

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑳ Anmeldenummer: 78100240.7

㉔ Anmeldetag: 26.06.78

㉕ Int. Cl.2: **C07D215/20, C07D215/04,
C07D215/36, C07D215/54,
C07D219/02**

㉖ Priorität: 02.07.77 DE 2730061

㉚ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 24.01.79
Patentblatt 79/2

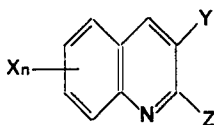
㉛ Benannte Vertragsstaaten: CH DE FR GB

㉗ Anmelder: **Bayer Aktiengesellschaft, Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen Bayerwerk, D-5090
Leverkusen 1 (DE)**

㉘ Erfinder: **Ehrig, Volker, Dr., Odenthaler Markweg 44,
D-5060 Bergisch-Gladbach 2 (DE)
Blen, Hans-Samuel, Dr., Eichenplätzchen 36, D-5093
Burscheid 1 (DE)
Klauke, Erich, Dr., Eichendorffweg 8, D-5068
Odenthal (DE)
Schütze, Detlef-Ingo, Dr., Altenberger-Dom-
Strasse 170, D-5060 Bergisch-Gladbach 2 (DE)**

㉙ **Chinolin-Derivate und Verfahren zu deren Herstellung.**

㉚ Chinolinderivate, insbesondere solche der Formel



worin

- X für Halogen, Nitro oder CF₃,
- Z für Wasserstoff, Alkyl oder Aryl,
- Y für Wasserstoff, OH, CN, COR oder SO₃H,
- R für Alkyl, Alkoxy oder Aryl und
- n für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen,

enthält man in hohen Ausbeuten, wenn man entsprechende aromatische ortho-Dichlormethylisocyanate durch Hydrolyse und Decarboxylierung in die entsprechenden ortho-Aminoaldehyde überführt und diese mit α -methylenaktiven Carbonylverbindungen kondensiert.

Die Verfahrensprodukte sind Ausgangsmaterialien für Farbstoffe, Insektizide u. a. m.

EP 0 000 343 A2

BEZEICHNUNG GEÄNDERT
siehe Titelseite

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen

5090 Leverkusen, Bayerwerk
K/Gi

Verfahren zur Herstellung von Chinolin-Derivaten

Gegenstand der Erfindung ist ein neues Verfahren zur Herstellung von Chinolinen, vorzugsweise 3-Hydroxychinolinen.

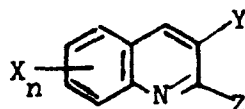
Unter den zahlreichen bekannten Chinolinsynthesen ist die Methode von Friedländer, bei welcher aromatische o-Aminocarbonylverbindungen mit methylenaktiven Carbonylverbindungen alkalisch kondensiert werden, wegen ihrer universellen Anwendbarkeit eine der gebräuchlichsten.

Andererseits hat sich dieses Syntheseprinzip wegen der Schwerzugänglichkeit und der geringen Stabilität der dabei benötigten o-Amino-benzaldehyde in der Technik nicht durchsetzen können, sondern ist bisher in der Regel auf den Labormaßstab beschränkt geblieben (vgl. dazu "Heterocyclic Compounds" Bd. 4, S. 46 von R.C. Elderfield).

Es wurde nun gefunden, dass man Chinoline in vergleichsweise hohen Ausbeuten und auch im technischen Maßstab unter Anwendung des Friedländer'schen Prinzips - jedenfalls im weitesten Sinne - erhält, wenn man die verhältnismässig beständigen und gut handhabbaren aromatischen ortho-Dichlormethylisocyanate durch Hydrolyse und Decarboxylierung in die entsprechenden ortho-Aminocaldehyde überführt und diese mit α -methylenaktiven Carbonylverbindungen kondensiert.

- 2 -

Das neue Verfahren eignet sich besonders zur Herstellung von Chinolinen der Formel



- 5 worin X für Halogen, Nitro oder CF_3 ,
 Z für Wasserstoff, Alkyl oder Aryl,
 Y für Wasserstoff, OH, CN, COR oder SO_3H
 R für Alkyl, Alkoxy oder Aryl und
 n für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen,
 wobei die Alkyl-, Alkoxy- und Arylreste gegebenenfalls substitu-
 10 iert sind und X und Y gemeinsam eine Alkylenkette oder den
 Rest $-\text{C}=\text{CH}-\underset{\text{OH}}{\text{C}}=\text{CH}-$ bilden können.

- Geeignete Alkylreste weisen 1 - 4 C-Atome auf und können durch
 Halogen, CN, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - Alkoxy u.a. substituiert sein. Bevor-
 15 zugt ist der Methylrest. Geeignete Arylreste sind Phenylreste,
 die durch Halogen, NO_2 , $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkyl oder $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkoxy substi-
 tuiert sein können.

- Geeignete Alkylreste weisen mindestens 3 C-Atome auf, wie
 z.B. $-(\text{CH}_2)_3$ und $-(\text{CH}_2)_4$.
 20 Unter "Halogen" wird im Rahmen dieser Erfindung F, Br und vor
 allem Cl verstanden.

Falls X die Nitrogruppe bedeutet, steht n vorzugsweise für die
 Zahl 1.

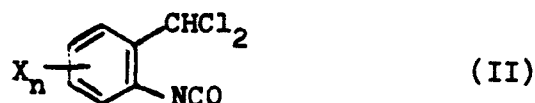
- 2 5 Bevorzugt herzustellende Verbindungen entsprechen der oben ge-
 nannten Formel I, worin

- X für Chlor,
 Z für $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkyl, vorzugsweise Methyl,
 Y für OH oder $-\text{CO}-\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkyl, vorzugsweise Acetyl; COOCH_3 ,
 COOC_2H_5
 30 für 0 bis 4, vorzugsweise 0 - 2, stehen.

- 3 -

Bei der praktischen Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens geht man zweckmässigerweise so vor, dass man das Dichlormethylisocyanat in einem wässrigen Medium, welches als Lösungsvermittler ein indifferentes organisches Lösungsmittel und ggf. ein indifferentes Tensid enthalten kann, bei Temperaturen von -5 bis 50°C , vorzugsweise 5 bis 35°C , unter starkem Rühren solange ($15 - 90$, vorzugsweise $30 - 45$ Minuten) mit Alkali, vorzugsweise einem Erdalkalihydroxid, behandelt, bis in einer Probe kein Isocyanat mehr nachweisbar ist (z.B. IR-spektroskopisch), anschliessend - vorzugsweise nach Abkühlen auf $0 - 5^{\circ}\text{C}$ und Zusatz eines Entschäumungsmittels durch Zugabe einer Mineralsäure einen pH-Wert von $4 - 7$, vorzugsweise $5 - 6$, einstellt und nach Beendigung der CO_2 -Entwicklung das Reaktionsgemisch in an sich bekannter Weise unter alkalischen Bedingungen mit einer α -methylenaktiven Carbonylverbindung zu dem entsprechenden Chinolin umgesetzt (Dauer $1 - 6$, vorzugsweise $2 - 4$ Stunden), welches nach dem Neutralstellen in üblicher Weise isoliert werden kann.

Geeignete Dichlormethylisocyanate zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens sind solche der Formel



worin X und n die oben genannte Bedeutung haben.

Beispielhaft seien genannt:

- 2-Dichlormethyl-phenylisocyanat
- 25 3-Chlor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat
- 4-Chlor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat
- 4-Brom-2-dichlormethyl-phenylisocyanat
- 5-Chlor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat
- 6-Chlor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat

- 4 -

- 4,6-Dichlor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat
 3,4,6-Trichlor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat
 Tetrachlor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat
 5-Fluor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat
 5 3,4-Dichlor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat
 5-Trifluormethyl-2-dichlormethyl-phenylisocyanat
 4-Nitro-2-dichlormethyl-phenylisocyanat.

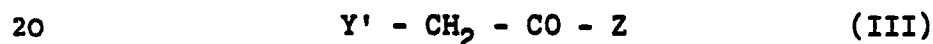
Geeignete organische Lösungsmittel sind gegenüber dem Isocyanat chemisch indifferent und besitzen sowohl gegenüber dem Isocyanat als auch gegenüber der Carbonylverbindung ein gutes Lösungsvermögen.

Beispielhaft seien genannt: Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Xylol und dergleichen.

Geeignete Erdalkalihydroxide sind Magnesium-, Calcium-, Strontium- und vor allem Bariumhydroxid, die in Lösung bzw. Dispersion eingesetzt werden.

Als Mineralsäure zur Einstellung des pH-Wertes von 4 - 7 kommt vor allem Salzsäure in Betracht.

Geeignete Carbonylverbindungen entsprechen der Formel



worin Y' für Y oder Halogen (vorzugsweise Cl und Br) steht, wobei das Halogen im Laufe der Kondensation in OH übergeht, und Z die oben genannte Bedeutung hat.

Beispielhaft seien genannt: Acetaldehyd, Aceton, Chlor- und Bromaceton, *m*-Chloracetophenon, Cyclohexanon, Phloroglucin, Acetylaceton, Barbitursäure, Cyanaceton, Acetonsulfonsäure, Acetessigester und anderes mehr.

- 5 -

Die Umsetzung mit diesen Verbindungen zu den Chinolinen kann durch Zusatz üblicher Alkalien (wie NaOH, KOH, Na_2CO_3 , $\text{Ca}(\text{OH})_2$ u.a.) katalysiert werden.

5 Die starke Durchmischung des Reaktionsgemisches, welche zur Erzielung optimaler Ausbeuten erforderlich ist, kann z.B. mit Hilfe eines Strombrechers und eines Impeller-Rührers erfolgen.

10 Vor der Neutralstellung des Reaktionsgemisches am Ende der Umsetzung empfiehlt es sich, ungelöstes Erdalkalihydroxid abzufiltrieren.

Das in der Endmutterlauge enthaltene Erdalkalichlorid (falls mit HCl neutralgestellt) kann durch Zusatz von Alkalihydroxid in Form des schwerer löslichen Erdalkalihydroxids wiedergewonnen werden.

15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Chinolinderivate der Formel I, worin n für 1 bis 4, vorzugsweise 2 bis 4 und Y für CN oder COR stehen.

Bevorzugte neue Chinolinderivate sind solche der Formel I, worin

20 X für Chlor, Brom, CF_3 oder NO_2
Z für H, Methyl oder Phenyl,
Y für Acetyl, COOCH_3 oder COOC_2H_5
n für die Zahlen 1 - 4, vorzugsweise 2 - 4 im Falle X = Cl oder Br und für die Zahl 1 im Falle X = NO_2 oder CF_3 , stehen.

25 Unter diesen sind solche bevorzugt, in denen Y für Acetyl und Z für Methyl steht.

Die neuen und bekannten Verbindungen der Formel I sind vielseitig anwendbar.

30 Beispielsweise sind Verbindungen der angegebenen Formel, worin Z für Methyl steht, Ausgangsmaterialien zum Aufbau von wertvollen Chinophthalonfarbstoffen.

- 6 -

Verbindungen der Formel I mit $Y = OH$ eignen sich als Kupplungskomponenten zur Herstellung von Azofarbstoffen.

5 Darüber hinaus können diese Verbindungen durch Umsetzung mit Isocyanaten oder Phosphorsäureesterchloriden in die entsprechenden Carbamate bzw. Phosphorsäureester umgewandelt werden, welche insektizide Eigenschaften besitzen.

Verbindungen der Formel I mit $Y = \text{Acetyl}$ sind z.T. wertvolle Analgetika.

Beispiel 1

- Zu einer Anschlammung von Bariumhydroxid (hergestellt durch Zusatz von 80 g (1 Mol) 50%iger NaOH zu einer Lösung von 125 g (0,53 Mol) Bariumchlorid) in 650 ml Wasser läßt man bei 15-18°C unter kräftigem Rühren
- 5 (mit Hilfe eines Strombrechers und eines Impellerrührers) 48 g (0,24 Mol) 2-Dichlor-methyl-phenyl-isocyanat zulaufen. Man rührt 30-40 Minuten bei dieser Temperatur nach und tropft bei 3-5°C ca. 100 ml 10%ige Salzsäure bis pH 5-6 in das Reaktionsgemisch, wobei CO₂ entwickelt wird. Um ein
- 10 Überschäumen zu vermeiden, empfiehlt es sich gelegentlich ein paar Tropfen eines handelsüblichen Silikonentschäumers zuzusetzen. Nach Abklingen der CO₂-Entwicklung wird das Reaktionsgemisch mit ca. 120 ml 30%iger NaOH alkalisch gestellt, wobei die Temperatur auf 8-10°C ansteigt. Nach Entfernung des äußeren Kühlbades fügt man dann 24,4 g (0,264 Mol) Chloraceton hinzu und läßt 2-4 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren. An-
- 15 schließend wird abgesaugt, der Filtrückstand mit wenig verdünnter NaOH gewaschen und das Filtrat mit ca. 130 ml 20%iger HCl auf pH 7 eingestellt. Das dabei ausfallende 3-Hydroxychinaldin wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 70-90°C getrocknet. Ausbeute: 34,2 g (90 %). Der Schmelzpunkt liegt bei 259-63°C.
- 20 Verfährt man wie vorstehend angegeben, arbeitet jedoch unter den in nachstehender Tabelle aufgeführten Bedingungen, so erhält man ebenfalls entsprechende Chinolinderivate in etwa gleich guten Ausbeuten:

Tabelle 1:

Bei- spiel	Isocyanat	Carbonyl- verbindung	Base	Hydrolyse- Temp. (°C)	Endprodukt	Fp. bzw. Zersp. (°C)
2	2-Dichlormethyl-phenyl- isocyanat	Acetaldehyd	Ba(OH) ₂	8-10	Chinolin	Sdp. 234-6
3	" "	Aceton	Ba(OH) ₂	5- 8	Chinaldin	Sdp 243-7
4	" "	Chloracet- aldehyd	Sr(OH) ₂	12-15	3-Hydroxy- chinolin	194-97
5	" "	Chloraceton	Ca(OH) ₂	5- 8	3-Hydroxy- chinaldin	259-63
6	" "	" "	KOH	3- 5	" "	259-63
7	" "	Acetonsul- fonsäure	Ba(OH) ₂	5- 8	Chinaldin- 3-sulfon- säure	270

Verfährt man wie in Beispiel 1, setzt jedoch die nachstehend aufgeführten Ausgangsmaterialien ein, so erhält man folgende Chinolinderivate.

Tabelle 2:

Bei- spiel	Isocyanat	Carbonyl- verbindung	Endprodukt	Fp. bzw. Zersp. (°C)
8	3-Chlor-2-dichlormethyl- phenylisocyanat	Chlorace- ton	5-Chlor-3-hydroxychi- naldin	240
9	4-Chlor-2-dichlormethyl- phenylisocyanat	"	6-Chlor-3-hydroxy- chinaldin	270-75
10	5-Chlor-2-dichlormethyl- phenylisocyanat	"	7-Chlor-3-hydroxy- chinaldin	268-72

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Bei- spiel	Isocyanat	Carbonyl- verbindung	Endprodukt	Fp bzw. Zersp. (°C)
11	6-Chlor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat	Chloracet- ton	8-Chlor-3-hydroxy- chinaldin	203- 4
12	5-Fluor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat	"	7-Fluor-3-hydroxy- chinaldin	242- 48
13	5-Trifluormethyl-2-di- chlormethyl-phenyl- isocyanat	"	7-Trifluormethyl- 3-hydroxy-chinal- din	250- 56
14	3,4-Dichlor-2-dichlor- methyl-phenylisocyanat	"	5,6-Dichlor-3-hy- droxy-chinaldin	290-315
15	3,6-Dichlor-2-dichlor- methyl-phenylisocyanat	"	5,8-Dichlor-3-hy- chinaldin	280- 95
16	3,4,6-Trichlor-2-di- chlor-methyl-phenyl- isocyanat	"	5,6,8-Trichlor-3- hydroxy-chinaldin	305- 15

Beispiel 17

5 60 g (0,19 Mol) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ und 14,3 g (0,042 Mol) Tetrachlor-2-dichlormethyl-phenylisocyanat werden gut vermischt und in 450 ml Wasser unter Zusatz von 1 ml Toluol eingetragen. Man läßt bei 20-25°C unter kräftigem Rühren (mit Hilfe eines Strombrechers und eines Impeller-
rührers) 6-8 Stunden rühren, anschließend wird unter Zugabe von 89 ml 10%iger Salzsäure bei 0-5°C ein pH-Wert von 2-3 eingestellt. Nach Be-
endigung der CO_2 -Entwicklung werden 30 ml konz. NaOH zugetropft, wobei die Temperatur auf 12°C steigt. Innerhalb von 15 Minuten läßt man dann

- 10 -

6,5 g (0,07 Mol) Chloraceton zutropfen, wobei die Temperatur langsam auf 50°C erhöht wird. Nach 3stündigem Rühren bei 50°C wird die Reaktionsmischung bei 20-25°C mit 75 ml 20%iger Salzsäure auf pH 2 gestellt, der Rückstand abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus o-Dichlorbenzol führt zum 5,6,7,8-Tetrachlor-3-hydroxychinaldin mit einem Zersetzungspunkt bei 270°C. Die Ausbeute liegt mit 10,5 g bei 85 % d.Th.

Beispiel 18

Zu einer Aufschlammung von 135 g (0,43 Mol) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ in 500 ml Wasser läßt man bei 15-18°C unter kräftigem Rühren (mit Hilfe eines Strombrechers und eines Impellerrührers) 38,4 g (0,19 Mol) 2-Dichlor-methylphenylisocyanat zulaufen. Man rührt 30-40 Minuten bei dieser Temperatur nach und tropft bei 3-5°C ca. 95 ml 10%ige Salzsäure bis pH-5-6 in das Reaktionsgemisch, wobei CO_2 entsteht. Nach Abklingen der CO_2 -Entwicklung wird das Reaktionsgemisch mit 4 ml 50%iger NaOH alkalisch gestellt. Nach Entfernung des äußeren Kühlbades läßt man dann innerhalb von 15-30 Minuten 25 g (0,25 Mol) Acetylaceton zutropfen und 4-6 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird abgesaugt und der Filterrückstand in Methanol aufgenommen und auf 40°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird vom ungelösten Bariumsalz abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Nach dem Trocknen im Exsikkator werden 33 g (94 % d.Th.) 3-Acetyl-3-hydroxychinaldin vom Schmelzpunkt 54-56°C erhalten.

Verfährt man wie in Beispiel 18, setzt jedoch die nachstehend aufgeführten Ausgangsmaterialien ein, so erhält man folgende Chinolinderivate:

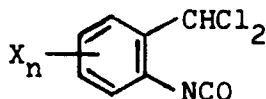
Tabelle 3:

Beispiel	Isocyanat	Carbonylverbindung	Endprodukt	Fp. bzw. Zersp. (°C)
19	2-Dichlormethylphenylisocyanat	Cyclohexanon	1,2,3,4-Tetrahydroacridin	52
20	" "	Acetessigsäure-äthylester	2-Methyl-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester	70-72
21	" "	Acetessigsäure-methylester	2-Methyl-chinolin-carbonsäure-3-methylester	69-71

Patentansprüche

- 1) Verfahren zur Herstellung von Chinolinderivaten, dadurch gekennzeichnet, dass man aromatische ortho-Dichlormethylisocyanate durch Hydrolyse und Decarboxylierung in die entsprechenden ortho-Aminoaldehyde überführt und diese ohne Zwischenisolierung in an sich bekannter Weise mit α -methylenaktiven Carbonylverbindungen umsetzt.

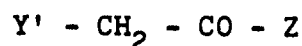
- 2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Isocyanate solche der Formel



verwendet, worin

X für Halogen, Nitro oder CF_3 und
n für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen.

- 3) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Carbonylverbindungen solche der Formel



verwendet, worin

Y' für H, OH, CN, COR oder Halogen oder SO_3H

Z für H, Alkyl oder Aryl und

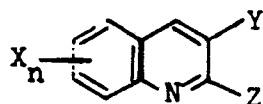
R für Alkyl, Alkoxy oder Aryl stehen, wobei die Alkyl-, Alkoxy- und Arylreste gegebenenfalls substituiert sind und X und Y gemeinsam eine Alkylenkette oder den Rest $-\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}-$ bilden können.



- 4) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse mittels Erdalkalihydroxiden, vorzugsweise Bariumhydroxid, vornimmt.

- 12 -

5) Chinolinderivate der Formel



worin X für Halogen, Nitro oder CF_3 ,

Z für Wasserstoff, Alkyl oder Aryl,

5 Y für CN oder COR,

R für Alkyl, Alkoxy oder Aryl,

n für eine ganze Zahl von 1 - 4 stehen,

wobei die Alkyl-, Alkoxy- und Arylreste ggf. substituiert
sind und X und Y gemeinsam eine Alkylenkette oder den Rest

10 $-\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}-$ bilden können.

OH OH.

6) Chinolinderivate gemäss Anspruch 5, worin

X für Chlor, Brom, CF_3 oder NO_2

Z für H, Methyl oder Phenyl,

15 Y für $\text{CO}-\text{CH}_3$, $\text{CO}-\text{OCH}_3$ oder $\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$,

n für die Zahlen 1 - 4, vorzugsweise 2 - 4 im Falle

X = Cl oder Br und für die Zahl 1 im Falle X =

NO_2 oder CF_3 , stehen.