von **6** zugeordnet werden kann.

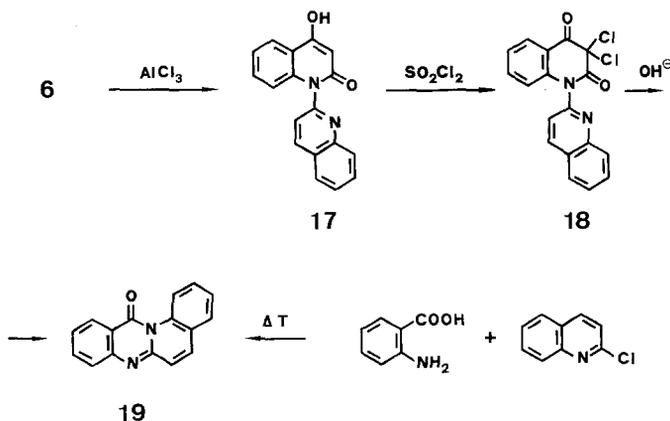
Die Bildung von **6** erfolgt durch Ringöffnung zum Acylketen **16** in Analogie zu den Umlagerungen an Oxazin- und Pyrimidin-Mesoionen (Typ-B-Umlagerung)^{1,3}. Dieses cyclisiert dann zum stabilen, neutralen Endprodukt **6** (Schema 3).

Schema 3



Zur weiteren Struktursicherung wurde ein Abbau von **6** über die entbenzylierte¹² Verbindung **17** und Hydrolyse der Dichlorverbindung **18** nach dem Vorbild des *N*-pyridylanalogen Chinolons¹ zum Chinazolins **19** durchgeführt. **19** ist nach literaturbekannten Verfahren¹³ auch aus Anthranilsäure und 2-Chlorchinolin zugänglich (Schema 4).

Schema 4



Spektroskopische Untersuchungen

Die Infrarotspektren der Mesoionen **2** zeigen erwartungsgemäß⁸ Amidcarbonylbanden um 1690 cm^{-1} , das 4-Hydroxychinolon **6** weist ein Amid-CO bei 1665 cm^{-1} auf; bei den Umlagerungsprodukten **7** treten dagegen zwei Carbonylfrequenzen auf: eine Amidbande bei 1660 cm^{-1} , eine zweite Harnstoff-imidbande um 1720 cm^{-1} .

Im Massenspektrum von **7a** ist die Abspaltung von Phenylisocyanat (119) zu erkennen, ebenso in der entbenzylierten Verbindung **13**; dort tritt das entsprechende Fragment sogar als Basispeak auf. Seine

Bildung aus den Strukturen **5** oder **6** ist nicht erklärbar. Während **6** und die entbenzylierte Verbindung **17** keine starke Fragmentierung zeigen, ist bei den Betainen **2** ein starker Verlust der Masse 28 zu beobachten.

Im *Protonenresonanzspektrum* (siehe Abb. 2) sind bei den Verbindungen **2** und **6** die für das 2-Anilinochinolin **4** typischen Dubletts der β - und γ -Protonen (δ = etwa 7 und 8 ppm) zu erkennen, die im

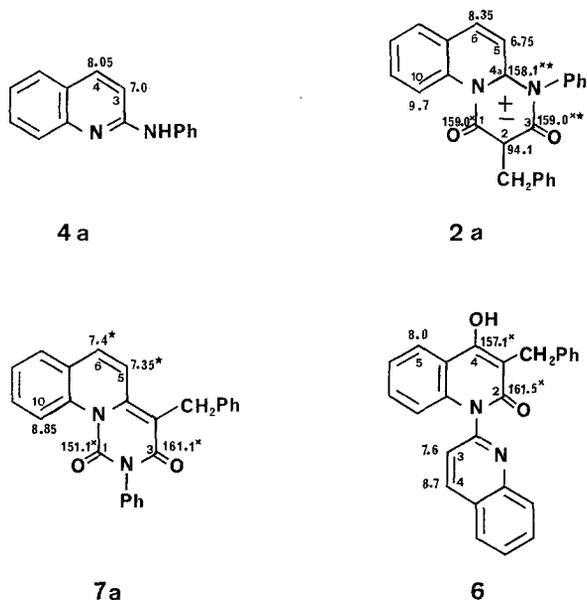


Abb. 2. ^1H - und ^{13}C (\times)-NMR-Daten; mit * bezeichnete Werte können vertauscht werden

Umlagerungsprodukt **7** verschwinden; die entsprechenden Signale (ca. 7,3 bis 7,4 ppm) scheinen unter dem Multiplett der restlichen aromatischen Protonen auf. Die ^{13}C -NMR-Werte für den Carbonyl-(C-2)- und Enol-(C-4)-Kohlenstoff der Verbindung **6** (161,5 und 157,1 ppm) stimmen gut mit den Literaturwerten entsprechender Chinolone (163–169 und 158–162 ppm⁹) überein. Die Werte von **7 a** mit 151,1 und 161,1 ppm für die CO-Kohlenstoffe weichen stark von diesen Literaturangaben ab, stehen aber in guter Übereinstimmung mit den Literaturwerten für Uracile (150–152 ppm für das Harnstoff-CO, 161–163 ppm für das Amid-CO¹⁰). Im Spektrum des Mesoions **2 a** ist neben den Carbonyl- und Amidin-Signalen bei 158,1 und 159,0 noch das Signal des C-2 mit 94,1 ppm bemerkenswert, wie es schon bei Pyrimidin-Betainen beobachtet wurde⁸.

Diskussion

Auf Grund der bisherigen Untersuchungen war bekannt, daß mesoionische Sechsringheterocyclen zwei voneinander grundverschiedene Arten von Umlagerungen eingehen können (siehe Einleitung). In der vorliegenden Arbeit können beide Möglichkeiten an den gleichen Ausgangsverbindungen in Abhängigkeit vom gewählten Reaktionsmedium beobachtet werden. Während die Typ-B-Umlagerung in Übereinstimmung mit den früheren Ergebnissen an *N*-arylsubstituierten bicyclischen Pyrimidinmesoionen¹ unter Bildung von 4-Hydroxy-2-chinolonen abläuft, nimmt die Typ-A-Umlagerung einen von früheren Beobachtungen abweichenden Verlauf. In den bisher an monocyclischen Pyrimidinen⁵ und 1,3-Thiazinen⁶ untersuchten Fällen konnten sich die nach Ringverengung und Abspaltung von Arylisocyanat bzw. Kohlenoxidsulfid gebildeten Ketene durch elektrophilen Angriff auf den Arylkern am Stickstoffatom unter Ausbildung von 4-Chinolonen stabilisieren. Dies ist in **11** aus strukturellen Gründen nicht möglich, und die Stabilisierung erfolgt durch Wiederanlagerung von Arylisocyanat zu **7**. Es sei darauf hingewiesen, daß hierdurch die Uracile **7** (ebenso wie **6**) tatsächlich Isomere der Ausgangsverbindungen **2** sind. Für diese neue Variante sollten sich weitere Beispiele finden lassen, nachdem die konstitutionellen Voraussetzungen und die Reaktionsbedingungen bekannt sind.

Experimenteller Teil

Schmp.: *Tottoli*-Apparat (Büchi) bzw. Metallheizblock (über 200 °C), nicht korrigiert. IR-Spektren: Perkin-Elmer 421 und 298 (KBr-Preßlinge); ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360 (*TMS* als interner Standard); ¹³C-Spektren: Varian XL-200 (*DMSO-d*₆ als Lösungsmittel); Massenspektren: Varian MAT 111 (80 eV); UV-Spektren: Perkin-Elmer Hitachi 200 (Merck Puffertitrisol *pH* 1,00 bzw. 10,00, Puffer: Ethanol = 10 : 1); Elementaranalysen: C,H,N-Automat Carlo Erba 1106.

*Allgemeine Vorschrift für die Pyrimido[1,2-*a*]chinolin-Mesoionen 2a-f*

Eine Mischung von 0,01 mol des entsprechenden 2-Anilinochinolins **4** und 0,01 mol des Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylesters **3**¹⁴ werden 3 min auf 160 °C erhitzt, die erkaltete Schmelze mit Petrolether (Sdp. 40–60 °C) und Diethylether angerieben und dann filtriert.

*2-Benzyl-1-oxo-4-phenyl-1H-pyrimido[1,2-*a*]chinolin-4-ium-3-olat (2a)*

Ausb. 61% gelbe Prismen, Schmp. 234 °C aus Toluol (Lit. Schmp. 209–210 °C³)^a. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 3,8 (s, Benzyl-CH₂), 6,75 (d,

^a Kriterien zur Feststellung der Identität waren: deckungsgleiche IR-Spektren, keine Depression beim Misch-Schmp., identische *R_f*-Werte im Dünnschichtchromatogramm.

$J = 10$ Hz, H an C-5), 7,1—7,8 (m, 13 arom. H), 8,35 (d, $J = 10$ Hz, H an C-6), 9,7 (dd, $J = 2$ und 7 Hz, H an C-10). $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 29,8$ (CH_2), 94,1 (C-2), 117,2—147,9 (C=C und Aromaten), 158,1 und 159,0 (C-1, C-3, C-4a).

2-Benzyl-1-oxo-4-p-tolyl-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-4-ium-3-olat (2b)

Ausb. 59%, gelbe Prismen, Schmp. 221 °C aus Toluol. IR: 3 110—2 980 bw, 1 695 sh, 1 670 s, 1 620 sh, 1 590 w, 1 570 w, 1 525 cm^{-1} m. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2,5$ (s, CH_3), 3,8 (s, Benzyl- CH_2), 6,8 (d, $J = 10$ Hz, H an C-5), 7,1—7,9 (m, 12 arom. H), 8,3 (d, $J = 10$ Hz, H an C-6), 9,65 (dd, $J = 2$ und 7 Hz, H an C-10).

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (392,4). Ber. C 79,56 H 5,14 N 7,14.
Gef. C 79,80 H 5,09 N 7,05.

2-Ethyl-1-oxo-4-phenyl-1H-pyrimido-[1,2-a]chinolin-4-ium-3-olat (2c)

Ausb. 60% rotbraune Prismen, Schmp. 219 °C aus Toluol. IR: 3 020—2 960 bw, 1 700 sh, 1 670 sh, 1 660 sh, 1 655 s, 1 620 sh, 1 600 w, 1 570 w, 1 525 cm^{-1} m. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1,2$ (t, $J = 7$ Hz, CH_3), 2,55 (q, $J = 7$ Hz, CH_2), 6,75 (d, H = 10 Hz, H an C-5), 7,25—8,1 (m, 8 arom. H), 8,35 (d, $J = 10$ Hz, H an C-6), 9,7 (dd, $J = 2$ und 7 Hz, H an C-10). MS: m/e (%) = 317 (5), 316 (18, M^+), 301 (14), 288 (32, $M-28$), 274 (18), 273 (100, $M-43$), 219 (41), 167 (36), 132 (45), 128 (50).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (316,4). Ber. C 75,93 H 5,51 N 8,85.
Gef. C 75,70 H 5,14 N 8,60.

2-Ethyl-1-oxo-4-p-tolyl-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-4-ium-3-olat (2d)

Ausb. 55% orange Prismen, Schmp. 202 °C aus Toluol. IR: 3 030—2 900 bw, 1 690 m, 1 650 s, 1 620 w, 1 570 w, 1 525 cm^{-1} m. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1,15$ (t, $J = 7$ Hz, CH_3), 2,4 (s, Toly- CH_3), 2,8 (q, $J = 7$ Hz, CH_2), 6,75 (d, $J = 10$ Hz, H an C-5), 7,25—8,0 (m, 7 arom. H), 8,25 (d, $J = 10$ Hz, H an C-6), 9,7 (dd, $J = 2$ und 7 Hz, H an C-10).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (330,4). Ber. C 76,43 H 5,49 N 8,48.
Gef. C 76,60 H 5,44 N 8,35.

2,4-Diphenyl-1-oxo-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-4-ium-3-olat (2e)

Ausb. 77% orange Prismen, Schmp. 232 °C aus Toluol. IR: 3 060—3 000 bw, 1 685 sh, 1 680 w, 1 655 sh, 1 650 s, 1 640 s, 1 630 sh, 1 615 w, 1 590 w, 1 515 cm^{-1} m. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 6,7$ (d, $J = 10$ Hz, H an C-5), 7,1—8,1 (m, 13 arom. H), 8,35 (d, $J = 10$ Hz, H an C-6), 9,4 (dd, $J = 2$ und 7 Hz, H an C-10).

$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (364,4). Ber. C 79,10 H 4,43 N 7,69.
Gef. C 79,40 H 4,44 N 7,61.

1-Oxo-2-phenyl-4-p-tolyl-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-4-ium-3-olat (2f)

Ausb. 61% orange Prismen, Schmp. 225 °C aus Toluol. IR: 3 060—3 000 bw, 1 690 w, 1 665 sh, 1 655 sh, 1 645 s, 1 620 sh, 1 600 sh, 1 515 cm^{-1} w. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,55$ (s, CH_3), 6,85 (d, $J = 10$ Hz, H an C-5), 7,1—7,6 (m, 12 arom. H), 7,7 (d, $J = 10$ Hz, H an C-6), 9,65 (dd, $J = 2$ und 7 Hz, H an C-10).

$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (378,41). Ber. C 79,34 H 4,79 N 7,40.
Gef. C 79,60 H 4,99 N 7,10.

2-Phenylaminochinolin (4a)

Herstellung nach Lit.¹⁵. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): $\delta = 6,9-7,7$ (m, 9 arom. H), 7,00 (d, $J = 9$ Hz, H an C-3), 8,05 (d, $J = 9$ Hz, H an C-4), 9,4 (s, NH).

2-(p-Toluidino)-chinolin (4b)

Herstellung in Analogie zu Lit.¹⁵; Ausb. 65% farblose Plättchen, Schmp. 135 °C aus Ethanol. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): $\delta = 2,4$ (s, CH₃), 6,8—7,6 (m, 8 arom. H), 6,95 (d, $J = 9$ Hz, H an C-3), 8,05 (d, $J = 9$ Hz, H an C-4), 9,5 (s, NH).

C₁₄H₁₄N₂ (210,3). Ber. C 79,96 H 6,71 N 13,32.
Gef. C 80,05 H 6,65 N 13,29.

3-Benzyl-1-(2-chinolinyl)-4-hydroxy-chinolin-2(1H)-on (6)

a) 1,0 g **2a** werden in 20 ml Diphenylether 60 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen mit Petrolether verdünnt und der ausgefallene Niederschlag filtriert. Ausb. 0,6 g farblose Prismen, Schmp. 286 °C aus Ethanol.

b) 1,0 g **2a** werden ohne Lösungsmittel 40 min bei 270 °C gehalten und die erkaltete Schmelze aus Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0,2 g (20%)^a.

IR: 3400—2900 b, 1665 sh, 1645 m, 1620 m, 1605 m, 1590 m, 1575 m, 1505 cm⁻¹ m. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): $\delta = 4,05$ (s, Benzyl-CH₂), 6,35—6,65 (m, H an C-8), 7,05—7,45 (8 arom. H), 7,6 (d, $J = 9$ Hz, H an C-3'), 7,8—8,35 (m, 3 arom. H), 8,0 (dd, H an C-5, $J = 2$ und 7 Hz), 8,7 (d, $J = 9$ Hz, H an C-4'), 10,4 (s, breit, OH). ¹³C-NMR: $\delta = 28,4$ (Benzyl-CH₂), 99,5—149,8 (C=C, Aromaten), 157,1 (C-4), 161,5 (C-2). MS: m/e (%) = 379 (28), 378 (100, M⁺), 377 (17), 199 (14), 129 (24), 128 (24), 94 (41), 91 (34). UV (*pH* 1): nm (lg ϵ) = 211 (4,803), 235 (4,856), 279 (4,199), 286 (4,212), 309 (4,090), 317 (4,121), 336 sh (4,076). UV (*pH* 10): 221 (4,770), 233 sh (4,638), 254 sh (4,173), 306 (4,210), 316 (4,193).

UV von *4-Hydroxy-3-benzyl-1-(2-pyridyl)-chinolin-2(1H)-on*¹ (*pH* 1): 213 (4,829), 228 (4,831), 279 (4,210), 287 (4,207), 311 (4,107), 318 (4,143), 329 (4,075). UV (*pH* 10): 219 (4,743), 230 sh (4,499), 256 sh (4,272), 310 (4,299), 322 (4,220).

C₂₅H₁₈N₂O₂ (378,4). Ber. C 79,34 H 4,79 N 7,40.
Gef. C 79,50 H 4,65 N 7,13.

Allgemeine Herstellungsvorschrift für die Pyrimido[3,4-a]chinolin-1,3-dione (7a—f)

a) Eine Mischung von 0,01 mol des entsprechenden 2-Anilino-chinolins (**4a, b**) und 0,01 mol des aktiven Malonesters **3a—c** werden 40 min auf 200—250 °C erhitzt. Das erkaltete ölige Produkt wird mit Petrolether und Diethylether angerieben und filtriert.

b) 0,5 g des Pyrimidochinolin-Betains **2** wird in 1,5 g 2,4,6-Trichlorphenol 40 min auf 240 °C erhitzt, die erkaltete Schmelze mit Petrolether und Diethylether angerieben und filtriert.

^a Kriterien zur Feststellung der Identität waren: deckungsgleiche IR-Spektren, keine Depression beim Misch-Schmp., identische R_f -Werte im Dünnschichtchromatogramm.

4-Benzyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[3,4-a]chinolin-1,3-dion (7a)

Ausb. 51% (a), 50% (b); Schmp. 240 °C, gelbe Prismen aus 1-Butanol.

c) 10,0 g (0,043 mol) 2-β-Phenethylchinolin (**12**) werden in 12 ml (0,1 mol) Phenylisocyanat 2 h auf 180 °C erhitzt. Das erkaltete ölige Produkt wird mit Petrolether/Diethylether und wenig Methanol angerieben, filtriert und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 7,0 g (43%) gelbe Prismen^a. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 4,0 (s, Benzyl-CH₂), 7,1—7,8 (m, 13 arom. H), 7,35 und 7,4 (2 d, H an C-5 und C-6), 8,85 (dd, *J* = 2 und 7 Hz, H an C-10). ¹³C-NMR: δ = 28,1 (CH₂), 106,7—143,5 (C=C, Aromaten), 151,1 (C-1), 161,8 (C-3). MS: *m/e* (%) = 379 (13), 378 (44, *M*⁺), 260 (4), 259 (19, *M*—PhNCO), 232 (18), 231 (100, *M*—PhNCO—CO), 230 (84), 202 (6), 189 (8), 154 (13), 128 (19), 91 (24), 79 (20), 77 (24).

C₂₅H₁₈N₂O₂ (378,4). Ber. C 79,34 H 4,79 N 7,40.
Gef. C 79,36 H 4,83 N 7,36.

4-Benzyl-2-p-tolyl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[3,4-a]chinolin-1,3-dion (7b)

Ausb. 49% (a), hellgelbe Prismen, Schmp. 238 °C aus 1-Butanol. IR: 3 100—2 940 b, 1 720 m, 1 675 sh, 1 660 w, 1 640 s, 1 580 m, 1 520 cm⁻¹ w. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 2,45 (s, CH₃), 4,05 (s, Benzyl-CH₂), 7,15—7,9 (m, 14 arom. H), 8,8 (dd, H an C-10, *J* = 2 und 7 Hz).

C₂₆H₂₀N₂O₂ (392,4). Ber. C 79,56 H 5,14 N 7,14.
Gef. C 79,80 H 5,11 N 7,11.

4-Ethyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[3,4-a]chinolin-1,3-dion (7c)

Ausb. 40% (a) gelbgrüne Prismen, Schmp. 220 °C aus Methanol. IR: 3 100—3 010 w, 1 725 m, 1 690 sh, 1 660 sh, 1 649 s, 1 615 sh, 1 580 cm⁻¹ m. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 1,1 (t, *J* = 8 Hz, CH₃), 2,55 (q, *J* = 8 Hz, CH₂), 7,15—7,75 (m, 10 arom. H), 8,75 (dd, *J* = 2 und 7 Hz, H an C-10).

C₂₀H₁₆N₂O₂ (316,4). Ber. C 75,93 H 5,10 N 8,85.
Gef. C 75,70 H 5,03 N 8,72.

4-Ethyl-2-p-tolyl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[3,4-a]chinolin-1,3-dion (7d)

Ausb. 41% (a), gelbgrüne Prismen, Schmp. 236 °C aus Ethanol. IR: 3 010—2 970 w, 1 720 s, 1 690 sh, 1 680 sh, 1 670 sh, 1 660 sh, 1 640 s, 1 615 sh, 1 580 m, 1 520 cm⁻¹ w. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 1,15 (t, *J* = 7 Hz, CH₃), 2,45 (s, CH₃), 2,6 (q, CH₂, *J* = 7 Hz), 7,15—7,65 (m, 7 arom. H), 7,3 und 7,32 (d, H an C-5 und C-6, *J* = 9 Hz), 8,75 (dd, *J* = 2 und 7 Hz, H an C-10).

C₂₁H₁₈N₂O₂ (330,4). Ber. C 76,34 H 5,49 N 8,48.
Gef. C 76,37 H 5,45 N 8,40.

2,4-Diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[3,4-a]chinolin-1,3-dion (7e)

Ausb. 51% (a), hellbraune Prismen, Schmp. 245 °C aus 1-Propanol. IR: 3 070—3 000 w, 1 720 s, 1 710 m, 1 655, 1 625 s, 1 570 m, 1 560 cm⁻¹ sh. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,7—7,8 (m, 15 arom. H), 8,95 (dd, *J* = 2 und 7 Hz, H an C-10).

C₂₄H₁₆N₂O₂ (364,39). Ber. C 79,10 H 4,43 N 7,69.
Gef. C 79,37 H 4,50 N 7,61.

^a Kriterien zur Feststellung der Identität waren: deckungsgleiche IR-Spektren, keine Depression beim Misch-Schmp., identische *R_f*-Werte im Dünnschichtchromatogramm.

4-Phenyl-2-p-tolyl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[3,4-a]chinolin-1,3-dion (7f)

Ausb. 53% (a), braune Prismen, Schmp. 234 °C aus Ethanol. IR: 3 100—3 000 w, 1 715 s, 1 670 sh, 1 655 s, 1 630 s, 1 600 sh, 1 570 m, 1 555 m, 1 510 cm⁻¹ w. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 2,4 (s, CH₃), 6,7—7,8 (12 arom. H), 7,3 und 7,35 (2 d, H an C-5 und C-6, *J* = 9 Hz), 8,9 (dd, *J* = 2 und 7 Hz, H an C-10).

C₂₅H₁₈N₂O₂ (378,4). Ber. C 79,34 H 4,79 N 7,40.
Gef. C 79,18 H 4,86 N 7,20.

2-Benzyl-1-oxo-4-phenyl-5,6-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-4-ium-3-olat (8)

1,0 g **2a** werden in 100 ml Eisessig bei 50 °C und einem H₂-Druck von 3,5 bar an 5% Pd/Aktivkohle hydriert. Nach Filtrieren vom Katalysator wird zur Trockene eingengt. Ausb. 0,51 g (50%) gelbe Prismen, Schmp. 210 °C aus Essigester. IR: 3 520—3 420 b, 3 110—3 040 w, 2 970 w, 1 675 s, 1 605 m, 1 590 m, 1 500 cm⁻¹ m. MS: *m/e* (%) = 381 (23), 380 (63, *M*⁺), 379 (20), 290 (11), 289 (43, *M*—Benzyl), 261 (11), 247 (14), 246 (11), 221 (29), 131 (23), 91 (100, Benzyl).

C₂₅H₂₀N₂O₂ (380,4). Ber. C 78,92 H 5,30 N 7,36.
Gef. C 78,96 H 5,31 N 7,29.

2-(β-Phenethyl)-chinolin (12)

40 g 2-Styrylchinolin¹⁶ werden in 150 ml Eisessig an 5% Platin/Aktivkohle 8 h unter Normaldruck hydriert, wobei die letzte Stunde auf 50 °C erhitzt wurde. Nach Filtrieren und Einengen zur Trockne erhält man 16,2 g (41%) hellbraune Prismen, Schmp. 30 °C (Lit. Schmp.¹¹ 30 °C, aus 2-Styrylchinolin durch Reduktion mit HI und rotem Phosphor).

2-Phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[3,4-a]chinolin-1,3-dion (13)

1,0 g **7a** werden mit 5 g AlCl₃ 30 min auf 180 °C erhitzt, die abgekühlte Schmelze mit verd. HCl zersetzt und filtriert. Ausb. 0,5 g (38%) gelbe Prismen, Schmp. 243 °C aus Benzol. IR: 3 100 m, 1 730 m, 1 675 s, 1 655 m, 1 615 w, 1 580 cm⁻¹ w. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 6,05 (s, H an C-4), 7,0—7,75 (m, 10 arom. H), 8,93 (dd, *J* = 2 und 7 Hz, H an C-10). MS: *m/e* (%) = 289 (7), 288 (22, *M*⁺), 170 (24), 169 (100, *M*—PhNCO), 150 (10), 149 (8), 141 (37, *M*—119—CO), 140 (38), 135 (19), 134 (99), 132 (13), 119 (24, PhNCO), 115 (15), 114 (35), 113 (10), 106 (13), 101 (12), 91 (38), 77 (28).

C₁₈H₁₂N₂O₂ (288,4). Ber. C 74,98 H 4,19 N 9,71.
Gef. C 75,25 H 4,20 N 9,46.

4,4,4a-Trichlor-2-phenyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pyrimido[3,4-a]chinolin-1,3-dion (14)

1,0 g **14** werden in 10 ml Dioxan suspendiert und bei 50—60 °C mit 2 ml Sulfurylchlorid unter gutem Rühren versetzt. Nachdem die Temperatur auf ca. 70 °C gestiegen ist und alles gelöst ist, erhitzt man kurz zum Sieden und gießt dann auf Eis. Nach dem Filtrieren wird mit Wasser neutral gewaschen. Ausb. 0,85 g (59%) hellgelbe Prismen, Schmp. 265 °C aus Essigester. IR: 3 035—3 020 w, 1 740 s, 1 690 s, 1 630 s, 1 610 w, 1 600 sh, 1 500 cm⁻¹ s. MS: *m/e* (%) = 394 (15), 393 (12, *M*⁺), 392 (51), 357 (5), 322 (12), 276 (18), 275 (100),

274 (16), 273 (91, *M*-*Ph*NCO), 238 (26), 210 (35), 203 (47), 175 (23), 140 (86), 119 (14, *Ph*NCO).

$C_{18}H_{11}Cl_3N_2O_2$ (393,7). Ber. C 54,91 H 2,81 Cl 27,02 N 7,11.
Gef. C 54,16 H 2,94 Cl 25,93 N 6,65.

4-Benzyl-2-phenyl-2,3,5,6,8,9,10,10a,6a-dekahydro-1H-pyrimidin
[*3,4-a*]chinolin-1,3-dion (15)

0,5 g **7a** werden in 100 ml Eisessig gelöst und bei 50 °C 15 h unter Normaldruck an 5% Pt/Aktivkohle hydriert, filtriert und im Vak. zur Trockne eingengt. Ausb. 0,3 g (58%) farblose Prismen, Schmp. 139 °C aus Ligroin. IR: 2980 m, 2890 w, 1720 m, 1665 s, 1610 w, 1495 cm^{-1} m. 1H -NMR (*DMSO-d*₆): δ = 1,1—1,7 (m, 14 Perhydrochinolin-H), 2,8 (s, Benzyl-CH₂), 7,1—7,7 (m, 10 arom. H). MS: *m/e* (%) = 387 (24), 386 (88, *M*⁺), 369 (7), 304 (19), 303 (36), 267 (8, *M*-*Ph*NCO), 266 (12), 185 (25), 184 (54), 157 (12), 156 (39), 120 (63), 119 (54, *Ph*NCO), 105 (85), 91 (100, Benzyl).

$C_{25}H_{26}N_2O_2$ (386,5). Ber. C 77,68 H 6,78 N 7,25.
Gef. C 77,61 H 6,95 N 6,98.

4-Hydroxy-1-(2-chinolinyl)-chinolin-2(1H)-on (17)

1,0 g **6** werden mit 5 g AlCl₃ gut verrieben und 10 min auf 160 °C Innentemperatur erhitzt, die abgekühlte Schmelze mit verd. HCl zersetzt, filtriert und mit NaOH/HCl umgefällt. Ausb. 0,3 g (39%) farblose Prismen, Schmp. 330 °C aus Ethanol. IR: 3520—3400 b, 2860 w, 2720 w, 1630 s, 1615 sh, 1590 s, 1540 sh, 1490 s, 1460 cm^{-1} sh. MS: *m/e* (%) = 289 (61), 288 (100, *M*⁺), 246 (33), 245 (46), 219 (39), 218 (33), 192 (44), 178 (39).

$C_{18}H_{12}N_2O_2$ (288,3). Ber. C 74,98 H 4,19 N 9,71.
Gef. C 74,74 H 4,18 N 9,55.

1-(2-Chinolinyl)-3,3-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dion (18)

0,17 g (0,6 mmol) **17** werden in 5 ml Dioxan suspendiert und bei 50 °C mit 1 ml Sulfurylchlorid unter Rühren versetzt. Das Ausgangsprodukt löst sich, wobei die Temperatur auf 65 °C steigt. Man erhitzt kurz zum Sieden und gießt dann auf Eis, filtriert und wäscht mit Wasser neutral. Ausb. 0,15 g (68%) gelbe Prismen, Schmp. 210 °C aus Benzol. IR: 2920 w, 2860 w, 1725 s, 1695 s, 1610 sh, 1595 s, 1500 cm^{-1} w.

$C_{18}H_{10}Cl_2N_2O_2$ (357,19). Ber. C 60,52 H 2,82 Cl 19,85 N 7,85.
Gef. C 61,54 H 3,51 Cl 18,49 N 6,85.

12H-Chinolino[2,1-b]chinazolin-12-on (19)

0,15 g der Dichlorverbindung **18** werden mit 1,0 g Na₂CO₃ gut verrieben und in 10 ml Dioxan 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Ansäuern mit HCl auf ca. *pH* 2 wird zur Trockne eingengt, in Chloroform aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch präparative Schichtchromatographie (Merek PSC Kieselgel 60 F 254). Ausb. 0,02 g (19%) farblose Prismen, Schmp. 170 °C (Lit. Schmp.¹³ 170 °C)^a. IR: 3140—3000 w, 1695 sh, 1685 s, 1635 w, 1600 m, 1565 w, 1540 cm^{-1} s. MS: *m/e* (%) = 247 (22), 246 (100, *M*⁺), 245 (20), 218 (36), 217 (19), 167 (20), 71 (61).

^a Kriterien zur Feststellung der Identität waren: deckungsgleiche IR-Spektren, keine Depression beim Misch-Schmp., identische *R_f*-Werte im Dünnschichtchromatogramm.

Literatur

- ¹ VIII. Mitt.: *Kappe Th., Lube W.*, Chem. Ber. **112**, 3424 (1979).
- ² XIV. Mitt.: *Kratky C., Kappe Th.*, J. Heterocycl. Chem. **18**, 881 (1981).
- ³ *Kappe Th., Golser W., Hariri M., Stadlbauer W.*, Chem. Ber. **112**, 1585 (1979).
- ⁴ *Golser W.*, Dissertation, Universität Graz, 1972.
- ⁵ *Kappe Th., Korchid Zadeh R.*, Synthesis **1975**, 247.
- ⁶ *Potts K. T., Ehlinger R., Nichols W. M.*, J. Org. Chem. **40**, 2596 (1975).
- ⁷ *Nöhammer G., Kappe Th.*, Monatsh. Chem. **107**, 859 (1976).
- ⁸ *Friedrichsen G., Kappe Th., Böttcher A.*, Heterocycles **19**, 1083 (1982); Review.
- ⁹ *Reisch J., Mester I.*, Arch. Pharm. **313**, 751 (1980); *Reisch J., Müller M., Mester I.*, Z. Naturforsch. **36 b**, 1176 (1981); *Stadlbauer W., Kappe Th.*, Z. Naturforsch. **36 b**, 739 (1981).
- ¹⁰ *Johnson L. F., Jankowski W. C.*, in: Carbon-13-NMR-Spectra, S. 170. New York: J. Wiley. 1972; *Petridou-Fischer J., Papadopoulos E. P.*, J. Heterocyclic Chem. **19**, 123 (1982) und dort zit. Literatur.
- ¹¹ *Heyman B., Königs W.*, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1426 (1888).
- ¹² *Ziegler E., Junek H.*, Monatsh. Chem. **90**, 762 (1959); *Ziegler E., Gelfert K.*, ibid. **90**, 858 (1959); *Ziegler E., Nölken E., Gelfert K., Salvador R.*, ibid. **92**, 814 (1961).
- ¹³ *Zeide O. A., Chelintsev G. V.*, Zhur. Obshch. Khim. **7**, 2318 (1937); *Bose P. K., Sen D. C.*, J. Chem. Soc. **1931**, 2840.
- ¹⁴ *Kappe Th.*, Monatsh. Chem. **98**, 874 (1967).
- ¹⁵ *Friedländer P., Weinberg A.*, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 1532 (1885).
- ¹⁶ *Jacobsen E., Reimer C. L.*, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 2606 (1883).