

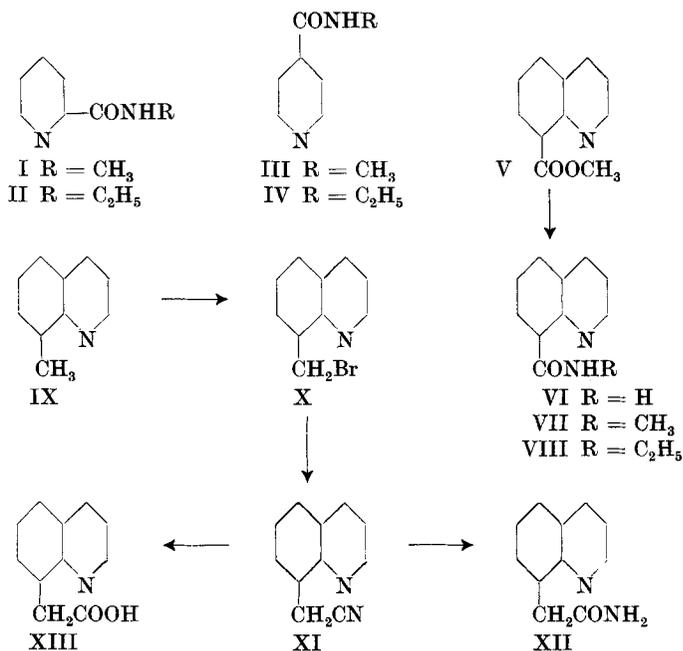
## 9. Über einige Derivate heterocyclischer Carbonsäuren I.

Metallionen und biologische Wirkung, 16. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **B. Prijs, R. Gall, R. Hinderling** und **H. Erlenmeyer**.

(17. XI. 53.)

Im Verlauf unserer Untersuchungen über die biologischen Wirkungen von Komplexbildnern interessierten wir uns für einige Amide und substituierte Amide heterocyclischer Carbonsäuren, deren Darstellung und Eigenschaften wir im folgenden beschreiben.



Picolinsäure-methylamid (I) erhielten wir aus Picolinsäure-methylester durch Umsatz mit Methylamin, das entsprechende Äthylamid II aus dem Äthylester mit Äthylamin. Analog wurden aus dem Methyl- bzw. Äthylester der Isonicotinsäure das Methylamid III und das Äthylamid IV dieser Säure gewonnen.

Weiterhin stellten wir durch Umsatz von Chinolin-8-carbonsäure mit Diazomethan deren Methylester (V) dar, dessen Umsatz mit wässrigem Ammoniak zum Amid VI, mit Methylamin zum Methylamid VII, mit Äthylamin zum Äthylamid VIII dieser Säure führte.

<sup>1)</sup> 15. Mitteilung, *W. Roth, G. Carrara & H. Erlenmeyer, Helv. 36, 1004 (1953).*

Schliesslich synthetisierten wir das Amid der Chinolin-8-essigsäure (XII)<sup>1)</sup>. Wir stellten zunächst 8-Methylchinolin (IX) aus o-Toluidin mit Hilfe der *Clarke-Davis-Modifikation*<sup>2)</sup> der *Skraup'schen* Reaktion in einer Ausbeute von 80 % d. Th. her. Die Bromierung von IX zu X lässt sich nach *J. Howitz & P. Nöther*<sup>3)</sup> mit Brom-Bromwasserstoff und anschliessende thermische Zersetzung des primär entstandenen Hydrobromid-dibromids mit einer Ausbeute von ca. 40 % d. Th. durchführen, wobei als Nebenprodukt ein im Kern bromiertes Derivat entsteht. Wir führten diese Seitenkettenbromierung mit N-Bromsuccinimid durch, eine Reaktion, die *Ng. Ph. Buu-Hoi*<sup>4)</sup> – ohne nähere experimentelle Daten mitzuteilen – für die Seitenkettenbromierung von Chinaldin, sowie von  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Picolin empfiehlt. Bei Lepidin lässt sie sich nach *K. N. Campbell, J. F. Ackermann & B. K. Campbell*<sup>5)</sup> mit ca. 43-proz. Rohausbeute durchführen, während wir bei der Bromierung von 1 g 8-Methylchinolin (IX) mit Bromsuccinimid unter Zusatz von Dibenzoylperoxyd<sup>6)</sup> eine 60-proz. Reinausbeute erhielten. Bei grösseren Ansätzen empfiehlt es sich, ohne Peroxydzusatz, jedoch unter Belichtung<sup>7)</sup> bei 70° zu arbeiten. Es wird so das bei höherer Temperatur zu beobachtende Auftreten von HBr- und Br<sub>2</sub>-Dämpfen verhindert.

Als Nebenprodukt wurde bei dieser Bromierung eine kleine Menge des noch nicht beschriebenen 8-Dibrommethylchinolins erhalten, das zum bekannten Chinolin-8-aldehyd verseift werden konnte.

Der Umsatz des Bromids X zum Nitril der Chinolin-8-essigsäure (XI) wurde nach *R. G. Jones et al.*<sup>8)</sup> durchgeführt. Das Nitril wurde einerseits mit alkalischem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zum entsprechenden Amid XII, andererseits mit methanolischem KOH zur freien Säure XIII verseift.

Über die biologische Wirkung der beschriebenen Verbindungen wird später berichtet.

### Experimenteller Teil<sup>9)</sup>.

Picolinsäure-methylamid (I)<sup>10)</sup><sup>11)</sup>. 14 g Picolinsäure-methylester ( $n_D^{20} = 1,5210$ ) vom Sdp. 108–110°/12 mm wurden mit 5 g wasserfreiem Methylamin im Rohr 5 Std. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das überschüssige Methylamin und das ge-

1) Diese Säure ist bisher lediglich in einem Patent erwähnt: Franz. P. 878024, C. 1943, II, 2317; Brit. P. 558774, Chem. Abstr. 41, 488 (1947).

2) *R. Manske, L. Marion & F. Leger*, Can. J. Res. 20 B, 133 (1942); Chem. Abstr. 36, 6160 (1942); vgl. auch Org. Synth., Coll. Vol. I, 466 (1932).

3) B. 39, 2705 (1906).

4) A. 556, 1 (1944).

5) Am. Soc. 71, 2905 (1949); zur Bromierung von Chinaldin mit N-Bromsuccinimid vgl. *M. Hasegawa*, J. Pharm. Soc. Japan 71, 256 (1951); Chem. Abstr. 46, 510 (1952).

6) *H. Schmid & P. Karrer*, Helv. 29, 573 (1946).

7) *Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher & K. Miescher*, Helv. 28, 1252 (1945).

8) *R. G. Jones, Qu. F. Soper, O. K. Behrens & J. W. Corse*, Am. Soc. 70, 2843 (1948).

9) Die Smp. sind unkorrigiert.

10) Über Nicotinsäure-methylamid bzw. -äthylamid vgl. *A. Pictet & G. Sussdorff*, Arch. Sc. phys. nat. Genève [4] 5, 118; C. 1898, I, 677; *P. Karrer, G. Schwarzenbach, F. Benz & U. Solmssen*, Helv. 19, 825 (1936); *T. S. Work*, Soc. 1942, 432; *E. Cherbuliez & F. Landolt*, Helv. 29, 1444 (1946).

<sup>11)</sup> Bearbeitet von *R. Hinderling*.

bildete Methanol im Vakuum bei 80° abdestilliert und das zurückbleibende, schwach gelbliche Öl im Vakuum destilliert: 10,8 g (78%) klares, farbloses, aminartig riechendes Öl vom Sdp. 128°/12 mm,  $n_D^{20} = 1,5485$ .

4,128 mg Subst. gaben 9,33 mg CO<sub>2</sub> und 2,26 mg H<sub>2</sub>O  
 4,180 mg Subst. gaben 0,753 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°; 745 mm)  
 C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 61,75 H 5,92 N 20,58%  
 Gef. „ 61,69 „ 6,13 „ 20,30%

*Pikrat*, aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 153°:

3,987 mg Subst. gaben 6,25 mg CO<sub>2</sub> und 1,08 mg H<sub>2</sub>O  
 6,020 mg Subst. gaben 1,013 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°; 748 mm)  
 C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>8</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 42,74 H 3,04 N 19,17%  
 Gef. „ 42,78 „ 3,03 „ 19,10%

Picolinsäure-äthylamid (II). 4,5 g Picolinsäure-äthylester ( $n_D^{20} = 1,5085$ ) vom Sdp. 118–119°/13 mm wurden mit 1,5 g wasserfreiem Äthylamin im Rohr 5 Std. auf 150° erhitzt. Das entstandene rötliche, viskose Öl wurde durch Erwärmen auf 80° im Vakuum vom überschüssigen Äthylamin und vom gebildeten Alkohol befreit, dann im Vakuum und anschliessend im Hochvakuum destilliert: 3,0 g (67%) fast farbloses Öl vom Sdp. 133°/11 mm, Sdp. 91–92°/1,0 mm,  $n_D^{20} = 1,5380$ .

3,240 mg Subst. gaben 7,48 mg CO<sub>2</sub> und 1,97 mg H<sub>2</sub>O  
 4,600 mg Subst. gaben 0,769 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°; 737 mm)  
 C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 63,98 H 6,71 N 18,65%  
 Gef. „ 63,01 „ 6,81 „ 18,69%

*Pikrat*, aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 126,5°:

5,280 mg Subst. gaben 8,47 mg CO<sub>2</sub> und 1,60 mg H<sub>2</sub>O  
 6,660 mg Subst. gaben 1,100 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°; 744 mm)  
 C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>8</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 44,33 H 3,45 N 18,47%  
 Gef. „ 43,78 „ 3,39 „ 18,58%

Isonicotinsäure-methylamid (III)<sup>1)</sup>. 4,0 g Isonicotinsäure-methylester wurden mit 6 cm<sup>3</sup> einer 33-proz. wässrigen Lösung von Methylamin über Nacht stehengelassen. Der Ansatz wurde bei 80° im Vakuum eingedampft und der entstandene Kristallbrei zweimal aus Benzol umkristallisiert: 2,5 g (63%) farblose Kristalle vom Smp. 115°.

4,248 mg Subst. gaben 9,58 mg CO<sub>2</sub> und 2,21 mg H<sub>2</sub>O  
 5,050 mg Subst. gaben 0,938 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°; 737 mm)  
 C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 61,75 H 5,92 N 20,58%  
 Gef. „ 61,54 „ 5,82 „ 20,77%

*Pikrat*, aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 166°:

5,010 mg Subst. gaben 0,857 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 747 mm)  
 C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>8</sub>N<sub>5</sub> Ber. N 19,18% Gef. N 19,26%

Isonicotinsäure-äthylamid (IV). 15,1 g Isonicotinsäure-äthylester wurden mit 7 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthylamin im Rohr 5 Std. auf 150° erhitzt. Nach Entfernen des Alkohols und des überschüssigen Äthylamins wurde das zurückbleibende gelbliche, beim Abkühlen kristallisierende Öl im Hochvakuum destilliert. Sdp. 116°/0,2 mm. Das Destillat (10,0 g; 67%) erstarrte zu einer rotstichigen, wachsartigen Masse. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester unter Zusatz von Tierkohle farblose Kristalle; sie schmolzen unscharf, nach kurzem Sintern, bei 65–67° zu einer trüben Flüssigkeit, die bei 95–110° klar wurde.

4,620 mg Subst. gaben 0,754 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°; 747 mm)  
 C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>2</sub> Ber. N 18,65% Gef. N 18,38%

<sup>1)</sup> Über Isonicotinsäure-amid vgl. *L. Ternágyó*, M. 21, 459 (1900); C. 1900, II, 482.

*Pikrat*, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol Smp. 180°:

4,794 mg Subst. gaben 7,83 mg CO<sub>2</sub> und 1,52 mg H<sub>2</sub>O

4,500 mg Subst. gaben 0,755 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°; 735 mm)

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>8</sub>N<sub>5</sub> Ber. C 44,33 H 3,45 N 18,47%

Gef. „ 44,58 „ 3,55 „ 18,59%

Chinolin-8-carbonsäure-methylester (V)<sup>1)</sup>: Aus Chinolin-8-carbonsäure<sup>2)</sup> mit ätherischer Diazomethan-Lösung als gelbes Öl vom Sdp. 129–131°/0,5 mm erhalten.

4,320 mg Subst. gaben 11,19 mg CO<sub>2</sub> und 1,91 mg H<sub>2</sub>O

5,850 mg Subst. gaben 0,391 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°; 729 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 70,58 H 4,85 N 7,48%

Gef. „ 70,66 „ 4,95 „ 7,39%

Chinolin-8-carbonsäure-amid (VI). Die Lösung von 1 g Ester V in 5 cm<sup>3</sup> Methanol wurde mit 5 cm<sup>3</sup> konz. Ammoniak mehrere Std. bei 0° stengelassen. Die ausgetrennten Kristalle wurden abfiltriert, mit wenig Eiswasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert: 750 mg (82%) Amid in farblosen Prismen vom Smp. 171–173°.

4,222 mg Subst. gaben 10,83 mg CO<sub>2</sub> und 1,80 mg H<sub>2</sub>O

5,910 mg Subst. gaben 0,849 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°; 748 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 69,75 H 4,68 N 16,27%

Gef. „ 70,00 „ 4,77 „ 16,25%

Chinolin-8-carbonsäure-methylamid (VII). Die Lösung von 2 g Methyl-ester V in 10 cm<sup>3</sup> wässriger 40-proz. Methylaminlösung wurde mehrere Std. bei 0° stengelassen und dann wie beim Amid VI aufgearbeitet: 1,5 g (76%) farblose Nadeln vom Smp. 52°.

5,450 mg Subst. gaben 0,727 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°; 744 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>2</sub> Ber. N 15,05% Gef. N 15,01%

Chinolin-8-carbonsäure-äthylamid (VIII). Die Lösung von 3 g Ester V in 5 cm<sup>3</sup> wässriger 70-proz. Äthylaminlösung wurde mehrere Std. geschüttelt, dann mit 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge versetzt und im Vakuum bei 100° eingengt. Aus der wässrigen Lösung wurden durch Extraktion mit Äther 2,11 g (66%) Äthylamid als gelbes Öl vom Sdp. 158–161°/0,6 mm isoliert.

4,480 mg Subst. gaben 0,548 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°; 751 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub> Ber. N 13,99% Gef. N 13,80%

8-Methyl-chinolin (IX) wurde aus o-Toluidin<sup>3)</sup> in 80-proz. Ausbeute als farbloses Öl vom Sdp. 113–116°/15 mm erhalten.

8-Brommethyl-chinolin (X). a) Bromierung mit Peroxydzusatz: Die Lösung von 1,1 g IX in 20 cm<sup>3</sup> CCl<sub>4</sub> wurde mit 1,37 g N-Bromsuccinimid und 20 mg Dibenzoylperoxyd zum Sieden erhitzt. Nach 30 Min. war alles umgesetzt, worauf die Lösung auf 0° abgekühlt und filtriert wurde. Der Rückstand wurde mit wenig kaltem CCl<sub>4</sub> gewaschen, das Filtrat mit eiskalter 2-n. NaOH geschüttelt und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit heissem Petroläther extrahiert, aus dem in der Kälte 1,3 g (76%) 8-Brommethylchinolin in farblosen Kristallen erhalten wurden. Aus Alkohol Nadeln vom Smp. 83–84°. Reinausbeute 60% d.Th. Misch-Smp. mit 8-Brommethyl-chinolin, das nach *J. Howitz & P. Nöther*<sup>4)</sup> dargestellt wurde, ohne Depression.

b) Bromierung unter Belichtung: Die Lösung von 14,3 g 8-Methyl-chinolin (IX) in 200 cm<sup>3</sup> CCl<sub>4</sub> wurde mit 17,8 g Bromsuccinimid versetzt und durch Belichten mit einer 60-W-Glühlampe von unten auf 70° erwärmt. Gleichzeitig wurde seitlich mit einer 80-W-

<sup>1)</sup> Bearbeitet von *R. Gall*.

<sup>2)</sup> *K. N. Campbell, J. F. Kerwin, R. A. La Forge & B. K. Campbell, Am. Soc. 68, 1844 (1946).*

<sup>3)</sup> *R. Manske, L. Marion & F. Leger, Can. J. Res. 20 B, 133 (1942); Chem. Abstr. 36, 6160 (1942).*

<sup>4)</sup> L. c.

UV.-Lampe bestrahlt. Nach 1 Std. war alles umgesetzt. Aufarbeitung wie oben beschrieben lieferte 13,9 g (63%) 8-Brommethyl-chinolin in farblosen Kristallen vom Smp. 83—84°.

Aus dem Petrolätherextrakt erhielt man bei weiterem Eindampfen ca. 2,5 g 8-Dibrommethyl-chinolin in farblosen Kristallen vom Smp. 107—108° nach Umkristallisieren aus Ligroin.

6,225 mg Subst. gaben 0,242 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°; 734 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NBr<sub>2</sub> Ber. N 4,65% Gef. N 4,36%

Eine wässrige Suspension des Dibromids wurde 20 Min. zum Sieden erhitzt, wobei die Substanz sich löste. Dann wurde filtriert und das erkaltete Filtrat mit 2-n. NaOH alkalisch gemacht. Der farblose Niederschlag wurde in Äther aufgenommen, die Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Wasser erhielt man so den Chinolin-8-aldehyd in farblosen Prismen vom Smp. 94—95°; Misch-Smp. mit einem nach *F. Gialdi & R. Ponci*<sup>1)</sup> durch Oxydation von 8-Methylchinolin mit SeO<sub>2</sub> gewonnenen Präparat ebenso.

Chinolin-8-essigsäure-amid (XII). Eine Lösung von 1 g Chinolin-8-essigsäure-nitril (XI; aus 8-Brommethyl-chinolin (X) nach *R. G. Jones* et al.<sup>2)</sup> dargestellt) in 20 cm<sup>3</sup> Aceton wurde mit 10 cm<sup>3</sup> Perhydrol und sodann mit 10 cm<sup>3</sup> 2-n. NaOH versetzt. Nach dem Nachlassen der O<sub>2</sub>-Entwicklung wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Eiswasser versetzt, die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert: 500 mg (45%) Chinolin-8-essigsäure-amid in Form farbloser, hygroskopischer Prismen vom Smp. 119—121°.

3,670 mg Subst. gaben 0,481 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°; 744 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>2</sub> Ber. N 15,05% Gef. N 14,79%

Chinolin-8-essigsäure (XIII). Die Lösung von 2,25 g des Nitrils XI und 10 g KOH in 50 cm<sup>3</sup> Methanol wurde mehrere Std. — bis zum Aufhören der NH<sub>3</sub>-Entwicklung — am Rückfluss gekocht. Die erkaltete Lösung wurde ausgeäthert und dann mit HCl auf pH 3—4 eingestellt. Die hierbei ausgefallene Säure wurde in Äther aufgenommen, der 500 mg (20%) Chinolin-8-essigsäure hinterliess; aus Ligroin hexaedrische Kristalle vom Smp. 132—133°.

4,211 mg Subst. gaben 10,880 mg CO<sub>2</sub> und 1,812 mg H<sub>2</sub>O

5,855 mg Subst. gaben 0,380 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°; 733 mm)

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 70,58 H 4,85 N 7,48%

Gef. „ 70,51 „ 4,82 „ 7,24%

Die Analysen verdanken wir den mikroanalytischen Laboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. *H. Gysel*) und der Organischen Anstalt der Universität Basel (*E. Thommen*).

#### SUMMARY.

Amides and substituted amides of the following acids have been prepared: picolinic acid, isonicotinic acid, quinoline-8-carbonic acid and quinoline-8-acetic acid.

Quinoline-8-acetic acid was obtained by bromination of 8-methylquinoline with bromosuccinimide and condensation with KCN followed by hydrolysis of quinoline-8-acetonitrile.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

<sup>1)</sup> *Farm. Sci. e tec.* (Pavia) **6**, 332 (1951); *Chem. Abstr.* **45**, 9117 (1951).

<sup>2)</sup> *L. c.*