



(12) Wirtschaftspatent

Ertelt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **269 382 A1**

4(51) C 07 D 215/16

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 313 442 4 (22) 07.03.88 (44) 28.06.89

(71) Technische Universität DRESDEN, Mommsenstraße 13, Dresden, 8027, DD

(72) Schäfer, Harry, Dr. sc. nat.; Gewalt, Karl, Prof. Dr.; Bellmann, Peter, Dr. rer. nat.; Müller, Heike, Dipl.-Chem., DD

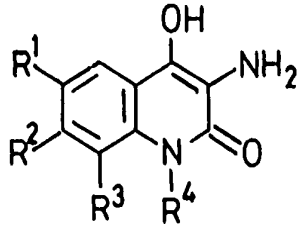
(54) Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-onen

(55) 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-one, 2-Oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olate, Hydrazinolyse

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-onen. Die Titelverbindungen, die als Zwischenprodukte Verwendung finden können, werden erfindungsgemäß durch ein einstufiges Verfahren zugänglich gemacht, indem 2-Oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olate mit 40–80%ig wäßriger Hydrazinhydratlösung behandelt werden.

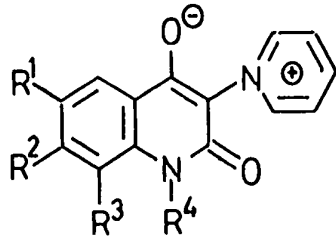
Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4-hydroxy-quinol-2-onen der Formel I,



I

worin R^1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Alkoxy- oder Aminogruppe, R^2 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe, R^3 ein Wasserstoff- oder Halogenatom und R^4 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß 2-Oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olate der Formel II,



II

in der R^1 bis R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Hydrazinhydrat als 40-80proz. wäßrige Lösung in der Siedehitze umgesetzt werden.

Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-onen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-onen. Diese Verbindungen können als Zwischenprodukte für Pharmaka Anwendung finden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-one nach Chem. Pharm. Bull. 25 (1977) 2602 aus Isatosäureanhydriden und Isocyanessigsäureester in 2 Stufen hergestellt werden können. Dieses Verfahren benötigt jedoch als Komponente den schwer darstellbaren Isocyanessigester. Ring-N-substituierte Produkte erfordern außerdem eine vorangehende, spezielle N-Alkylierung der entsprechenden Isatosäureanhydride. Weiterhin ist in J. Heterocycl. Chem. 1981, 1061 ein Verfahren zur Darstellung von 4-alkyl-, -aryl- und -unsubstituierten 3-Amino-chinol-2-onen beschrieben, das auf der Behandlung von 2-Oxo-1,2-dihydrochinol-3-yl-pyridiniumsalzen mit Anilin beruht. Damit können aber keine 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-one hergestellt werden.

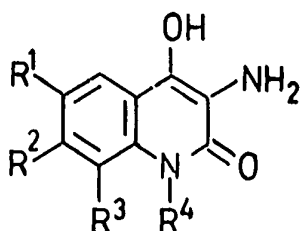
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-one in einfacher Weise herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

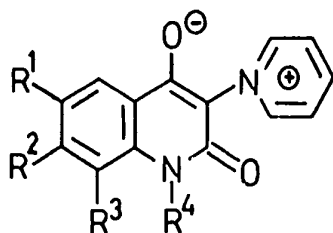
Aufgabe der Erfindung ist es, 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-one durch ein neues, verbilligtes und substituentenvariables Verfahren herzustellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-one der allgemeinen Formel I,



I

hergestellt werden, indem 2-Oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olate der allgemeinen Formel II,



II

mit 40-80proz. Hydrazinhydratlösung behandelt werden. Dabei kann das unumgesetzte Hydrazinhydrat zum großen Teil wieder zurückgewonnen werden. In den Formeln I und II bedeutet R^1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Alkoxy- oder Aminogruppe, R^2 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe, R^3 ein Wasserstoff- oder Halogenatom und R^4 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Aralkylgruppe.

Durch das Verfahren werden sowohl bekannte, als auch neue, bisher nicht beschriebene 3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-one zugänglich gemacht. Der Vorteil des Verfahrens liegt darin, daß es die Verwendung des teuren Isocyanessigsäureesters umgeht. Außerdem gestattet es eine verhältnismäßig einfache Variation der Substituenten, insbesondere am Ringstickstoff. Die benötigten Pyridiniumchinolate 2 sind nach einem Verfahren, das für andere Beispiele im US-Pat. 3.574.216 (1971), Chem. Abstr. 75 (1971) 5734, beschrieben wird, in einfacher Weise aus o-Chloracetaminobenzoessäureestern und Pyridin er-

hältlich. Im Chinolinkern halogen- und aminosubstituierte Ausgangsprodukte sind durch übliche aromatische Substitution an den entsprechenden unsubstituierten Pyridiniumchinolaten 2 darstellbar. Am Chinolinstickstoff substituierte Ausgangsprodukte sind sowohl aus N-Alkylanthranilsäureestern als auch durch übliche Chinolon-N-Alkylierung von entsprechenden Pyridiniumchinolaten 2 erhältlich.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

3-Amino-4-hydroxy-chinol-2-on

20 mmol 2-Oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olat werden in 40 ml 50%igem wäßrigem Hydrazinhydrat 4 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 20 ml Wasser (zur Rückgewinnung können vorher 30 ml Wasser/Hydrazin abdestilliert werden), neutralisiert mit Eisessig und saugt nach beendeter Kristallisation ab. Es wird mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 86 %. Schmelzpunkt oberhalb 360 °C (Vgl. Chem. Pharm. Bull. 25 (1977) 2602).

(Kondensationsprodukt mit Benzaldehyd: Schmelzpunkt 246-250 °C, aus Ethanol umkristallisiert).

Beispiel 2

3-Amino-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-chinol-2-on

10 mmol 6,7-Dimethoxy-2-oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olat werden in 40 ml 50%igem wäßrigem Hydrazinhydrat 20 bis 22 Std. gekocht, so daß eine klare Lösung entsteht. Nach dem Erkalten wird mit 15 ml Wasser verdünnt (zur Rückgewinnung können vorher 30 ml Wasser/Hydrazin abdestilliert werden), mit Eisessig neutralisiert und nach beendeter Kristallisation das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Essigsäure/Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 78 %. Schmelzpunkt: ab 360 °C Zersetzung. (Kondensationsprodukt mit Benzaldehyd: Schmelzpunkt 275-280 °C, aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert).

Beispiel 3

3-Amino-6-brom-4-hydroxy-chinol-2-on

20 mmol 6-Brom-2-oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olat werden 14 bis 16 Stdn. in 60 ml 50%igem wäßrigem Hydrazinhydrat zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung mit 15 ml Wasser verdünnt (zur Rückgewinnung können vorher 40-45 ml Wasser/Hydrazin abdestilliert werden), und durch Zutropfen von Eisessig ein pH-Wert von 7-8 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und zur Reinigung in Dimethylformamid gelöst. Die noch warme Lösung wird mit der gleichen Menge Ethanol versetzt. Beim Erkalten kristallisiert das Reaktionsprodukt aus. Ausbeute 63 %. Schmelzpunkt oberhalb 360 °C.

Beispiel 4

3-Amino-6-chlor-4-hydroxy-chinol-2-on

10 mmol 6-Chlor-2-oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olat werden in 10 ml Dimethylformamid und 50 ml 50%igem wäßrigem Hydrazinhydrat 12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man destilliert 40 ml Wasser/Hydrazin ab, verdünnt mit 15 ml Wasser, filtriert und stellt durch Zutropfen von Eisessig einen pH-Wert von 7-8 ein. Nach 2 Stdn. wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 83 %, Schmelzpunkt: ab 350° Zersetzung (vgl. Synthesis 1976, 805). (Kondensationsprodukt mit Essigsäureanhydrid: Schmelzpunkt 332-335 °C, aus Eisessig umkristallisiert).

Beispiel 5

3-Amino-6,8-dichlor-4-hydroxy-chinol-2-on

10 mmol 6,8-Dichlor-2-oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olat werden in 10 ml Dimethylformamid und 50 ml 80%igem wäßrigem Hydrazinhydrat 36 Std. zum Sieden erhitzt. Man destilliert 35 ml Hydrazinhydrat ab, fügt 20 ml Wasser hinzu und stellt mit Eisessig einen pH-Wert von 7-8 ein. Nach 3 Std. wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen

und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausbeute 71 %, Schmelzpunkt: ab 310 °C Sublimation, ab 350 °C Zersetzung.

Beispiel 6

3-Amino-1-benzyl-4-hydroxy-chinol-2-on

10 mmol 1-Benzyl-2-oxo-3-(1-pyridinium)-chinolin-4-olat werden in 30 ml 50%igem wäßrigem Hydrazinhydrat 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Eisessig die Reaktionslösung neutralisiert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 67 %. Schmelzpunkt 247-250 °C.

Beispiel 7

3-Amino-4-hydroxy-1-methyl-chinol-2-on

10 mmol 1-Methyl-2-oxo-3-(1-pyridinium)-chinolin-4-olat werden in ca. 30 ml 50proz. wäßriger Hydrazinhydratlösung 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 10 ml Wasser verdünnt (vorher können 20 ml Wasser/Hydrazin abdestilliert werden), mit Eisessig auf pH 7-8 eingestellt und der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute 62 %, Schmelzpunkt: 322-27 Z. (Ethanol) (vgl. Chem. Pharm. Bull. 25 (1977) 2602). (Kondensationsprodukt mit Essigsäureanhydrid: Schmelzpunkt 207-209 °C, aus Ethanol umkristallisiert).

Beispiel 8

1-Allyl-3-amino-4-hydroxy-chinol-2-on

0,01 mmol 1-Allyl-2-oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydro-chinolin-4-olat werden in 35 ml 85proz. wäßrigem Hydrazinhydrat 4,5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Zum Schluß werden 25 ml abdestilliert, die Lösung mit 20 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig auf pH = 7-8 eingestellt. Nach 12 Stdn. wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute 87 %, Schmelzpunkt 176-179 °C.

Beispiel 9

3,6-Diamino-4-hydroxy-quinol-2-on-dihydrochlorid

10 mmol 6-Acetylamino-2-oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olat werden in 5 ml Dimethylformamid und 30 ml 80%igem wäßrigem Hydrazinhydrat 7 Stdn. zum Sieden erhitzt. Es werden 25 ml abdestilliert und 30 ml 4n methanolische Salzsäure zugefügt. Nach 12 Stdn. wird der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Ausbeute 65 %, Schmelzpunkt 170-180 °C. Kondensationsprodukt mit Essigsäureanhydrid: 365-370 °C (aus Dimethylformamid). Das gleiche Produkt wird erhalten, wenn 6-Nitro-2-oxo-3-(1-pyridinium)-1,2-dihydrochinolin-4-olat in gleicher Weise 35 Stdn. zum Sieden erhitzt wird.