

266. Abkömmlinge der 3-Chinolincarbonsäure mit Sauerstoffsubstitution in Stellung 4, 5 und 8: Synthese, Reaktionen, NMR.-Studien

von Helmut Link, Karl Bernauer und Gerhard Englert

Pharmazeutische Forschungsabteilung und Zentrale Forschungseinheiten der
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

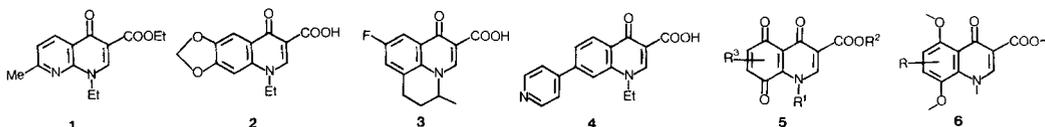
(3.IX.82)

Derivatives of 3-Quinolincarboxylic Acid with Oxygen Substitution in Positions 4, 5 and 8: Synthesis, Reactions, NMR. Studies

Summary

Starting from either 1,4-dibenzyloxybenzene (**7**) or 2,5-dimethoxyaniline (**16**), synthetic routes have been developed to benzenoid and quinoid derivatives of 4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolincarboxylic acid with O-bearing substituents in the positions 5 and 8 (compounds **12–15**, **19**, **20**, **23**, and **24**). With the 1-ethyl-4,5,8-trioxo acid **14** as a dienophile, a series of linear tricyclic diene adducts (**29–32**) has been prepared, the structures of which were further modified by aromatization, reduction or dehydrogenation (compounds **33–40**). A series of benzenoid and quinoid compounds with an additional substituent in position 6 or 7 (*Table 1*) has been derived mainly from the quinone **14**, primarily by addition of nucleophiles and eventually subsequent steps, and by aromatic electrophilic substitution of the 1-ethyl-5,8-dimethoxy acid **23**. The substitution pattern of some of these compounds has been elucidated by detailed ¹³C-NMR. studies (*Table 2*) and/or nuclear Overhauser-effect studies (*Table 3*). Correlations, based essentially on chemical arguments, allowed to define the structures of most of the residual new compounds (*Table 4*).

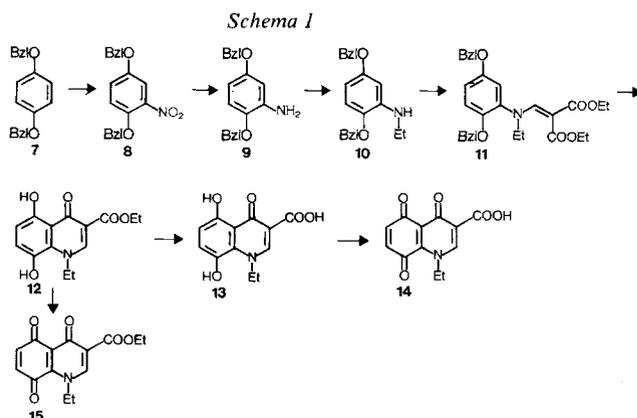
Pyrido- und Benzoderivate der 4-Oxo-1,4-dihydro-3-pyridincarbonsäure wie Nalidixinsäure (**1**), Oxolinsäure (**2**), Flumequine (**3**), Rosoxacin (**4**) – sogenannte Nalidixoxide – haben aufgrund ihrer antibakteriellen Wirkung Bedeutung erlangt, vor allem zur Behandlung von Infektionen des Urogenitaltrakts [1]. Von einem gewissen Interesse sind auch die bei Präparaten dieser Reihe gefundenen psychostimulierenden Effekte [2–5]. Ein Blick allein auf die Formeln **1–4** zeigt, dass offenbar beachtliche Strukturvariationen unter Erhaltung der biologischen Wirkung möglich sind. Nalidixoxide sind denn auch von verschiedenen Arbeitskreisen in beträchtlicher Zahl synthetisiert und auf ihre biologische Wirkung geprüft worden



[1] [6]. Wir haben uns im Rahmen eines derartigen Programms die Aufgabe gestellt, nalidixoide Chinone des Typus **5** zu synthetisieren, zum einen, um sie selbst der Prüfung auf antibakterielle Wirkung zugänglich zu machen; zum andern, weil sie aufgrund ihrer Chinonstruktur als Ausgangsmaterialien für vielfältige Strukturvariationen unter Erhaltung des Oxopyridincarbonsäuresystems in Frage zu kommen schienen. Als unmittelbare Vorstufen für derartige Chinone kamen Verbindungen mit dem Grundgerüst **6** in Betracht, und wir haben als solche die Dihydroxyverbindung **12** (Schema 1) und die Dimethyläther **19**, **20** und **23** (Schema 2) hergestellt und in die entsprechenden Chinone (**14**, **15**, **24**) übergeführt (Kap. 1 und 2). Mit dem Chinon **14** als Dienophil wurde eine Reihe von Dienaddukten synthetisiert, die ihrerseits in mannigfaltige Folgeprodukte umgewandelt wurden (Kap. 3). Schliesslich wurden ausgehend vom Dimethyläther **23** und dem Chinon **14** sowohl chinoide als auch benzoide Derivate mit zusätzlichen Substituenten am carbocyclischen Ring hergestellt (Kap. 4). Hauptsächlich bei den letzterwähnten Substitutionsprodukten ergaben sich Probleme der Konstitutionsbestimmung. Sie wurden an einigen ausgewählten Beispielen durch ^{13}C -NMR.-Studien und Bestimmung von nuklearen *Overhauser*-Effekten (NOE) im ^1H -NMR. gelöst (Kap. 5.1 und 5.2). Die restlichen Strukturen liessen sich durch Korrelationen zuordnen oder durch Analogieschlüsse wahrscheinlich machen.

Bei einigen wenigen der nachstehend beschriebenen Verbindungen wurden schwache antibakterielle Wirkungen *in vitro* festgestellt, deren Weiterverfolgung jedoch als nicht lohnenswert zu beurteilen war¹⁾.

1. Synthese von Chinonen des Typs 5 ($\text{R}^3 = \text{H}$) ausgehend von Hydrochinon-dibenzyläther (7) (Schema 1). – Die Ausgangsverbindung **7** lässt sich mit Salpetersäure/Eisessig in ihr Mononitroderivat **8** überführen (88–95%). Hydrierung von **8** mit *Raney*-Nickel führt zu **9** (97,6%), das seinerseits durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel in Gegenwart von Acetaldehyd in das *N*-Äthylanilinderivat **10** (85%) umgewandelt wird²⁾. Die in der Nalidixoid-Chemie gebräuchliche Kondensation mit Äthoxymethylenmalonsäure-diäthylester liefert daraus den Enaminester **11** (51,9%). Die Cyclisierung von **11** zum Benzopyridon wurde in zahlreichen Ver-



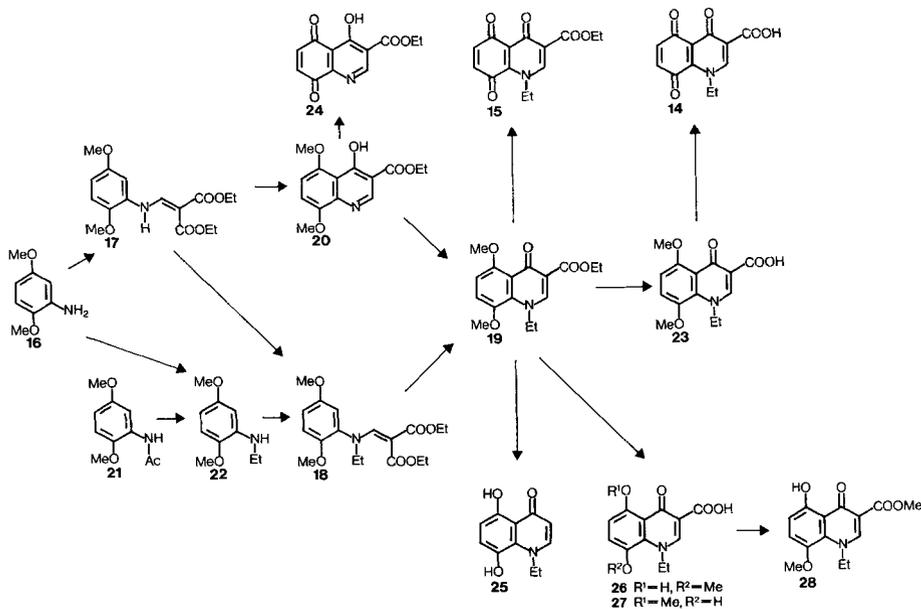
¹⁾ Die Prüfung der Präparate auf antibakterielle Wirkung wurde von den Herren Dres. *P. Angehrn* und *P. Probst* vorgenommen.

²⁾ Für die Ausarbeitung dieser Stufe danken wir Herrn Dr. *K. Steiner*.

suchen studiert. Flüssige Fluorwasserstoffsäure erwies sich hierbei als besonders günstiges Reagenz, da sie neben der Cyclisierung auch die Abspaltung der Benzylgruppen bewirkt, so dass man in einer Stufe direkt den Dihydroxyester **12** erhält (59,5%). Die Estergruppe kann entweder mit 1N Salzsäure/Eisessig 1:1 bei 50° verseift werden (57%) oder mit NaOH-Lösung/Tetrahydrofuran bei Rückflusstemperatur (35%). Die Dehydrierung der Dihydroxysäure **13** gelingt mit Cer(IV)-ammonium-nitrat (54,5% **14**). Mit der gleichen Methode erhält man aus dem Äthylester **12** den chinoiden Ester **15** (65%).

2. Synthese von Chinonen des Typs 5 ($R^3 = H$) ausgehend von 2,5-Dimethoxyanilin (16**) (Schema 2). – Der **12** entsprechende Dimethyläther **19** ist ausgehend von 2,5-Dimethoxyanilin (**16**) nach gebräuchlichen Verfahren in drei Syntheseverarianten zugänglich: 1) **16** → **17** → **18** → **19** (24,5%); 2) **16** → **17** → **20** → **19** (24,0%); 3) **16** bzw. **21** → **22** → **18** → **19** (ca. 44%). Von diesen ist die dritte die vorteilhafteste. Erwähnenswert ist der Befund, dass eine thermische Cyclisierung (*Dowtherm*, Rückfluss) nur ausgehend von **17** mit monosubstituiertem Anilin-N-Atom gelingt. Die entsprechende *N*-Äthylverbindung **18** reagiert unter diesen Bedingungen nicht. Hier muss die Cyclisierung mit Phosphoroxychlorid (68,5% Ausb.) oder Polyphosphorsäure (58% Ausb.) vorgenommen werden.**

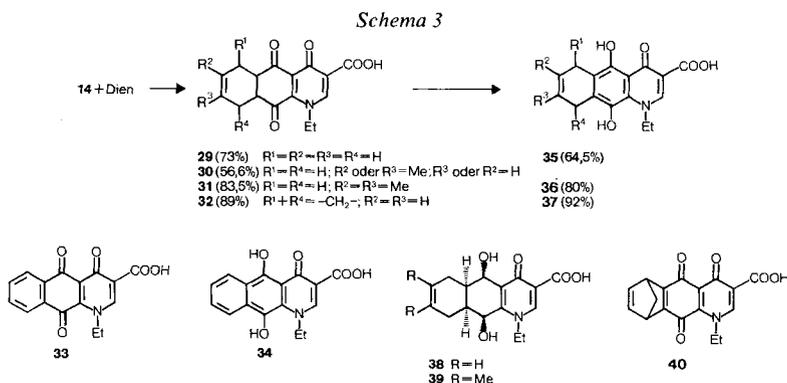
Schema 2



Die Verseifung des Äthylesters **19** gelingt wie im Falle von **12** mit Salzsäure/Eisessig (85,9%) oder auch alkalisch (85,9%). Die Ester **20** und **19** und die Säure **23** können mit Cer(IV)ammonium-nitrat direkt in die entsprechenden Chinone **24** (56,6%), **15** (44,7%) bzw. **14** (86%; optimiert) übergeführt werden. Eine Desalkylierung von **19** zu **12** oder **13** gelang nicht. Sowohl mit 48proz. Bromwasserstoffsäure als auch mit Pyridin-hydrochlorid erfolgt neben Desalkylierung auch Decarboxylierung.

rung unter Bildung des Dihydroxychinolinderivats **25**. Bei Desalkylierungsversuchen mit Bromwasserstoff/Eisessig entsteht die 5-Hydroxy-8-methoxysäure **26**, mit Natriumäthanthiolat in DMF werden nebeneinander die Hydroxymethoxysäuren **26** und **27** gebildet, von welchen aber nur **26** in reiner Form gefasst wurde. Die Konstitution dieser Verbindung folgt aus der Tatsache, dass ihre phenolische Hydroxygruppe mit Diazomethan nicht methylierbar ist³⁾ (vgl. auch Kap. 5.2); man erhält den Methylester **28**.

3. Diels-Alder-Reaktionen des Chinons **14 und Reaktionen der erhaltenen Addukte** (Schema 3). – Es war zu erwarten, dass die Chinone **14**, **15** und **24** gute Dienophile sind. Da sich in der Nalidixoid-Reihe die antibakterielle Wirkung am ausgeprägtesten bei den Verbindungen mit freier Carboxylgruppe zeigt, haben wir Dienaddukte ausschliesslich aus dem Chinon **14** hergestellt; und zwar mit sechs ver-



schiedenen 1,3-Dienen [1,3-Butadien (\rightarrow **29**), 2-Methyl-1,3-butadien (Isopren; \rightarrow **30**), 2,3-Dimethyl-1,3-butadien (\rightarrow **31**), Cyclopentadien (\rightarrow **32**), Diessigsäure-[1,3-butadienyl]ester, 1-(Trimethylsilyloxy)-1,3-butadien]. Das Addukt **30** aus **14** und Isopren ist einheitlich; die Lage der Methylgruppe ist nicht ermittelt worden. Im Falle von Diessigsäure-[1,3-butadienyl]ester ist nicht das Primärprodukt gefasst worden, sondern das sich daraus durch Abspaltung von zwei Molekeln Essigsäure ableitende Naphthochinonderivat **33** (93%). Mit 1-(Trimethylsilyloxy)-1,3-butadien entsteht primär ein Gemisch, aus welchem nach Behandlung mit 3 N HCl das Dihydroxynaphthalinderivat **34** (80%) isoliert werden kann.

Die Addukte **29–32** werden unter dem Einfluss von Bortrifluorid-ätherat oder auch von NaOH-Lösung rasch und in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Hydrochinonderivaten isomerisiert. Rein hergestellt worden sind die Hydrochinone **35–37**.

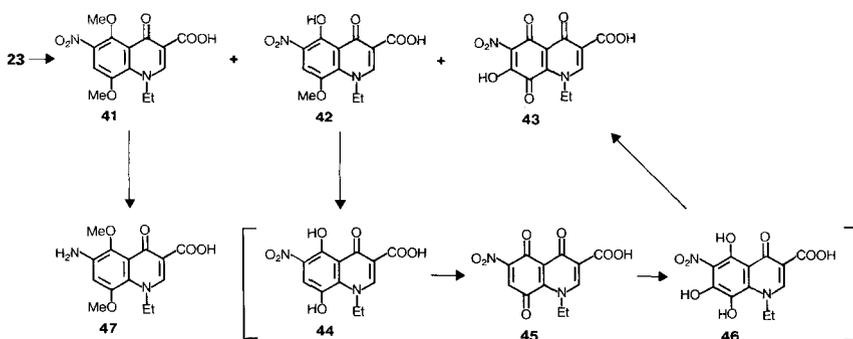
Durch Natriumborhydrid werden die Addukte zu sekundären Diolen reduziert; Beispiele: **29** \rightarrow **38** (34,6%); **31** \rightarrow **39** (64%). Die relative Konfiguration der Produkte **38** und **39** ist zu erwarten (Hydridangriff an der *exo*-Seite) und wird durch die NMR.-Spektren bestätigt. Das Hydrochinon **37** wird durch Cer(IV)ammoniumnitrat zum Chinon **40** dehydriert (75%).

³⁾ Es ist bekannt, dass phenolische Hydroxygruppen, die eine H-Brücke mit einer *o*-ständigen Carbonylgruppe bilden, gegenüber Diazomethan reaktionsträge sind [7a].

4. Substitution in Stellung 6 und/oder 7. – Die Einführung von Substituenten an C(6) und/oder C(7) des Chinolingerüsts gelang in der vorliegenden Reihe teils durch elektrophile aromatische Substitution an Verbindungen des Typs **6**, teils durch Additionsreaktionen an Chinone des Typs **5**.

Als Reaktion des erstgenannten Typs haben wir nur die Umsetzung der Dimethoxysäure **23** mit Salpetersäure untersucht (*Schema 4*). Sie liefert nebeneinander die 5,8-Dimethoxy-6-nitroverbindung **41** und die 5-Hydroxy-8-methoxy-6-nitroverbindung **42**, wobei der Anteil von **42** mit zunehmender Säurekonzentration, Reaktionstemperatur und -dauer zunimmt. Die danach naheliegende Vermutung, dass **42** – wenigstens teilweise – durch säurekatalysierte Entmethylierung aus **41** entsteht, wird durch den Befund gestützt, dass sich **41** durch Erhitzen mit konz. Salzsäure in **42** überführen lässt. Dieser beweist auch, dass die Hydroxygruppe in **42** 5-ständig ist; die leichte Spaltbarkeit von aromatischen Methoxygruppen in *ortho*-Stellung zu Carbonylgruppen ist vielfach belegt [7b]. Die 6-Stellung der Nitrogruppe in **41** und **42** folgt aus ^{13}C -NMR.- (vgl. *Kap. 5.1*) und NOE-Untersuchungen (vgl. *Kap. 5.2*). Aus den Nitrierungsmutterlaugen lässt sich noch eine

Schema 4

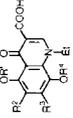
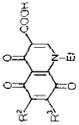


weitere Verbindung isolieren, die aus Methylchlorid/Äther/Methanol ein Kristallat der Zusammensetzung $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 1 \text{CH}_3\text{OH}$ ergibt. Da sie vor der Kristallisation kein *O*-Methyl enthält (NMR.) und durch Salpetersäureeinwirkung auch aus **41** und **42** entsteht, kann ihr Struktur **43** zugeschrieben werden. Es ist anzunehmen, dass sie über die Stufen **42** und **44–46**, wie im *Schema 4* angegeben, gebildet wird. Durch katalytische Hydrierung von **41** wird das Aminoderivat **47** erhalten.

Additionsreaktionen wurden entsprechend der Zielsetzung dieser Arbeit an der chinoiden Carbonsäure **14** studiert. Als Addenden wurden Amine, Thiole, Benzolsulfinsäure, Chlorwasserstoff und Bromwasserstoff herangezogen. Je nach Oxydationspotential der den Addukten entsprechenden Chinone relativ zum Oxydationspotential von **14** fasst man primär entweder substituierte Hydrochinone oder Chinone (im letzteren Fall können natürlich nur 50% des Reaktanten zum substituierten Chinon umgesetzt werden). Durch nachträgliche Reduktion bzw. Oxydation wurden in einigen Fällen auch die Verbindungen der alternativen Oxydationsstufe erhalten. In *Tabelle 1* sind die so hergestellten Verbindungen **48–73** mit Anga-

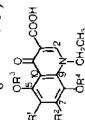
Tabelle 1. Substituierte Chinone vom Typus 5 und Hydrochinone vom Typus 6

Nr.	Synthese- methode	Smp. [°C]	krist. aus	Ausb. [%]	δ von H–C(7) [H–C(6)] ^{a)}	R ²	R ³	Nr.	R ¹	R ⁴	Synthese- methode	Smp. [°C]	krist. aus	Ausb. [%]	δ von H–C(7) [H–C(6)] ^{a)}
48	b)	275–276 (Zers.)	MeOH/ AcOH	60	6,43	4-Nitro- anilino	H	62	H	H	e)	301–305	H ₂ O/ MeOH	93,5	7,42
49	b)	279	MeOH/ AcOH	88		4-Chlor- anilino	H								
50	b)	288 (Zers.)	MeOH/ AcOH	90	6,27	4-Sulfamoyl- anilino	H	63	H	H	e)	> 300° (Zers.)	H ₂ O	83	7,44
51	b)	283–286 (Zers.)	MeOH/ CH ₂ Cl ₂	66	6,33	4-Chlor- 3-nitroanilino	H								
52	b)	268	MeOH/ AcOH	70		4-Chlor-3-tri- fluormethyl- anilino	H								
53	b)	286–288 (Zers.)	MeOH/ CH ₂ Cl ₂ / Et ₂ O	65		3,4,5-Tri- methoxy- anilino	H	64	H	H	e)	245–246 (Zers.)	H ₂ O	84	7,45
54	b)	163–164	CH ₂ Cl ₂ / Et ₂ O	62	5,71	Et ₂ N	H	65	H	H	e)	255–256 (Zers.)	CH ₂ Cl ₂ / Et ₂ O	78	7,90
55	b)	200–201 (Zers.)	CH ₂ Cl ₂ / Et ₂ O	62		1-Pyrroli- dinyl	H								
56	b)	203–204 (Zers.)	CH ₂ Cl ₂ / Et ₂ O	53	5,93	Piperidino	H								
57	b)	249–251 (Zers.)	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ Et ₂ O	88	5,93	Morpholino	H								
58	b)	190–191	CH ₂ Cl ₂ / Petroläther	55		4-Methyl-1- piperazinyl Phenylthio	H	66	H	H	f)	280–283 (Zers.)	MeOH	79	7,08



Nr.	Synthese- methode	Smp. [°C]	krist. aus	Ausb. [%]	δ von H-C(7) [H-C(6)] ^{a)}	R ²	R ³	Nr.	R ¹	R ⁴	Synthese- methode	Smp. [°C]	krist. aus	Ausb. [%]	δ von H-C(7) [H-C(6)] ^{a)}
59	c)	180-181 (Zers.)	CH ₂ Cl ₂	84	7,53	H	H	67	H	H	f)	255-257 (Zers.)	CH ₂ Cl ₂	35	7,44
60	c)	178-179 (Zers.)	CH ₂ Cl ₂ / Et ₂ O	85	7,80	H	2-Pyridylthio	68	H	H	f)	212-213	MeOH/ CH ₂ Cl ₂	38	[6,80]
61	d)	> 240 (Zers.)	MeOH/ CH ₂ Cl ₂	68	6,13	HO	Benzolsulfonyl	69	H	H	f)	250-252 (Zers.)	MeOH/ AcOH	65	[7,41]
						Cl		70	H	H	f)	295-305 (Zers.)	CH ₂ Cl ₂ / MeOH	64	7,30
						Br		71	H	H	f)g)	284-286 (Zers.)	CHCl ₃ / MeOH	40	7,52 ^{h)}
						HO		72	H	H	e)	> 280 (Zers.)	MeOH/ CH ₂ Cl ₂	82	6,97
						O ₂ N		41	Me	Me	i)	229	MeOH	51	7,99
						O ₂ N		42	H	Me	g)	235-238	Aceton	73	7,97
						H ₂ N		47	Me	Me	g)	Zers. ab 260	CH ₂ Cl ₂	63	7,15
73	b)	220-223 (Zers.)	AcOH	10	-	Br									

Tabelle 2. ¹³C-NMR.-Daten einiger ausgewählter benzoider Verbindungen. Chemische Verschiebungen δ in ppm und Kopplungen in Hz (68 oder 100 MHz in D₆-DMSO)^{a)}



R ¹	13	41	42	64	65	66	67	68	70	72
R ¹	H	O ₂ N	O ₂ N	3,4,5-Tri-methoxyanilino	Et ₂ N	Phenylthio	2-Pyridylthio	H	Cl	HO
R ²	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
R ³	H	Me	H	H	H	H	H	H	H	H
R ⁴	H	Me	Me	H	H	H	H	H	H	H
CH ₃ CH ₂ N	δ	54,58	55,43	54,40	54,61	54,69	54,57	54,75	54,70	54,57
CH ₃ CH ₂ N	δ	16,96	16,19	16,98	16,93	16,97	16,93	16,54	16,96	16,90

a) ¹H-NMR, wenn nicht anders angegeben in D₆-DMSO. b) Addition und Dehydrierung (s. Text). c) Dehydrierung des Hydrochinons. d) Hydrolyse von 54. e) NaBH₄-Reduktion des Chinons. f) Addition. g) Vgl. Kap. 4. h) In D₆-DMSO/CDCl₃. i) Substitution.

	13	41	42	64	65	66	67	68	70	72
C(2)	δ 1J	151,26 183	151,83 183	153,23 184	149,09 181	152,40 ≈ 186	151,18 182	151,95 182	151,49 182	149,44 182
	$^3J(NCH_2)$	5,4	5,3	5	5,5	5,5	$\approx 5,5$	≈ 5	5,6	5,3
C(3)	δ	106,07	109,73	110,01	104,29	107,50	106,47	107,09	106,65	104,30
C(4)	δ	180,68	177,64	180,06	180,35	180,45	180,15	180,25	179,79	180,54
	$^3J(H-C(2))$	7,0	5,6	7,3	≈ 7	7	7	6,4	6,4	7,0
C(5)	δ	153,64	145,49	152,01	140,56	147,65	150,98	153,97	148,75	140,29
	$^3J(H-C(7))$	10	n.a.	7,3	8	n.a.	8	-	7,3	≈ 6
	$^2J(H-C(6))$	≈ 3	($\Sigma J \approx 22$)	-	-	-	-	≈ 3	-	-
	$^2J(OH)$	≈ 3	($^3J(H_3CO)$)	n.b.	4	4	$\approx 4,5$	≈ 4	3,6	≈ 5
	δ	112,41	$\approx 3,5$	129,59	129,77	118,10	112,15	115,23	114,79	142,36
C(6)	$^2J(H-C(7))$	($J=164$)	5	≈ 5	3	3	≈ 3	($J=167$)	≈ 6	≈ 4
129,77	$^3J(OH)$	$\approx 6,5$	-	n.b.	br., n.a.	6,5	$\approx 6,5$	6,4	≈ 6	≈ 5
C(7)	δ	123,43	110,53	113,05	108,80	118,06	123,24	127,89	122,21	111,76
	1J	160	168	166	158	162	163	-	165	159
	δ	139,29	146,56	140,26	139,44	139,48	139,21	138,10	139,47	139,36
C(8)	$^2J(H-C(7))$	2,8	≈ 4	≈ 4	3,6	4	2,8	-	4	3,5
	$^3J(H-C(6))$	9,2	($^3J(H_3CO)$)	($^3J(H_3CO)$)	-	-	-	6,4	-	-
	δ	128,12	134,87	134,99	119,46	127,58	129,84	131,38	127,60	120,19
C(9)	$^3J(H-C(2))$	≈ 7	≈ 8	≈ 8	$\approx 7,5$	≈ 8	≈ 8	$\approx 6,5$	≈ 7	$\approx 7,5$
	$^3J(H-C(7))$	≈ 7	≈ 8	≈ 8	$\approx 7,5$	≈ 8	≈ 8	-	≈ 7	$\approx 7,5$
C(10)	δ	113,94	122,60	115,69	113,50	115,18	114,52	114,52	114,58	114,16
	$^3J(H-C(6))$	$\approx 5,2$	-	-	-	-	-	$\approx 5,6$	-	-
	$^3J(OH)$	$\approx 5,2$	-	n.b.	3,7	4,7	4,6	$\approx 4,4$	4,8	4,7
COOH	δ	164,89	165,24	163,67	165,18	164,18	164,41	164,47	164,40	165,32
	$^3J(H-C(2))$	3,2	n.a.	$\approx 3,7$	3,2	3,5	2,8	4,0	4,0	3,5
übrige	δ	-	64,05	57,49	55,74 (2)	50,15	156,37	156,51	-	-
		-	55,41	60,09	60,09	131,53	121,31	124,28	-	-
		-	97,33	137,79	129,62	137,18	138,01	138,01	-	-
		-	153,36	97,33	127,71	127,71	120,44	121,98	-	-
		-	132,74	153,36	149,47	149,47	149,47	149,83	-	-

a) Abkürzungen: n.a. = nicht aufgelöst; n.b. = nicht beobachtet; br. = breit.

ben zu ihrer Synthese, Charakterisierung und Struktur zusammengefasst. Zur Konstitutionsbestimmung vgl. *Kap. 5*.

Mit elementarem Brom in Eisessig liefert **14** (wie mit Bromwasserstoffsäure) das Hydrochinon **71** (40%) neben dem 6,7-Dibromchinon **73** (10%). Wir haben nicht untersucht, welche Reaktionen im einzelnen diesem Vorgang zugrunde liegen.

5. Ermittlung der 6- bzw. 7-Substitution in Verbindungen der Typen 5 und 6. –

Die in *Tabelle 1* zusammengestellten Strukturen basieren, was die Substitution in Stellung 6 oder 7 angeht, auf ^{13}C -NMR.- und NOE (^1H -NMR.-) Untersuchungen, chemischen Korrelationen oder solchen anhand von chemischen Verschiebungen.

5.1. ^{13}C -NMR.-Untersuchungen (s. *Tab. 2*). In *Tabelle 2* sind die ^{13}C -NMR.-Daten der mit dieser Methode aufgeklärten Verbindungen zusammengefasst. Die Zuordnungen der Signale, die weitgehend als gesichert anzusehen sind, beruhen im wesentlichen auf den in den ^1H -gekoppelten ^{13}C -NMR.-Spektren beobachteten Multiplettstrukturen, auf den grob vorhersagbaren Einflüssen der 6- bzw. 7-Substituenten auf die Verschiebungen im Benzolring sowie auf der angenommenen weitgehenden Lagekonstanz der Signale von C(2) bis C(4) im Pyridonring. Über die chemischen Verschiebungen einiger 4-Chinolone wurde kürzlich berichtet [8] [9].

Die Ableitung der 6- oder 7-Substitutionen folgte vor allem aus der Zuordnung der Signale von C(9)⁴) und C(10) und deren Multiplettstruktur im ^1H -gekoppelten ^{13}C -NMR.-Spektrum.

Das Prinzip des Konstitutionsbeweises, das für alle in *Tabelle 2* erwähnten Verbindungen gilt, soll im folgenden am Beispiel der beiden Isomeren **67** und **68** gezeigt werden, deren Spektren mit demjenigen der in den Stellungen 6 und 7 unsubstituierten Verbindung **13** verglichen werden. Bei letzterer beobachtet man nämlich im ^1H -gekoppelten Spektrum beim Signal von C(9) eine grobe Tripletstruktur, die durch etwa gleichstarke Kopplungen mit den Protonen an C(2) und C(7) (allgemeiner Bereich $^3J(\text{H}-\text{C}(7)) \approx ^3J(\text{H}-\text{C}(2)) = 6-8$ Hz) zustande kommt. Beim Signal von C(10) wird bei **13** in analoger Weise eine Kopplung (3J) mit H-C(6) beobachtet. Das Triplett von C(9) ist hier (wie bei den 6-substituierten Verbindungen von *Tab. 2*) leicht identifizierbar, da es zusätzlich eine deutliche Verbreiterung durch eine nicht-aufgelöste Kopplung mit den $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -Protonen ($J \approx 1-2$ Hz) aufweist.

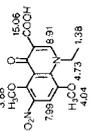
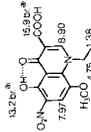
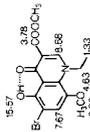
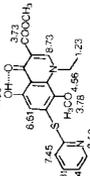
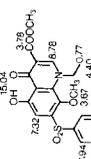
Die 6-Substitution von **67** folgt dann eindeutig aus dem Fehlen der Kopplung entsprechend $^3J(\text{H}-\text{C}(6))$ beim Signal von C(10) und dem Auftreten von $^3J(\text{H}-\text{C}(7))$ beim Signal von C(9). Umgekehrt wird bei der 7-substituierten Verbindung **68** keine Kopplung von C(9) mit H-C(7) (verbreitertes Dublett), dafür eine solche von C(10) mit H-C(6) gefunden.

Hinsichtlich der Zuordnung von C(10) in den 5-Hydroxyverbindungen ist noch erwähnenswert, dass der Austausch des Hydroxyprotons an C(5) in DMSO-Lösung vielfach so langsam erfolgt, dass seine Kopplung mit C(5), C(6) und C(10) aufgelöst werden kann (Ausnahmen **42** und **74**). Wie in einigen Fällen nachgewiesen wurde, kann diese Kopplung erwartungsgemäss durch Zugabe von D_2O zum Verschwinden gebracht werden, wodurch die angegebenen Zuordnungen von C(10) unterstützt wurden.

Hingegen koppelt das Proton der Hydroxygruppe an C(8) in keiner Verbindung mit C(7), C(8) oder C(9). Dieses unterschiedliche Verhalten erklärt sich daraus, dass an der «normalen» 8-Hydroxygruppe unter dem Einfluss der Acidität der

⁴) Der Einfachheit halber wird die Numerierung nach *Beilsteins* Handbuch der organischen Chemie (Hauptwerk Bd. 20, S. 339) verwendet (vgl. *Tab. 2*). Bei systematischer Numerierung sind C(9) und C(10) mit C(8a) bzw. C(4a) zu beziffern.

Tabelle 3. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (400 MHz; D_6 -DMSO) und NOE-Messungen zur Festlegung der 6- oder 7-Substitution

Struktur (δ in ppm)	NOE (Intensitätszunahme in %) bei Sättigung von							
	H-C(6)	H-C(7)	HO-C(5)	H ₃ CO-C(5)	HO-C(8)	H ₃ CO-C(8)	CH ₃ CH ₂ N	
41 	-	4% für H ₃ CO-C(8)	-	ca. 2% für H-C(7) 3% für COOH	-	27% für H-C(7)	27% für H-C(2) 5% für CH ₃ CH ₂ N 0,6% für H ₃ CO-C(8) 0,7% für H-C(7) 25% für H-C(2) 5% für CH ₃ CH ₂ N	
42 	-	4% für H ₃ CO-C(8)	-	-	-	25% für H-C(7)	18% für H-C(2) 5% für CH ₃ CH ₂ N	
74^{b)} 	-	-	ca. 0% für H-C(7)	-	-	18% für H-C(7)	18% für H-C(2) 5% für CH ₃ CH ₂ N	
75^{c)} 	-	-	4% für H-C(6)	-	-	ca. 0% für H-C(6)	10% für H-C(2) 6% für CH ₃ CH ₂ N	
76 	2% für HO-C(5)	-	4% für H-C(6)	-	-	2% für CH ₃ CH ₂ N 0,7% für H-C(6) 3% für H-C(2) H-C(2)	22% für H-C(2) 4% für CH ₃ CH ₂ N 3% für H-C(2) H-C(2)	

^{a)} Zuordnung kann vertauscht werden. ^{b)} Durch Diazomethan-Methylierung aus **71** erhalten als Hauptkomponente neben ca. 10% Methyl ester von **71**.

^{c)} Als Hauptkomponente erhalten durch Diazomethan-Methylierung von **68**.

3-Carboxygruppe ein rascherer Protonenaustausch stattfindet, nicht aber an der 5-Hydroxygruppe, deren Proton durch eine interne H-Brücke zur Pyridoncarbonylgruppe stärker fixiert ist.

5.2. *Untersuchungen des nuklearen Overhauser-Effekts* (NOE; s. Tab. 3). In Kap. 4 ist schon gezeigt worden, dass die Hydroxygruppe der Verbindung **42** 5-ständig und die Methoxygruppe folglich 8-ständig sein muss. NOE-Experimente erlauben unter dieser Prämisse den Schluss, dass an C(7) ein Proton haftet, die Nitrogruppe mithin die 6-Stellung einnimmt: Sättigung des *O*-Methylsignals bewirkt eine kräftige Intensitätszunahme des Signals des aromatischen Protons (Tab. 3). Entsprechendes gilt für **41**, wo die Zuordnung der an C(8) befindlichen Methoxygruppe noch durch den allerdings schwachen NOE von den $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ -Protonen unterstützt wird. Damit ist die Konstitution beider Verbindungen nochmals sichergestellt.

Analoge NOE-Ergebnisse wurden am Methyläther **74** gefunden, der durch Einwirkung von Diazomethan⁵⁾ auf das Hydrochinon **71** erhalten wurde. Damit ist das Substitutionsmuster der Mutterverbindung festgelegt. Beim analog aus **68** hergestellten Methyläther **75**⁵⁾ tritt bei Sättigung des *O*-Methylsignals kein Effekt im Signal des aromatischen Protons auf, was in Übereinstimmung mit den in Kap. 5.1 beschriebenen ¹³C-NMR.-Resultaten für **68** auf C(7) als Haftstelle des Pyridylthio-Restes deutet. Auch bei dem aus **69** erhaltenen Methylierungsprodukt **76**⁵⁾ weisen die NOE-Befunde auf 7-Substitution: Sättigung des Signals der 5-OH-Gruppe führt zur Zunahme des Signals des aromatischen Protons und umgekehrt.

Tabelle 4. Korrelation zur Strukturzuteilung bei Verbindungen der Typen 5 und 6

Korrelierte Struktur	Bezugsstruktur	Korrelationskriterium (Transformationsrichtung)
47	41	Reduktion (←)
48	53	Analoge Bildung
49		Analoge Bildung
50		Analoge Bildung
51		Analoge Bildung
52		Analoge Bildung
53	64	Chinon (→) Hydrochinon
54	65	Chinon (→) Hydrochinon
55	54	Analoge Bildung
56		Analoge Bildung
57		Analoge Bildung
58		Analoge Bildung
59	60	Analoge Bildung, $\delta_{\text{H}-\text{C}(7)}$
60	71	Chinon (←) Hydrochinon
61	72	Chinon (→) Hydrochinon
62	48	Chinon (→) Hydrochinon
63	50	Chinon (→) Hydrochinon

5) Umsetzung des in THF gelösten Reaktanten mit ätherischer Diazomethanlösung. Für die NMR.-Untersuchungen wurde das Rohprodukt verwendet.

Zudem wird kein nennenswerter NOE am aromatischen Proton bei Sättigung des Signals der $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}(8)$ -Gruppe beobachtet.

5.3. *Konstitutionszuteilung durch Korrelationen und Analogieschlüsse.* Nach dem in den beiden vorangehenden Kapiteln Ausgesagten sind durch NMR.-Untersuchungen direkt bzw. über die Methylierungsprodukte die Strukturen der folgenden Verbindungen festgelegt: **41**, **42** und **64–72**. Aufgrund welcher Argumente die Strukturen der weiteren Verbindungen vom Typus **5** und **6** zugeteilt werden, geht aus *Tabelle 4* hervor. Die angeführten chemischen Korrelationen können als streng strukturbeweisend gelten.

Die Verfasser danken für Aufnahme und Interpretation der IR-, UV-, NMR- und Massenspektren Fr. Dr. *Grosjean* und den Herren Drs. *W. Arnold* und *W. Vetter* und Herrn *Meister*, sowie dem mikroanalytischen Laboratorium ihrer Firma (Leitung: Dr. *A. Dirschel*) für die Analysen.

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit der Herren *P. Jaiza*, *J. Kulhanek*, *H. Schmid*, *F. Schneider*, *R. Villard* und *P. Zeltner*)

Allgemeine Bemerkungen. Das Abdampfen der Lösungsmittel erfolgte nach Trocknen mit Natrium- oder Magnesiumsulfat im Rotationsverdampfer (RV.) bei 25–50°/12 Torr. Kristalline Substanzen wurden in der Regel bei 50° bis zu 30° unter dem Smp. bei 10^{-2} Torr getrocknet. Smp. mit einem *Mettler-PP-2*-Gerät oder einem Smp.-Apparat nach Dr. *Tottoli*. – ^1H -NMR.-Spektren: Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm); *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplett, *qa*=Quadruplett und *m*=Multipllett, *br.*=breit; Kopplungskonstanten *J* in Hz. NOE-Differenzmessungen erfolgten bei 400 MHz auf einem *WM-400-FT*-Spektrometer (*Bruker-Spectrospin*) mit *Aspect-2000*-Computer (80K Memory) und Disk-Einheit. Dabei wurde die Differenz der freien Induktionszerfälle mit ('on-resonance') und ohne Sättigung ('off-resonance') aufgenommen. Die Intensitätsdifferenzen wurden durch Vergleich mit demjenigen Spektrum erhalten, das bei einer entsprechenden Anzahl von Durchgängen nur mit 'off-resonance'-Einstrahlung entstanden war. – Die ^{13}C -NMR.-Spektren wurden bei 100 MHz (*WM-400*) oder bei 68 MHz (*HX-270-Bruker-Spectrospin*) aufgenommen. – IR.-Daten in cm^{-1} . – Massenspektren (MS.): es werden nur die signifikanten Signale berücksichtigt. Angabe in Massenzahlen (*m/z*), in Klammern relative Intensitäten in % bezogen auf das Basis-Signal (= 100%) und gegebenenfalls Zuordnungen.

1. *Herstellung von 1,4-Dibenzyl-oxy-2-nitrobenzol (8).* Zur Lösung von 29,0 g (100 mmol) Hydrochinon-dibenzyläther (**7**) in 200 ml Eisessig werden unter Rühren langsam 80 g Salpetersäure ($d \approx 1,4$) getropft, wobei die Temp. des Gemisches 30° nicht überschreiten darf. Nach beendetem Eintropfen wird noch weitere 30 Min. gerührt, dann mit 800 g Eiswasser versetzt und genutscht. Das Nutschgut wird nach Waschen mit Wasser in CH_2Cl_2 gelöst, die Lösung getrocknet (Na_2SO_4), eingedampft und der Rückstand aus Äthanol/ CH_2Cl_2 kristallisiert: 31,5 g (93,9%) **8**, Smp. 80–81°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (335,36) Ber. C 71,63 H 5,11 N 4,18% Gef. C 71,62 H 5,18 N 3,92%

2. *Herstellung von 2,5-Dibenzyl-oxyanilin (9).* Eine Lösung von 1,68 g (5 mmol) **8** in 100 ml Essigester wird mit 3 g *Raney-Nickel* (*B113W Degussa*, mit Äthanol und Essigester gewaschen) versetzt und bei 23°/0,1 bar hydriert. Nach 3 Std. ist die H_2 -Aufnahme beendet. Der Katalysator wird abfiltriert, mit Essigester nachgewaschen und das Filtrat i.V. eingedampft. Das kristalline Rohprodukt (1,51 g) wird aus Äther/Hexan umgelöst: 1,49 g (97,6%) farblose Kristalle, Smp. 97–99°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (305,38) Ber. C 78,67 H 6,27 N 4,59% Gef. C 78,42 H 6,45 N 4,44%

3. *Herstellung von N-Äthyl-2,5-dibenzyl-oxyanilin (10).* Das Gemisch von 109,8 g (0,36 mol) **9**, 36 g (0,8 mol) Acetaldehyd (frisch destilliert) und 1 l Essigester (*Merck*) wird mit ca. 18 g *Raney-Nickel* (*B113W Degussa*, mit Äthanol und Essigester gewaschen) versetzt und unter Rühren bis zur beendeten

H₂-Aufnahme hydriert. Der Katalysator wird abgenutscht und die Lösung i.V. bei 40° eingedampft. Der ölige Rückstand wird aus Hexan kristallisiert: 120,2 g (85,4%) farblose Kristalle, Smp. 58–59°. – IR. (KBr): 3426 (NH); 1606, 1525, 1481 (Aromat). – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 7,29 (10 H, 2 C₆H₅CH₂); 6,68 (*d*, H–C(3)); 6,28 (*d*, H–C(6)); 6,11 (*d* × *d*, H–C(4)); 4,91 (*s*, 2 C₆H₅CH₂); 4,12 (br., HN); 3,09 (*qa*, CH₃CH₂N); 1,22 (*t*, CH₃CH₂N).

C₂₂H₂₃NO₂ (333,43) Ber. C 79,25 H 6,95 N 4,20% Gef. C 78,94 H 6,94 N 3,78%⁶⁾

4. Herstellung von *N*-Äthyl-*N*-(2',5'-dibenzoyloxyphenyl)aminomethylenmalonsäure-diäthylester (**11**). Das Gemisch von 50 g (0,15 mol) **10**, 28,8 g (0,15 mol) Äthoxymethylenmalonsäure-diäthylester und 25 ml abs. Dioxan wird 3 Std. am Sieden gehalten, wobei freigesetztes Äthanol entweichen kann. Dann wird die Lösung i.V. eingedampft und der Rückstand aus abs. Äther kristallisiert: 39,2 g (51,9%) **11**, Smp. 78–79°. Eine Probe wird aus Äther umkristallisiert: Smp. 80–82°. – IR. (KBr): 1710; 1691 (COOEt); 1620, 1595, 1579 (Aromat). – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 7,69 (*s*, HC=C(2)); 6,75–7,6 (13 arom. H); 5,10 (*s*, C₆H₅CH₂); 5,03 (*s*, C₆H₅CH₂); 4,18 (*qa*, CH₃CH₂N); 3,69 (*qa*, CH₃CH₂O); 3,67 (*qa*, CH₃CH₂O); 0,9–1,4 (9 H, nicht aufgelöst, 2 CH₃CH₂O und CH₃CH₂N).

C₃₀H₃₃NO₆ (503,60) Ber. C 71,55 H 6,61 N 2,78% Gef. C 71,49 H 6,70 N 2,59%

5. Herstellung von 1-Äthyl-5,8-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonensäure-äthylester (**12**). In einer 1-l-Polyäthylenflasche werden 40 g (80 mmol) **11** mit ca. 200 ml wasserfreier Fluorwasserstoffsäure 3 Tage bei RT. gerührt. Danach wird die Fluorwasserstoffsäure durch einen N₂-Strom ausgetrieben und der Rückstand 15 Min. mit 800 ml Wasser verrührt, wobei sich das Produkt kristallin abscheidet, das abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen wird. Zur Reinigung wird mit CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5 an 800 g Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen werden gemäss DC. zusammengefasst und aus Äther kristallisiert: 13,9–16,4 g (62–73%) **12**, Smp. 184–185°. Zur Analyse wird eine Probe noch 1mal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert: Smp. 186–188°. – IR. (KBr): 3284 br. (OH); 1699 (COOEt); 1639 (C=O, konj.). – ¹H-NMR. (60 MHz, D₆-DMSO): 14,37 (HO–C(5)); 8,52 (H–C(1)); 7,17 (*d*, arom. H); 6,61 (*d*, arom. H); 4,72 (*qa*, CH₃CH₂N); 4,23 (*qa*, CH₃CH₂O); 1,6–1,2 (2 *t*, CH₃CH₂N, CH₃CH₂O).

C₁₄H₁₅NO₅ (277,28) Ber. C 60,64 H 5,45 N 5,05% Gef. C 60,72 H 5,41 N 5,05%

6. Herstellung von 1-Äthyl-5,8-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonensäure (**13**). a) Die Lösung von 6,5 g (23 mmol) **12** in 200 ml THF wird im Ar-Strom mit 60 ml 3N NaOH versetzt und 12 Std. bei 50° gerührt. Dann wird etwa die Hälfte des THF i.V. abdestilliert und der Rückstand mit 200 ml CH₂Cl₂ versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässr. Lösung mit 50 ml Wasser verdünnt und 3mal mit je 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die wässr. Phase wird bei 0° mit 80 ml 3N HCl angesäuert und dann mit 70 ml Essigsäure-methylester ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der org. Phase werden 2,9 g bräunliche Kristalle erhalten. Umkristallisation aus Essigester/Methanol liefert 2,0 g (34,9%) **13**, blassgelbe Kristalle, Zers. ab 270°. – UV. (Äthanol): 230 (11130), 373 (12040). – IR. (KBr): 3366 (OH); 2200–2800 (COOH); 1726 (COOH); 1634 (C=O, konj.); 1575, 1559 (Aromat). – ¹H-NMR. (80 MHz, D₆-DMSO): 12,69 (*s*, HO–C(5)); 8,80 (*s*, H–C(2)); 7,31, 6,81 (2 *d*, *J* = 8,5, H–C(6) und H–C(7)); 4,85 (*qa*, CH₃CH₂N); 1,42 (*t*, CH₃CH₂N). – ¹³C-NMR.: Tabelle 2. – MS.: 249 (100, M⁺), 231 (42), 205 (12), 202 (76), 176 (71), 158 (12), 147 (13), 119 (15), 93 (12), 63 (14), 53 (29).

C₁₂H₁₁NO₅ (249,22) Ber. C 57,83 H 4,45 N 5,62% Gef. C 57,83 H 4,49 N 5,65%

b) Ein Gemisch von 12 g (0,43 mol) **12**, 70 ml Eisessig und 70 ml 1N HCl wird 4 Std. bei 50° gerührt, wobei sich das Produkt auszuscheiden beginnt. Abkühlen vervollständigt die Kristallisation. Das durch Nutschen isolierte Produkt wird aus Methanol umgelöst: 6,2 g (57%) **13**, Zers. ab 268°.

7. Herstellung von 1-Äthyl-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**14**). a) Zu einer Suspension von 104 g (0,375 mol) **23** in 1,9 l Acetonitril wird unter Rühren bei –5 bis 0° langsam eine kalte Lösung von 469 g (855 mmol) Cer(IV)ammonium-nitrat in 900 ml Wasser getropft. Nach 30 Min. Weiterrühren bei 0° wird die Lösung mit 2,5 l ges. NaCl-Lösung versetzt und 13mal mit je 600 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Der Auszug wird auf ca. 2 l eingengt und bis zu beginnender Kristallisation mit Äther versetzt: 79,6 g (86%) **14**, Smp. 176–177°. Zur Analyse wird eine Probe nochmals aus CH₂Cl₂

6) Die Analysensubstanz enthält 0,15% Wasser; die gefundenen Analysenwerte sind auf wasserfreie Substanz umgerechnet.

umkristallisiert: Smp. 178–180° (Zers.). – UV. (Dioxan): 252 (17360), 405 (3009). – IR. (KBr): 2497 br. (COOH); 1740 (COOH); 1691, 1677 (C=O); 1624 (C=C, konj.). – ¹H-NMR. (60 MHz, D₆-DMSO): ca. 12,1 (br., COOH); 8,91 (s, H–C(2)); 7,12, 6,87 (2 d, J = 10,5, H–C(6) und H–C(7)); 4,58 (qa, CH₃CH₂N); 1,48 (t, CH₃CH₂N). – MS.: 249 (100, M⁺ + 2⁺), 247 (17, M⁺), 231 (48), 202 (71), 176 (70).

C₁₂H₉NO₅ (247,21) Ber. C 58,30 H 3,67 N 5,67% Gef. C 57,90 H 3,68 N 5,80%

b) Die Suspension von 832 mg (3,3 mmol) **13** in 20 ml CH₃CN/CHCl₃ 1:1 wird 10 Min. mit der Lösung von 3,3 g (6 mmol) Cer(IV)ammonium-nitrat in 15 ml Wasser geschüttelt. Nach Verdünnen mit 50 ml Wasser wird 6mal mit je 25 ml CHCl₃ ausgeschüttelt. Zur Entfernung einer dunkelrotbraunen Verunreinigung wird der Auszug mit einer Spatelspitze Kieselgel aufgekocht und dann genutscht. Das eingeeigte Filtrat wird bis zur beginnenden Kristallisation mit Essigsäure-methylester versetzt und dann im Eisstrank gehalten: 450 mg (54,5%) **14**, orange Kristalle, Zers. oberhalb 170°. Die Verbindung ist gemäss IR. (KBr) mit der unter a) beschriebenen identisch.

8. Herstellung von 1-Äthyl-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolin-carbonsäure-äthylester (**15**).

a) Die Lösung von 5,5 g (20 mmol) **12** in 150 ml siedendem CHCl₃ wird rasch im Eisbad abgekühlt und dann 10 Min. mit der Lösung von 23 g (40 mmol) Cer(IV)ammonium-nitrat in 100 ml Wasser geschüttelt. Nach Trennung der Phasen wird die wässr. Lösung noch 7mal mit 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden 2mal mit je 50 ml Wasser und 1mal mit 50 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und dann i.V. eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäure-methylester kristallisiert: 3,6 g (65,4%) **15**, braune Kristalle, Smp. 128° (Zers.). Zur Analyse wird eine Probe noch 1mal aus Essigsäure-methylester/CH₂Cl₂ umkristallisiert, Smp. 130–131° (Zers.). – UV. (Dioxan): 432 br. (2740). – IR. (KBr): 1736 (COEt); 1696, 1676 (C=O, konj.); 1621, 1496 (C=C, konj.). – ¹H-NMR. (60 MHz, D₆-DMSO): 8,38 (s, H–C(2)); 7,00 und 6,77 (2 d, J = 10, H–C(7) und H–C(8)); 4,1–4,6 (m, CH₃CH₂N, CH₃CH₂O); 1,15–1,6 (m, CH₃CH₂N, CH₃CH₂O). – MS.: 277 (100, M⁺), 231 (74), 203 (31), 202 (73), 176 (16).

C₁₄H₁₃NO₅ (275,26) Ber. C 61,09 H 4,76 N 5,09% Gef. C 61,12 H 4,84 N 4,85%

b) Die Lösung von 610 mg (2 mmol) **19** in 10 ml CH₃CN wird tropfenweise mit der Lösung von 2,3 g (4 mmol) Cer(IV)ammonium-nitrat in 10 ml Wasser versetzt, nach 20 Min. bei RT. mit 50 ml Wasser verdünnt und 6mal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden 2mal mit Wasser gewaschen und i.V. eingedampft. Der Rückstand liefert durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Äther 246 mg (44,7%) **15**, Smp. 120–125°, das wie unter a) angegeben weiter gereinigt und durch NMR. identifiziert wird.

9. Herstellung von 4-Hydroxy-5,8-dioxo-5,8-dihydro-3-chinolin-carbonsäure-äthylester (**24**). Die Lösung von 6,9 g (25 mmol) **20** in 350 ml CH₃CN/CH₂Cl₂ 3:4 wird auf 2° abgekühlt und dann mit der Lösung von 27,4 g (50 mmol) Cer(IV)ammonium-nitrat in 100 ml Wasser versetzt. Es wird 10 Min. geschüttelt und dann unter Umschütteln 50 ml 1N NaOH zugegeben. Dann wird mit 150 ml Wasser verdünnt und 10mal mit je 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ gelöst, mit Carboraffin (Bayer) versetzt und filtriert. Das Filtrat wird mit Essigester verdünnt und dann i.RV. bis zur beginnenden Kristallisation eingeeigt. Abkühlen auf ca. –10° vervollständigt die Kristallisation. Nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Essigester erhält man 3,5 g (56,6%) **24**, gelb-orange Kristalle, Zers. ≈ 130°. – UV. (Dioxan): 250 (14070), 346 (2890). – IR. (KBr): 3326 (OH); 1727 (COEt); 1684 (C=O, konj.). – ¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 8,16 (H–C(2)); 7,04, 6,82 (2 d, J = 10, H–C(6) und H–C(7)); 4,22 (qa, CH₃CH₂O); 1,28 (t, CH₃CH₂O). – MS.: 249 (19, M⁺ + 2), 247 (24, M⁺), 203 (100), 175 (83), 145 (21), 119 (16).

C₁₂H₉NO₅ (247,21) Ber. C 58,30 H 3,67 N 5,67% Gef. C 58,25 H 3,87 N 5,61%

10. Herstellung von N-(2',5'-Dimethoxyphenyl)aminomethylenmalonsäure-diäthylester (**17**). Zur Lösung von 76,6 g (0,5 mol) **16** in 130 ml Dioxan wird unter Rühren innert 20 Min. die Lösung von 108,1 g (0,5 mol) Äthoxymethylenmalonsäure-diäthylester getropft. Nach 20 Std. Rühren bei 50° wird i.V. eingedampft und der Rückstand aus 400 ml Diisopropyläther kristallisiert: 139,4 g (86,2%) **17**, Smp. 75–77°. – IR. (KBr): 3258 (NH); 1683, 1647 (C=O); 1602, 1587, 1516 (Aromat). – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 9,97 (br. d, J = 14,5, HN); 8,47 (d, J = 14,5, HC=C(2)); 6,43–6,97 (m, 3 arom. H);

7) Zum Auftreten des (M⁺ + 2)-Piks bei Chinonen vgl. [10][11].

4,33 (*qa*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,22 (*qa*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,89 (*s*, CH_3O); 3,79 (*s*, CH_3O); 1,39 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,32 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). – MS.: 323 (65, M^+), 277 (100), 262 (17), 188 (28), 150 (27).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (323,35) Ber. C 59,43 H 6,55 N 4,33% Gef. C 59,32 H 6,51 N 4,32%

11. *Herstellung von 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-3-chinolincarbonsäure-äthylester (20)*. Das Gemisch von 1,5 g (4,6 mmol) **17** und 15 ml *Dowtherm A* wird 30 Min. im Ölbad unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird es mit 15 ml Essigester und 5 ml Diisopropyläther versetzt, auf 0° abgekühlt und genutscht. Das Nutschgut wird aus 14 ml Äthanol/Diisopropyläther 1:1 umkristallisiert: 0,66 g (51,7%) **20**, blassgelbe Kristalle, Smp. 191–194°. – IR. (KBr): 3190, 3188 (NH); 1720 (COOEt); 1630 (C=O, konj.). – ¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 11,45 (br. s, HO); 8,19 (*s*, H–C(2)); 7,22, 6,77 (2 *d*, *J*=9, H–C(6) und H–C(7)); 4,12 (*qa*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,93, 3,76 (2 *s*, 2 CH_3O); 1,26 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). – MS.: 277 (72, M^+), 261 (100), 231 (35), 320 (71), 216 (76), 203 (58).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (277,28) Ber. C 60,65 H 5,45 N 5,05% Gef. C 60,82 H 5,49 N 5,26%

12. *Herstellung von 1-Äthyl-5,8-dimethoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonsäure-äthylester (19)*. a) Eine Lösung von 175,7 g (0,5 mol) **18** in 200 ml CHCl_3 (*Merck*) wird unter Rückfluss gekocht, wobei man innert 30 Min. die Lösung von 230 g (1,5 mol) Phosphoroxychlorid (frisch dest.) in 100 ml CHCl_3 zutropft. Nach insgesamt 3 Std. Erhitzen unten Rückfluss wird die Lösung i.V. eingedampft. Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit 200 g Eis und danach unter Rühren mit 1,2 l ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Schliesslich werden zur Einstellung eines pH von 8–9 noch ca. 160 g festes NaHCO_3 eingetragen. Nun wird 5mal mit je 500 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die org. Phasen werden i.V. eingedampft. Der Rückstand (ca. 170 g) wird mit Essigester über 1,2 kg Kieselgel (*Merck*; 0,063–0,2 mm) filtriert. Nach Durchgang einer dunkelbraunen Zone wird reines **19** eluiert. Zur vollständigen Eluierung werden ca. 28 l Essigester benötigt. Das Eluat wird i.V. eingedampft und der Rückstand aus Essigester kristallisiert, wobei allmählich bis auf –10° abgekühlt wird: 83,3 g gelbliche Kristalle, Smp. 97–98°. Durch Einengen der Mutterlauge und 2malige Kristallisation wie angegeben isoliert man weitere 17,3 g **19**, Smp. 96–97°. Gesamtausbeute 104,6 g (68,5%). Zur Analyse wird eine Probe aus Essigsäure-butylester umkristallisiert: Smp. 96–98°. – IR. (KBr): 1723 (COOEt); 1634 (C=O, konj.); 1615, 1596, 1573, 1487 (Aromat). – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl_3): 8,93 (*s*, H–C(2)); 7,68 und 7,30 (2 *d*, *J*=9, H–C(7) und H–C(8)); 4,92 (*qa*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 4,47 (*qa*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,52 (*t*, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,44 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). – MS.: 305 (49, M^+), 290 (32), 276 (41), 260 (72), 258 (72), 244 (67), 230 (100), 216 (33), 203 (43), 188 (33).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (305,34) Ber. C 62,94 H 6,27 N 4,59% Gef. C 63,10 H 6,29 N 4,42%

b) Natriumhydrid aus 1,0 g 55proz. Suspension wird nach Waschen mit Pentan in 10 ml DMF (wasserfrei) unter Argon nach und nach mit der Suspension von 5,6 g (20 mmol) **20** in 40 ml DMF unter intensivem Rühren versetzt. Unter weiterem Rühren während 2 Std. wird dann auf 50° erwärmt. Schliesslich werden bei 50° 6,6 g (42 mmol) und nach weiteren 8 Std. nochmals die gleiche Menge Äthyljodid zutropft. Nach insgesamt 22 Std. Reaktion mit Äthyljodid wird zunächst bei 12 Torr und zuletzt bei 0,1 Torr bei einer Badtemp. von 70–80° eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 100 ml CHCl_3 und 75 ml Wasser verteilt, wobei vom Ungelösten durch Nutschen abgetrennt werden muss. Die Wasserphase wird nochmals mit 50 ml CHCl_3 ausgeschüttelt. Die org. Phasen werden i.V. eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester/ CH_2Cl_2 1:1 über 30 g Kieselgel filtriert. Es werden so 3,3 g (54%) reines **19** erhalten.

13. *Herstellung von 1-Äthyl-5,8-dimethoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonsäure (23)*. a) Bei RT. werden 10 g (3,3 mmol) **19** 16 Std. mit der Lösung von 10 g KOH in 200 ml Wasser gerührt. Dann wird die Lösung mit 50 ml 3N HCl versetzt und auf 0° abgekühlt. Das Kristallisat wird genutscht, mit Eiswasser gewaschen und nochmals aus 350 ml Wasser umgelöst: 7,8 g (85,9%) **23**, Smp. 191–194°. – IR. (KBr): *ca.* 2400 br. (COOH); 1700 (COOH); 1627 (C=O, konj.); 1601, 1576, 1491 (C=C, konj., Aromat). – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl_3): 15,48 (*s*, COOH); 8,53 (*s*, H–C(2)); 7,29, 6,93 (2 *d*, *J*=9,5, H–C(6) und H–C(7)); 4,63 (*qa*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 3,98 (*ca.* *s*, 2 CH_3O); 1,49 (*t*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – MS.: 277 (32, M^+), 262 (15), 244 (35), 231 (100), 216 (20), 188 (31).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (277,28) Ber. C 60,65 H 5,45 N 5,05% Gef. C 60,45 H 5,49 N 4,80%

b) Die Mischung von 122,1 g (0,4 mol) **19**, 240 ml Eisessig und 240 ml 1N HCl wird 48 Std. bei 70° gerührt, dann bei 40–50° i.V. eingedampft und der Rückstand aus 400 ml Äthanol kristallisiert:

95,3 g (85,9%) **23**, Smp. 189–191°. Nach Einengen der Mutterlauge können noch 2,7 g etwas weniger reiner Substanz gefasst werden.

14. *Herstellung von N-Äthyl-2,5-dimethoxyanilin (22)*. a) Zur Lösung von 153,2 g (1 mol) 2,5-Dimethoxyanilin (**16**) (*Merck*) in 60 ml Essigester werden 66 g (1,5 mol) Acetaldehyd (frisch dest.) und ca. 15 g *Raney*-Nickel (*B 113 W Degussa*, mit Äthanol und Essigester gewaschen) gegeben. Dann wird bei 1 atm in einer Schüttelapparatur geschüttelt, wobei bis zur vollständigen Hydrierung (DC-Kontrolle) ca. 35 l H₂ verbraucht werden. Der Katalysator wird dann abfiltriert, mit Essigester nachgewaschen und das Filtrat i.V. eingedampft. Der Rückstand wird i.V. destilliert: 152,6 g (84,2%) farbloses Öl, Sdp. 103–105°/0,3 Torr.

C₁₀H₁₅NO₂ (181,24) Ber. C 66,27 H 8,34 N 7,33% Gef. C 66,03 H 8,41 N 8,10%

b) Zur Mischung von 14,3 g (0,25 mol) LiAlH₄ und 250 ml abs. Äther wird die Lösung von 48,8 g (0,25 mol) **21** [12] in 2 l abs. Äther getropft und das Gemisch noch 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wird auf 0° gekühlt und durch vorsichtiges Zutropfen von 30 ml Wasser überschüssiges Reduktionsmittel zerstört. Nun wird noch tropfenweise wässr. NaOH-Lösung zugegeben, bis sich der anorg. Niederschlag absetzt. Die Ätherphase wird dann dekantiert und der Bodensatz noch 2mal mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen (K₂CO₃) wird die org. Phase eingedampft und der Rückstand i.V. destilliert: 38,8 g (85,6%) **22**, Sdp. 82–86°/0,02 Torr.

15. *Herstellung von N-Äthyl-N-(2',5'-dimethoxyphenyl)aminomethylidenmalonsäure-diäthylester (18)*. a) Die Mischung von 181,2 g (1 mol) **22**, 216,2 g (1 mol) Äthoxymethylidenmalonsäure-diäthylester und 200 ml Xylol-Gemisch (überwiegend *m*-Xylol) wird unter einer 25-cm-*Vigreux*-Kolonnen zum Sieden erhitzt, so dass das freigesetzte Äthanol abdestilliert. Da nach 8 Std. und Abdestillieren von 60 ml gemäss DC. noch etwas **22** im Gemisch nachweisbar ist, werden weitere 13 g (60 mmol) Äthoxymethylidenmalonsäure-diäthylester hinzugegeben und die Mischung weitere 2 Std. am Sieden erhalten. Nach dem Eindampfen im Wasserstrahlpumpenvakuum wird der Rückstand bei 0,05 Torr destilliert. Nach einem Vorlauf von 75 g werden 265 g (75,5%) **18** von 200–203° aufgefangen. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 7,63 (*s*, CH=C(2)); 6,65–7,0 (*m*, 3 arom. H); 4,22 (*qa*, CH₃CH₂N); 3,83 (*s*, CH₃O); 3,74 (*s*, CH₃O); 3,4–3,9 (2 *qa*, 2 CH₃CH₂O); 0,9–1,6 (2 *t*, 2 CH₃CH₂O, CH₃CH₂N).

C₁₈H₂₅NO₆ (351,40) Ber. C 61,52 H 7,17 N 3,99% Gef. C 61,69 H 7,31 N 3,95%

b) Zur Suspension von 2,4 g (0,1 mol) NaH in 50 ml abs. DMF wird bei 20–30°, unter Ar, die Lösung von 32,3 g (0,1 mol) **17** in 100 ml abs. DMF getropft. Nach Beendigung der H₂-Entwicklung werden 23,4 g (0,15 mol) Äthyljodid tropfenweise hinzugegeben. Nach 24 Std. Rühren bei 80° werden nochmals 10 g Äthyljodid hinzugetropft. Nach insgesamt 48 Std. wird i.V. eingedampft und der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und Wasser verteilt. Der Rückstand der org. Phase (42 g) wird an 1,2 kg Kieselgel mit Äther/Hexan 1:1, dann 2:1, chromatographiert, wobei 14,6 g (41,5%) reines **18** isoliert werden.

16. *Herstellung von 1-Äthyl-5,8-dihydroxy-1,4-dihydro-4-chinolinon (25)*. Ein Gemisch von 1 g (3,3 mmol) **19** und 20 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure wird unter Rühren unter Rückfluss erhitzt, wobei das Produkt teilweise auskristallisiert. Nach Abkühlen wird genutzt und mit Wasser gewaschen: 330 mg (48,7%) **25**; aus der Mutterlauge werden nach Einengen weitere 290 mg (42,8%) **25** isoliert. Zur Analyse wird eine Probe aus Eisessig umkristallisiert: leuchtend gelbe Kristalle, Zers. ab ca. 270°. – IR. (KBr): 1627, 1644 (C=O, konj.); 1568 (C=C, konj.); 1496 (Aromat). – ¹H-NMR. (80 MHz, D₆-DMSO): ca. 12 (br., HO); 9,66 (br. *s*, HO); 8,04 (*d*, *J* = 7,5, H–C(2)); 7,13 (*d*, *J* = 9, H–C(7)); 6,52 (*d*, *J* = 9, H–C(6)); 6,09 (*d*, *J* = 7,5, H–C(6)); 4,65 (*qa*, CH₃CH₂N); 1,36 (*t*, CH₃CH₂N). – MS.: 205 (71, M⁺), 176 (100).

C₁₁H₁₁NO₃ (205,21) Ber. C 64,38 H 5,40 N 6,83% Gef. C 64,25 H 5,26 N 6,78%⁸⁾

17. *Herstellung von 1-Äthyl-5-hydroxy-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure (26)*. a) Ein Gemisch von 3 g (10 mmol) **19** und 20 ml HBr/Eisessig wird 210 Min. unter Rückfluss erhitzt; es scheidet ein leuchtend gelbes Kristallinat aus, das nach Abkühlen abgenutscht und zunächst mit Eisessig, dann mit Äther nachgewaschen wird. Die Substanz wird in 400 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt (3maliges Rückschütteln). Die getrocknete org. Phase

⁸⁾ Das Präparat enthielt 0,55% Asche. Die Analysenwerte sind auf aschenfreie Substanz umgerechnet.

wird mit 20 ml Essigester versetzt und auf dem Dampfbad bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt. Nach Stehen im Eisschrank wird genutscht und mit eiskaltem Essigester nachgewaschen: 1,57 g (76,5%) **26**, Smp. 253–255° (Sintern ab 239°). – UV. (Dioxan): 268 (8640), 350 (10950). – IR. (KBr): 2680 br. (OH); 1744 (COOH); 1645 (C=O, konj.), 1569, 1552 (Aromat). – ¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 13,57, 12,91 (2 s, HO bzw. COOH); 8,85 (s, H–C(2)); 7,55, 6,89 (2 d, J=8,8, H–C(6) bzw. H–C(7)); 4,74 (qa, CH₃CH₂N); 3,92 (s, CH₃O); 1,37 (t, CH₃CH₂N). – MS.: 263 (74, M⁺), 248 (60), 230 (100), 202 (66), 176 (17).

C₁₃H₁₃NO₅ (263,25) Ber. C 59,31 H 4,98 N 5,32% Gef. C 59,43 H 4,97 N 5,31%

b) Zur Suspension von 10 g (0,42 mol) NaH in 250 ml abs. DMF wird langsam die Lösung von 27,9 ml (0,39 mol) Äthanthiol in 50 ml abs. DMF getropft. Das Gemisch wird 90 Min. bei 50° Badtemp. gerührt, dann tropfenweise mit der Lösung von 38,7 g (0,127 mol) **19** versetzt und anschließend die Badtemp. für 1 Std. auf 100° gesteigert. Die dunkle Lösung wird nach Abkühlen mit 500 ml Wasser versetzt, mit Eisessig auf pH ca. 6–7 gebracht und dann 2mal mit je 1 l CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wird 2mal mit je 300 ml Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i.V. eingedampft. Der Rückstand (25 g) wird mit 200 ml Äther verrieben und genutscht: 20,2 g gelbliche Kristalle (**26/27**). Durch 2maliges Umkristallisieren aus Methanol/Essigester werden daraus 3 g (9%) Substanz erhalten, Smp. 225°, nach IR. und 90-MHz-NMR. identisch mit dem oben beschriebenen **26**.

18. Herstellung von 1-Äthyl-5-hydroxy-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure-methylester (**28**). Die Mischung von 130 mg (0,5 mmol) **26**, 200 ml abs. THF und 15 ml Methanol wird bei 0° mit einem Überschuss Diazomethan, gelöst in 100 ml Äther, versetzt, dann 100 Std. bei –78° gehalten und darauf i.V. eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol/Äther umkristallisiert: 115 mg (85%) **28**, gelbe Kristalle, Smp. 133–136°. – IR. (KBr): 2600–2700 (OH, gebunden); 1699 (Ester); 1635 (C=O, konj.); 1407, 1488 (Aromat). – ¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 14,56 (s, HO); 8,62 (s, H–C(2)); 7,42, 6,73 (2 d, J=9, H–C(6) und H–C(7)); 4,61 (qa, CH₃CH₂N); 3,88, 3,77 (2 s, 2 CH₃O). – MS.: 277 (61, M⁺), 262 (81), 230 (100), 202 (82).

C₁₄H₁₅NO₅ (277,28) Ber. C 60,64 H 5,45 N 5,05% Gef. C 60,31 H 5,60 N 5,08%

19. Herstellung von 1-Äthyl-4,5,10-trioxo-1,4,5,5a,6,9,9a,10-octahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (**29**). In die unter Rückfluss erhitzte Lösung von 4,9 g (20 mmol) **14** in 400 ml CH₂Cl₂/Toluol 1:1 wird solange (ca. 10 Std.) unter Lichtausschluss Butadien eingeleitet, bis im DC. kein **14** mehr nachweisbar ist. Dann wird die Lösung mit Carboraffin versetzt und die feste Phase über ein Carboraffin-Filter abgenutscht. Das Filtrat wird i.V. bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt, im Eisbad auskristallisieren gelassen und der Niederschlag abgenutscht. Nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Essigsäure-methylester werden 4,4 g (73%) **29**, blässgelbe Kristalle erhalten, Zers. ca. 200°. – UV. (Dioxan): 247 (11770), 277 (6180), 344 (500). – IR. (KBr): 2450–2750 (COOH); 1730 (COOH); 1721 (C=O, konj.); 1623, 1507 (C=C); 1232 (COOH). – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 14,97 (s, COOH); 8,62 (s, H–C(2)); 5,75–5,85 (m, H–C(7), H–C(8)); 4,47 (qa, CH₃CH₂N); 3,3–3,85 (m, H–C(5a) und H–C(9a)); 2,2–2,65 (m, 4 H, 2 H–C(6), 2 H–C(9)); 1,59 (t, CH₃CH₂N). – MS.: 301 (100, M⁺), 299 (25, M⁺–2), 282 (33), 255 (62), 226 (52).

C₁₆H₁₅NO₅ (301,30) Ber. C 63,78 H 5,02 N 4,65% Gef. C 63,99 H 4,94 N 4,67%

20. Herstellung von 1-Äthyl-7(oder 8)-methyl-4,5,10-trioxo-1,4,5,5a,6,9,9a,10-octahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (**30**). Die Lösung von 0,7 g (2,8 mmol) **14** in 50 ml CH₂Cl₂ wird mit 2 ml Isopren versetzt. Nach 3 Std. Stehenlassen bei RT. unter Lichtausschluss wird die Lösung i.V. eingedampft und der Rückstand aus Essigsäure-methylester kristallisiert: 0,5 g (56,6%) **30**, blässgelbe Kristalle, die sich ab 140° bräunlich färben und oberhalb 200° zersetzen. Zur Analyse wird eine Probe nochmals aus Essigsäure-methylester umkristallisiert. – UV. (Dioxan): 241 (13870), 279 (6470), 345 (5180). – IR. (KBr): 2500–2700 (COOH); 1735 (COOH); 1717 (C=O, konj.); 1620 (Aromat). – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 15,08 (br. s, COOH); 8,75 (s, H–C(2)); 5,4–5,7 (m, H–C(7) oder H–C(8)); 4,55 (qa, CH₃CH₂N); 3,25–3,75 (m, H–C(5a) und H–C(9a)); 2,15–2,65 (m, 4 H, 2 H–C(6), 2 H–C(9)); 1,65–1,85 (m, 3 H, H₃C–C(7) oder H₃C–C(8)); 1,60 (t, CH₃CH₂N). – MS.: 315 (100, M⁺), 313 (35, M⁺–2), 296 (32), 269 (57), 240 (77).

C₁₅H₁₇NO₅ (315,32) Ber. C 64,75 H 5,43 N 4,44% Gef. C 64,78 H 5,43 N 4,44%

21. Herstellung von 1-Äthyl-7,8-dimethyl-4,5,10-trioxo-1,4,5,5a,6,9,9a,10-octahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (**31**). Die Lösung von 5 g (20 mmol) **14** in 100 ml CH₂Cl₂ wird mit 2 g (24 mmol)

2,3-Dimethylbutadien versetzt, 22 Std. unter Lichtausschluss gerührt, dann i.V. eingedampft und der Rückstand in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wird mit 50 ml Essigsäure-methylester versetzt und i.R.V. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Nach Vervollständigung der Kristallisation im Eisbad wird genutscht und mit Essigsäure-methylester von ca. -20° nachgewaschen: 5,5 g (83,5%) **31**, blassgelbe Kristalle, Zers. oberhalb 200° . – UV. (Dioxan): 246,5 (12300), 278 (5940), 342 (5000). – IR. (KBr): 2500–2760 (COOH); 1740 (COOH); 1708 (C=O, konj.); 1623, 1506 (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 14,94 (s, COOH); 8,60 (s, H–C(2)); 4,42 (qa, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 3,2–3,7 (m, 2 H, H–C(5a) und H–C(9a)); 2,1–2,5 (m, 4 H, 2 H–C(6), 2 H–C(9)); 1,68 (ca. s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(7)$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(8)$); 1,54 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – MS.: 329 (92, M^+), 327 (35, $M^+ - 2$), 320 (23), 296 (39), 283 (65), 254 (100), 239 (28), 44 (29).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (329,35) Ber. C 65,64 H 5,82 N 4,25% Gef. C 65,61 H 5,76 N 4,25%

22. Herstellung von 1-Äthyl-4,5,10-trioxo-6,9-methano-1,4,5,5a,6,9,9a,10-octahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (**32**). Die Suspension von 10,0 g (40 mmol) **14** in 200 ml CH_2Cl_2 wird unter Ar mit 2,8 g (42 mmol) Cyclopentadien versetzt. Bereits nach ca. 1 Min. kristallisiert das Produkt aus der Lösung aus. Nach 15 Min. Rühren wird es abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{Äther}$ umkristallisiert: 11,1 g (89%) **32**, weisse Kristalle, Smp. $179-185^\circ$. – IR. (KBr): 2638 (COOH); 1740, 1719 (COOH); 1686 (C=O); 1626 (C=O, C=C); 1541, 1512, 1484 (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): 14,62 (s, COOH); 8,49 (s, H–C(2)); 6,20–6,05 (m, H–C(7), H–C(8)); 4,39–4,11 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 3,64–3,55 (m, H–C(5a), H–C(6), H–C(9), H–C(9a)); 1,76–1,44 (m, C(6)– CH_2 –C(9)); 1,52 (t, $J=7,5$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – MS.: 313 (100, M^+), 280 (35), 269 (16), 267 (28), 266 (52), 240 (34).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (313,31) Ber. C 65,17 H 4,83 N 4,47% Gef. C 65,02 H 4,84 N 4,45%

23. Herstellung von 1-Äthyl-5,10-dihydroxy-4-oxo-1,4,6,9-tetrahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (**35**). Die Lösung von 3,1 g (10 mmol) **29** in 100 ml CH_2Cl_2 wird mit 1 Tropfen Bortrifluorid-ätherat versetzt und dann unter Lichtausschluss 60 Std. bei RT. gehalten. Das dabei kristallin ausfallende Produkt wird abgenutscht und aus DMF umkristallisiert: 2,0 g (64,5%) **35**, leuchtend gelbe Kristalle, Zers. unscharf oberhalb 200° . – IR. (KBr): 3408 (OH); 1718 (COOH); 1639 (C=O, konj.); 1609, 1558, 1500 (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 13,2 (s, OH)⁹); 8,84 (s, H–C(2)); 5,97 (ca. s, H–C(7) und H–C(8)); 4,90 (qa, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 3,05–3,65 (m, 4 H, 2 H–C(6), 2 H–C(9)); 1,49 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – MS.: 301 (< 10, M^+), 255 (100), 254 (78), 253 (40), 226 (35).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (301,30) Ber. C 63,78 H 5,02 N 4,65% Gef. C 63,44 H 5,00 N 4,80%

24. Herstellung von 1-Äthyl-5,10-dihydroxy-7,8-dimethyl-4-oxo-1,4,6,9-tetrahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (**36**). Die Lösung von 3 g (9,1 mmol) **31** in 60 ml CH_2Cl_2 wird mit 1 Tropfen Bortrifluorid versetzt. Sie färbt sich rasch rot, und nach wenigen Min. setzt Kristallisation ein. Nach ca. 15 Std. Stehenlassen bei RT. wird das Produkt abgenutscht und mit Carboraffin aus DMF umkristallisiert: 2,4 g (80%) **36**, leuchtend gelbe Kristalle, Zers. unscharf oberhalb 200° . – UV. (Dioxan): 247 (18470), 271 (17790), 349 (11200). – IR. (KBr): 3240 br. (OH); 1712 (COOH); 1638 (C=O, konj.); 1610, 1566, 1550 (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 13,11 (s, 1 H, HO); 8,85 (s, H–C(2)); 4,84 (qa, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 2,9–3,5 (m, 4 H, 2 H–C(6), 2 H–C(9)); 1,8 (ca. s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(7)$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(8)$); 1,45 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – MS.: 329 (100, M^+), 327 (29, $M^+ - 2$), 310 (27), 296 (42), 283 (67), 280 (40), 268 (21), 254 (90), 239 (24).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (329,35) Ber. C 65,64 H 5,81 N 4,25% Gef. C 65,82 H 5,83 N 4,23%

25. Herstellung von 1-Äthyl-5,10-dihydroxy-4-oxo-6,9-methano-1,4,6,9-tetrahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (**37**). In 150 ml 1N NaOH werden 6,0 g (19 mmol) **32** gelöst. Nach 5 Min. wird mit 3N HCl sauer gestellt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}/\text{Äther}$ umkristallisiert: 5,5 g (92%) **37**, gelbe Kristalle, Smp. $251-252^\circ$ (Zers.). – IR. (KBr): 3336 (OH); 2800–2200 (COOH); 1715 (COOH); 1654 (CO); 1620, 1561, 1545, 1505 (C=C, Aromat); 1244 (COOH). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 11,26 (s, HO); 8,76 (s, H–C(2)); 6,85 (m, H–C(7), H–C(8)); 4,87 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 4,44 und 4,17 (2 br. s, H–C(6), H–C(9)); 2,13

⁹) Vermutlich OH an C(10). Die beiden anderen O-ständigen Protonen geben äusserst diffuse Signale > 9 ppm.

(*m*, C(6)–CH₂–C(9)); 1,42 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂N). – MS.: 313 (100, *M*⁺), 280 (33, *M*⁺ – CH₃ – H₂O), 266 (51), 240 (51).

C₁₇H₁₅NO₅ (313,31) Ber. C 65,17 H 4,83 N 4,47% Gef. C 65,07 H 4,74 N 4,47%

26. *Herstellung von 1-Äthyl-4,5,10-trioxo-1,4,5,10-tetrahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (33)*. Eine Lösung von 6,0 g (24 mmol) **14** in 200 ml Eisessig wird mit 4,2 g (25 mmol) Diessigsäure-[(*E,E*)-1,3-butadienylen]ester [13] versetzt und 1½ Std. bei 90° gehalten. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit Äther und Wasser gewaschen: 6,6 g (92%) **33**, gelbe Kristalle, Smp. 248–250° (Zers.). – IR. (KBr): 3176, 2700 (COOH); 1729 (COOH); 1690 (C=O); 1622, 1590 (C=C); 1290 (COOH). – ¹H-NMR. (60 MHz, D₆-DMSO): 8,98 (*s*, H–C(2)); 8,3–7,8 (*br. s*, 4 arom. H); 4,66 (*qa*, *J* = 7, CH₃CH₂N); 1,53 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂N). – MS.: 299 (31, *M*⁺ + 2), 297 (16, *M*⁺), 280 (13), 255 (31, *M*⁺ + 2 – CO₂), 253 (100, *M*⁺ – CO₂), 252 (56), 226 (55), 225 (18), 224 (21), 210 (39), 197 (19), 169 (17).

C₁₆H₁₁NO₅ (297,27) Ber. C 64,65 H 3,73 N 4,71% Gef. C 64,47 H 3,66 N 4,76%

27. *Herstellung von 1-Äthyl-5,10-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (34)*. Zu der (roten) Lösung von 4,94 g (20 mmol) **14** in 220 ml CH₂Cl₂ werden 8,2 ml (47 mmol) 1,3-Butadienyloxy-trimethylsilan [14] gegeben (→ Grünfärbung). Nach 30 Min. wird 3 N HCl (100 ml) zugefügt und intensiv geschüttelt. Das dabei ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser und Äthanol gewaschen und aus DMF kristallisiert: 4,8 g (80%) **34**, gelbe Kristalle, Smp. > 240° (Zers.). – IR. (KBr): 3296, 2752 (COOH); 1709 (COOH); 1633 (C=O); 1615, 1590, 1561 (C=C, Aromat). – MS.: 299 (48, *M*⁺), 281 (11, *M*⁺ – H₂O), 255 (32, *M*⁺ – CO₂), 252 (65, *M*⁺ – H₂O – C₂H₅), 226 (100, *M*⁺ – CO₂ – C₂H₅).

C₁₆H₁₃NO₅ (299,28) Ber. C 64,21 H 4,38 N 4,68% Gef. C 63,96 H 4,24 N 4,68%

28. *Herstellung von 1-Äthyl-5β,10β-dihydroxy-4-oxo-1,4,5,5aa,6,9,9aa,10-octahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (38)*. Die Lösung von 3 g (10 mmol) **29** in 150 ml CH₂Cl₂ wird mit 567 mg (15 mmol) NaBH₄ bei RT. gerührt. Nach 7 Std. wird nochmals die gleiche Menge NaBH₄ hinzugegeben und die Mischung weitere 24 Std. gerührt. Durch tropfenweises Zugeben von Äthanol bleibt die Lösung klar. Nach Eindampfen i.V. wird der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit 80 ml 3 N CH₃COOH versetzt und 4mal mit je 200 ml Essigester ausgeschüttelt. Der beim Eindampfen der vereinigten org. Phasen erhaltene Rückstand wird aus Äthanol mit Carboraffin umkristallisiert. Durch Aufarbeiten der Mutterlaugen werden insgesamt 1,05 g (34,6%) **38** erhalten, Smp. 214–216°. – IR. (KBr): 3422, 3334 (OH); 2400–2800 (COOH); 1717 (COOH); 1632 (C=O, konj.). – ¹H-NMR. (400 MHz, D₆-DMSO): 15,65 (*s*, COOH); 13,22 (*s*, HO); 8,80 (*s*, H–C(2)); 5,65–5,72 (*m*, H–C(7), H–C(8), 1 HO); 5,63 (*d*, *J*(H–C) = 2, HO); 4,96 (*d* × *d*, *J*(H–O) = 2, *J*(H–C) = 6,5, H–C(5) oder H–C(10)); 4,71 (*d* × *d*, *J*(H–O) = 7, *J*(H–C) = 4,5, H–C(5) oder H–C(10)); 4,26–4,51 (*m*, CH₃CH₂N); 1,85–2,4 (*m*, H–C(5a), H–C(9a), 2 H–C(6), 2 H–C(9)); 1,39 (*t*, CH₃CH₂N). – MS.: 305 (44, *M*⁺), 286 (19), 259 (28), 243 (31), 225 (52), 208 (28), 179 (100).

C₁₆H₁₉NO₅ (305,33) Ber. C 62,94 H 6,27 N 4,59% Gef. C 62,91 H 5,91 N 4,59%

29. *Herstellung von 1-Äthyl-5β,10β-dihydroxy-7,8-dimethyl-4-oxo-1,4,5aa,6,9,9aa,10-octahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (39)*. In das Gemisch von 10 g (30 mmol) **31**, 200 ml CH₂Cl₂ und 100 ml Äthanol werden unter Rühren 1,14 g (30 mmol) NaBH₄ eingetragen. Nach 4 Std. bei RT. wird i.V. eingedampft und der Rückstand zwischen 100 ml Wasser und 100 ml CH₂Cl₂ verteilt. Die Wasserphase wird noch 1mal mit 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Der beim Eindampfen der vereinigten org. Phasen verbleibende Rückstand wird aus Äthanol kristallisiert: 6,4 g (64%) **39**, Smp. 206–208°. – IR. (KBr): 3516 (OH); 2200–2800 (COOH); 1725 (COOH); 1631 (C=O, konj.). – ¹H-NMR. (270 MHz, D₆-DMSO): 15,70 (*s*, COOH); 8,81 (*s*, H–C(2)); 5,64 (*d*, *J* = 2, HO); 5,52 (*d*, *J* = 7, HO); 4,95 (*d* × *d*, *J*(H–O) = 2, *J*(H–C) = 6,3, H–C(5) oder H–C(10)); 4,68 (*d* × *d*, *J*(H–O) = 7, *J*(H–C) = 4,5, H–C(5) oder H–C(10)); 4,23–4,57 (*m*, CH₃CH₂N); 1,86–2,35 (*m*, H–C(5a), H–C(9a), 2 H–C(6), 2 H–C(9)); 1,62 und 1,57 (2 *s*, H₃C–C(7) und H₃C–C(8)); 1,39 (*t*, CH₃CH₂N). – MS.: 333 (83, *M*⁺), 315 (40), 298 (30), 287 (45), 280 (52), 271 (83), 254 (41), 226 (36), 225 (31), 208 (100), 200 (35), 179 (96).

C₁₈H₂₃NO₅ (333,38) Ber. C 64,85 H 6,95 N 4,20% Gef. C 64,56 H 7,06 N 4,10%

30. *Herstellung von 1-Äthyl-4,5,10-trioxo-6,9-methano-1,4,5,6,9,10-hexahydrobenzo[g]chinolin-3-carbonsäure (40)*. Eine Suspension von 1,18 g (3,76 mmol) **37** in 20 ml CH₃CN wird bei –10 bis –5° langsam mit einer Lösung von 4,70 g (8,55 mmol) Cer(IV)ammonium-nitrat in 10 ml Wasser versetzt. Dann wird das Kühlbad entfernt, 15 Min. nachgerührt und mit 10 ml Wasser verdünnt. Das Gemisch wird nun wiederholt mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Eindampfdruckstand des Auszugs wird aus CH₂Cl₂/Toluol kristallisiert: 0,85 g (72,5%) **40**, orange Kristalle, Smp. 219–221° (Zers.). – IR. (KBr): 2800–2100 (COOH); 1736 (COOH); 1669, 1622 (C=O); 1561 (C=C); 1294 (COOH). – ¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 15,82 (s, COOH); 8,85 (s, H–C(2)); 6,95 (m, H–C(7), H–C(8)); 4,58 (qa, J=7, CH₃CH₂N); 4,08 (s, H–C(6), H–C(9)); 2,27 (s, C(6)–CH₂–C(9)); 1,44 (t, J=7, CH₃CH₂N).

C₁₇H₁₃NO₅ (311,29) Ber. C 65,59 H 4,21 N 4,50% Gef. C 65,17 H 4,20 N 4,48%

31. *Herstellung von 1-Äthyl-5,8-dimethoxy-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure (41), 1-Äthyl-5-hydroxy-8-methoxy-6-nitro-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure (42) und Methanoladdukt von 1-Äthyl-7-hydroxy-6-nitro-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolin-carbonsäure (43)*. a) In 10 ml Salpetersäure (Merck, d=1,40) werden unter Rühren bei 0° portionenweise 2,5 g (90 mmol) **23** eingetragen. Die rotbraune Lösung wird weitere 15 Min. bei 0° gerührt. Nach 15 Min. wird tropfenweise mit 50 g Eiswasser versetzt und nach weiteren 45 Min. wird genutscht und mit wenig Eiswasser nachgewaschen. Das über P₂O₅ getrocknete Kristallisat (1,86 g) wird aus siedendem Methanol umgelöst: 0,57 g (20%) **41**, gelbliche Kristalle, Smp. 229° (Sintern ab ca. 220°). – IR. (KBr): 2706 br. (COOH?); 1742, 1630 (C=O). – ¹H-NMR.: vgl. Tabelle 2 und 3. – MS.: 322 (12, M⁺), 292 (100), 274 (57), 248 (28), 244 (52), 229 (28), 203 (23).

C₁₄H₁₄N₂O₇ (322,27) Ber. C 52,18 H 4,38 N 8,69% Gef. C 51,95 H 4,33 N 8,69%

Beim Stehenlassen obiger salpetersaurer, wässr. Mutterlauge bei 0° kristallisieren innert 3 Std. 40 mg **42** (s. Abschnitt c) aus.

Die methanolische Mutterlauge von **41** wird i.V. eingedampft und der Rückstand in CH₂Cl₂/CH₃OH 1:1 gelöst. Äther wird zugesetzt und 15 Min. bei 0° gerührt. Hierbei kristallisieren 0,87 g (30%) **43** · 1 CH₃OH aus. Smp. 120–125° (Zers.). – UV. (CH₃OH): 356 (3,86), 215 (4,45); 326 S, 255 S. – IR. (KBr): 3382 (OH); 1753, 1659 (C=O). – ¹H-NMR. (60 MHz, D₆-DMSO): 10,4 (br., ca. 3 H, HO, COOH); 9,10 (s, H–C(2)); 4,67 (qa, CH₃CH₂N); 3,22 (s, CH₃O); 1,51 (t, CH₃CH₂N).

C₁₂H₈N₂O₈ · 1 CH₃OH (340,24) Ber. C 45,89 H 3,56 N 8,23% Gef. C 45,74 H 3,61 N 7,97%

b) In 10 ml Salpetersäure (Merck, d=1,50) werden unter Rühren bei 0° portionenweise 2,5 g (90 mmol) **23** eingetragen. Nun wird weitergerührt, nach 5 Min. mit 50 g Eiswasser verdünnt und nach weiteren 45 Min. genutscht. Das über P₂O₅ getrocknete Rohprodukt (2,31 g) liefert nach Umlösen aus CH₃OH/Aceton 1:5 1,49 g (51%) reines **41**.

c) Bei 60° werden 100 mg (0,31 mmol) **41** mit 10 ml konz. Salzsäure 90 Min. gerührt, wobei nach ca. 30 Min. Kristallisation einsetzt. Nach Vervollständigung der Kristallisation bei 0° wird genutscht und über P₂O₅ getrocknet: 70 mg (73%) **42**, Smp. 235–238°. Zur Analyse wird eine Probe aus Aceton umkristallisiert. – IR. (KBr): 1750, 1640 (C=O). – NMR.: vgl. Tabellen 2 und 3.

C₁₄H₁₄N₂O₇ (322,27) Ber. C 50,66 H 3,92 N 9,09% Gef. C 50,19 H 4,13 N 8,70%

32. *Herstellung von 6-Amino-1-äthyl-5,8-dimethoxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure (47)*. Die Mischung von 1,4 g (4,3 mmol) **41** und 140 ml Eisessig/Äthanol 1:1 wird mit wenig 5proz. Pd/C bei RT./1 atm bis zum Verbrauch von 335 ml H₂ hydriert. Die filtrierte Lösung wird i.V. eingedampft und der Rückstand aus CH₂Cl₂ umkristallisiert: 0,8 g (63%) **47**, Zers. unscharf ab 250°. – IR. (KBr): 3458, 3368 (NH); 2250–2800 (COOH); 1713 (COOH); 1616 (C=O, konj.), 1557 (Aromat). – ¹H-NMR. (60 MHz, D₆-DMSO): 16,42 (s, COOH); 8,70 (s, H–C(2)); 7,15 (s, H–C(7)); 5,60 (s, H₂N); 4,72 (qa, CH₃CH₂N); 3,98 und 3,89 (2 s, 2 CH₃O); 1,39 (t, CH₃CH₂N). – MS.: 292 (94, M⁺), 277 (40), 259 (79), 246 (100).

C₁₄H₁₆N₂O₅ (292,29) Ber. C 57,53 H 5,52 N 9,58% Gef. C 57,47 H 5,47 N 9,62%

33. *Herstellung von 1-Äthyl-6-diäthylamino-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolin-carbonsäure (54)*. a) Eine Suspension von 5,0 g (20 mmol) **14** in 350 ml CH₃OH wird mit einer Lösung von 2,92 g (40 mmol) Diäthylamin in 50 ml Eisessig versetzt. Nach 20 Std. Rühren unter Ar wird eingedampft.

Der Rückstand wird mit Toluol extrahiert und der Auszug eingedampft. Mittels Chromatographie an Kieselgel (Eluierung mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2) wird das Produkt von 2,5 g (50%) Hydrochinon **13** abgetrennt und dann aus CH_2Cl_2 /Äther kristallisiert: 2,1 g (33%) **54**, rote Kristalle, Smp. 163–164°. – IR. (KBr): 1733 (COOH); 1689, 1635 (C=O); 1606, 1572, 1509 (C=C). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 15,5 (br. s, COOH); 8,75 (s, H–C(2)); 5,71 (s, H–C(7)); 4,72 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}(1)$); 3,46 (qa, $J=7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$); 1,38 (t, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}(1)$); 1,22 (t, $J=7$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$). – MS.: 320 (41, $M^+ + 2$), 318 (34, M^+), 300 (24, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 273 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (318,33) Ber. C 60,37 H 5,70 N 8,80% Gef. C 60,21 H 5,67 N 8,72%

In gleicher Weise hergestellt wurden: 1-Äthyl-6-(4-nitroanilino)-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**48**), 1-Äthyl-6-(4-chloranilino)-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**49**), 1-Äthyl-4,5,8-trioxo-6-(4-sulfamoylanilino)-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**50**), 1-Äthyl-6-(4-chlor-3-nitroanilino)-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**51**), 1-Äthyl-6-(4-chlor-3-(trifluormethyl)anilino)-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**52**), 1-Äthyl-4,5,8-trioxo-6-(3,4,5-trimethoxyanilino)-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**53**), 1-Äthyl-4,5,8-trioxo-6-(1-pyrroliidanyl)-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**55**), 1-Äthyl-4,5,8-trioxo-6-piperidino-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**56**), 1-Äthyl-6-morpholino-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**57**) und 1-Äthyl-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**58**) (vgl. Tab. 1).

b) In 80 ml CHCl_3 werden 282 mg (1 mmol) **59** mit 0,71 g (9,7 mmol) Diäthylamin versetzt. Die braune Lösung wird nach 15 Min. Rühren eingedampft und der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (Eluierung mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3 gereinigt: 175 mg (55%) **54**. Das rote Produkt wird aus CH_2Cl_2 /Äther umkristallisiert: 75 mg (24%) **54**, Smp. 161–163°. Das Produkt ist gemäss Misch-Smp., IR. und $^1\text{H-NMR}$. mit dem aus **14** erhaltenen Produkt identisch.

34. Herstellung von 1-Äthyl-6-chlor-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**59**). Zu einer Suspension von 8,5 g (30 mmol) **70** in 300 ml Tetrahydrofuran und 75 ml Wasser werden 32,7 g (60 mmol) Cer(IV)ammonium-nitrat gegeben. Dabei entsteht eine rote Lösung, die nach 15 Min. Rühren mit CH_2Cl_2 extrahiert wird. Der Eindampfrückstand des Auszugs wird aus CH_2Cl_2 /Äther kristallisiert: 7,1 g (84%) **59**, Smp. 180–181° (Zers.). – IR. (KBr): 2678 (COOH); 1735 (COOH); 1688, 1625 (C=O); 1625, 1554 (C=C); 1276, 1249 (COOH). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 8,91 (s, COOH); 7,53 (s, H–C(2)); 4,55 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,43 (t, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – MS.: 285/283 (7/23, $M^+ + 2$), 267/265 (9/16), 249 (100), 231 (44), 202 (63), 176 (56). – MS. (CI.): 284/282 (41 bzw. 90, $(M+H)^+$), 266 (19), 248 (70), 232 (18), 115 (100).

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}_5$ (281,65) Ber. C 51,17 H 2,86 N 4,97% Gef. C 51,24 H 2,77 N 4,60%

In gleicher Weise wurde **71** zu 1-Äthyl-6-brom-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**60**) oxydiert.

35. Herstellung von 1-Äthyl-6-hydroxy-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (**61**). Eine Suspension von 12,3 g (39 mmol) **54** in 400 ml 3N H_2SO_4 wird 3 Tage gerührt. Das Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ kristallisiert: 6,9 g (68%) **61**, orange Kristalle, Smp. > 240° (Zers.). – IR. (KBr): 3260, 2660 (OH); 1731 (COOH); 1675, 1634 (C=O); 1623 (C=O und C=C); 1242, 1189 (COOH). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 12,2 (br. s, 2 HO); 8,84 (s, H–C(2)); 6,13 (s, H–C(7)); 4,64 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,40 (t, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_6$ (263,21) Ber. C 54,76 H 3,45 N 5,32% Gef. C 54,66 H 3,39 N 5,48%

36. Herstellung von 1-Äthyl-6-diäthylamino-5,8-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonensäure (**65**). Die Suspension von 6,0 g (19 mmol) **54** in 400 ml Äthanol wird mit 1,2 g (32 mmol) NaBH_4 versetzt. Nach 30 Min. Rühren wird die resultierende orange Suspension eingedampft. Der Rückstand wird mit 500 ml Wasser versetzt, mit 3N HCl sauer gestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Eindampfrückstand des Auszugs wird aus CH_2Cl_2 /Äther kristallisiert: 4,0 g (66%) **65**, gelbe Kristalle, Smp. 255–256° (Zers.). – UV. (Dioxan): 264 (9120), 357 (12400). – IR. (KBr): 2699, 2620, 2528, 2472 (COOH); 1741 (COOH); 1647 (C=O); 1581, 1560, 1505 (Aromat); 1227 (COOH). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 14,42, ca. 12,5 und 11,04 (br. s, 3 HO), 8,85 (s, H–C(2)); 7,90 (s, H–C(7)); 4,82 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}(1)$); 3,58 (m, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$); 1,40 (t, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}(1)$); 1,07 (t, $J=7$,

$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$. – MS.: 320 (35, M^+), 287 (12, $M^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$), 276 (12), 274 (21), 273 (100, $M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$), 247 (15).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (320,35) Ber. C 59,99 H 6,29 N 8,74% Gef. C 59,81 H 6,26 N 8,84%¹⁰⁾

In gleicher Weise wurden *1-Äthyl-5,8-dihydroxy-6-(4-nitroanilino)-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure* (**62**), *1-Äthyl-5,8-dihydroxy-4-oxo-6-(4-sulfamoylanilino)-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure* (**63**) und *1-Äthyl-5,8-dihydroxy-4-oxo-6-(3,4,5-trimethoxyanilino)-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure* (**64**) hergestellt.

37. *Herstellung von 1-Äthyl-5,8-dihydroxy-4-oxo-6-(2'-pyridylthio)-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure* (**67**) und *1-Äthyl-5,8-dihydroxy-4-oxo-7-(2'-pyridylthio)-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure* (**68**). Eine Suspension von 4,90 g (20 mmol) **14** und 2,2 g (20 mmol) 2-Mercaptopyridin in 100 ml CH_3OH wird 18 Std. gerührt, dann das Produkt abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus CH_2Cl_2 umkristallisiert: 2,5 g (35%) **67**, Smp. 255–257° (Zers.). – UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 270 (15500), 374 (14800). – IR.: 3470 (OH); 2670 (COOH); 1740 (COOH); 1631 (C=O); 1569 (C=C, Aromat); 1237 (COOH). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 13,70 (s, COOH); 13,33 (br. s, HO); 10,44 (br. s, HO); 8,87 (s, H-C(2)); 8,40 ($d \times d \times d$, $J(6',5')=5$, $J(6',4')=1,2$, $J(6',3')=0,4$, H-C(6')); 7,64 ($d \times d \times d$, $J=7,5$, $J=7$, $J(4',6')=1,2$, H-C(4')); 7,44 (s, H-C(7)); 7,16 ($d \times d \times d$, $J=7$, $J=5$, $J(5',3')=1,2$, H-C(5')); 7,04 ($d \times d$, $J(3',4')=7,5$, $J(3',5')=1,2$, $J(3',6')=0,4$, H-C(3')); 4,86 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,45 (t, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – $^{13}\text{C-NMR}$.: vgl. *Tabelle 2*. – MS.: 358 (19, M^+), 283 (20), 249 (100), 231 (49), 202 (71), 176 (68), 111 (55), 78 (29), 67 (49).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (358,37) Ber. C 56,98 H 3,94 N 7,82% Gef. C 57,15 H 4,09 N 7,70%

Die vereinigte Mutterlauge wird eingedampft und das zweite Produkt mittels Chromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2) und Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Petroläther gereinigt: 2,7 g (38%) **68**, Smp. 212–213°. – UV. (Äthanol): 288 (16200), 368 (10960). – IR. (KBr): 3470 (OH); 2762, 2700, 2624 (OH); 1725 (COOH); 1635 (C=O); 1582, 1557, 1502 (Aromat); 1216 (COOH). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 13,39 (br. s, HO); 12,94 (s, COOH); 10,14 (br. s, HO); 8,88 (s, H-C(2)); 8,50 ($d \times d \times d$, $J(6',5')=5$, $J(6',4')=1$, $J(6',3')=0,4$, H-C(6')); 7,78 ($d \times d \times d$, $J=7,5$, $J=7$, $J(4',6')=1$, H-C(4')); 7,40–7,25 (H-C(5'), H-C(3')); 6,80 (s, H-C(6)); 4,86 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,41 (t, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – $^{13}\text{C-NMR}$.: vgl. *Tabelle 2*.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (358,37) Ber. C 56,98 H 3,94 N 7,82% Gef. C 56,80 H 3,93 N 7,79%

In gleicher Weise wurde *1-Äthyl-5,8-dihydroxy-4-oxo-6-phenylthio-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure* (**66**) hergestellt.

38. *Herstellung von 1-Äthyl-5,8-dihydroxy-4-oxo-7-phenylsulfonyl-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure* (**69**). Zu einer Lösung von 5,0 g (20 mmol) **14** in 500 ml CH_3OH /Eisessig 4:1 wird eine Lösung von 2,9 g (22 mmol) Benzolsulfonsäure in 200 ml CH_3OH getropft. Nach ca. 30 Min. wird das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit CH_3OH und Äther gewaschen: 5,15 g (65%) **69**, gelbe Kristalle, Smp. 250–252° (Zers.). – IR. (KBr): 3242 (OH); 2756 (OH); 1738 (COOH); 1635 (C=O); 1601, 1582, 1563, 1551, 1480 (C=C, Aromat); 1315, 1133 (SO_2); 1231 (COOH). – MS.: 389 (28, M^+), 371 (12), 345 (32, $M^+ - \text{CO}_2$), 249 (100), 231 (46), 205 (23), 203 (34), 202 (58), 176 (70), 78 (61), 77 (78).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{S}$ (389,38) Ber. C 55,52 H 3,88 N 3,60% Gef. C 55,37 H 4,00 N 3,58%

39. *Herstellung von 1-Äthyl-6-chlor-5,8-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carbonsäure* (**70**). Eine Suspension von 12,3 g (50 mmol) **14** in 200 ml Tetrahydrofuran wird mit 30 ml (169 mmol) ätherischer HCl-Lösung versetzt und 18 Std. bei 20° gerührt. Durch Einengen i.V., Abfiltrieren der ausgefallenen Kristalle und Waschen des Nutschgutes mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ werden total 9,0 g (64%) **70**, Smp. 295–305° (Zers.), erhalten. – IR. (KBr): 3200 (OH); 2756, 2676 (COOH); 1712 (COOH); 1638 (C=O); 1571, 1558, 1500, 1480 (C=C, Aromat); 1298 (Phenol); 1228 (COOH). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 13,60 (s, COOH); 8,88 (s, H-C(2)); 7,30 (s, H-C(7)); 4,80 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,40 (t, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – $^{13}\text{C-NMR}$.: vgl. *Tabelle 2*.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5$ (283,67) Ber. C 50,81 H 3,55 N 4,94% Gef. C 50,97 H 3,59 N 4,96%

¹⁰⁾ Die Analysenprobe enthielt nach 16 Std. Trocknen bei $50^\circ/10^{-2}$ Torr noch 0,65 mol CH_2Cl_2 . Die gefundenen Werte sind entsprechend korrigiert.

40. Herstellung von 1-Äthyl-6-brom-5,8-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonensäure (71) und 1-Äthyl-6,7-dibrom-4,5,8-trioxo-1,4,5,8-tetrahydro-3-chinolincarbonensäure (73). In 100 ml Eisessig werden 2,0 g (8 mmol) **14** mit 1,28 g (8 mmol) Brom versetzt. Nach 3 Std. Rühren wird das Produkt abfiltriert, mit Äther gewaschen und in CHCl_3 suspendiert. Nach ca. 1 Woche können 1,05 g (40%) **71** als grüne Kristalle, Smp. 284–286° (Zers.), isoliert werden. – UV. (Dioxan): 265 S (10480), 360 (11750). – IR. (KBr): 3092 (OH); 2730 (COOH); 1701 (COOH); 1631 (C=O); 1565, 1493 (Aromat, C=C); 1223 (Phenol). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 13,64 (s, COOH); 10,68 (br. s, HO); 8,89 (s, H–C(2)); 7,50 (s, H–C(7)); 4,87 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,42 (t, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – MS.: 329/327 (100 bzw. 93, M^+), 311/309 (52, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 282 (49), 280 (51), 256 (33), 254 (36), 249 (86), 231 (41), 202 (55), 176 (41), 82 (41), 80 (40).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{NO}_5$ (328,12) Ber. C 43,93 H 3,07 N 4,27% Gef. C 43,73 H 3,03 N 4,27%

Aus einem 6mal grösseren Ansatz konnte aus der Mutterlauge noch ein zweites, oranges Produkt isoliert werden (10%). Nach Umkristallisation aus Eisessig Kristalle von **73**, Smp. 220–223° (Zers.). – IR. (KBr): 1730 (COOH); 1691, 1679 (C=O); 1628, 1576 (C=C). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 8,94 (s, H–C(2)); 4,54 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,48 (t, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – MS.: 409/407/405 (18/33/18, $M^+ + 2$), 391/389/387 (13/25/13), 363/361/359 (83/100/40), 336/334/332 (33/65/40).

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Br}_2\text{NO}_5$ (405,10) Ber. C 35,59 H 1,74 N 3,46% Gef. C 35,68 H 1,86 N 3,36%

41. Herstellung von 1-Äthyl-5,6,8-trihydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarbonensäure (72). Bei 5–10° werden 4,6 g (17,5 mmol) **61** in 250 ml Äthanol innert 30 Min. protonenweise mit 4,6 g (122 mmol) NaBH_4 versetzt. Nach $1\frac{1}{2}$ Std. wird die Lösung i.V. eingeeengt, mit Eis/Wasser versetzt und mit 3N HCl sauer gestellt. Das gelbe Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ kristallisiert: 3,8 g (83%) **72**, gelbe Kristalle, Smp. > 300°. – IR. (KBr): 3422 (OH); 2700 (COOH); 1719 (COOH); 1650 (C=O); 1621, 1590, 1561, 1507 (Aromat); 1241, 1216 (COOH); 1241 (Hydrochinon). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 13,83, 12,63, 10,25 und 9,65 (4 s, 3 HO, COOH); 8,69 (s, H–C(2)); 7,02 (s, H–C(7)); 4,79 (qa, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,39 (t, $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). – MS.: 265 (100, M^+), 247 (14, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 221 (26, $M^+ - \text{CO}_2$), 219 (60, $M^+ - \text{CO} - \text{H}_2\text{O}$), 218 (68), 192 (56).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ (265,22) Ber. C 54,34 H 4,18 N 5,28% Gef. C 54,21 H 4,23 N 5,34%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Albrecht, 'Development of Antibacterial Agents of the Nalidixic Acid Type', in E. Jucker, «Fortschritte der Arzneimittelforschung», Bd. 21 (1977), S. 9ff.
- [2] M. D. Aceto, I. Botton, M. Levitt, R. Martin, H. C. Bentley & P. T. Speight, Eur. J. Pharmacol. 10, 344 (1970).
- [3] M. D. Aceto, L. S. Harris, G. Y. Leshner, J. Pearl & T. G. Brown, jr., J. Pharmacol. Exp. Ther. 158, 286 (1967).
- [4] P. A. Shore, J. Pharm. Pharmacol. 28, 855 (1976).
- [5] M. Valli & P. Bouyard, Nouv. Presse Med. 7, 1114 (1978).
- [6] H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue & T. Irikura, J. Med. Chem. 23, 1358 (1980).
- [7] a) H. Meerwein, in «Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)», Bd. VI/3, Herausgeber E. Müller, S. 72; b) *idem*, *ibid.* S. 147.
- [8] A. R. Katritzky, J. Ellison, J. Frank, P. Rákóczy, L. Radics & E. Gács-Baitz, Org. Magn. Reson. 16, 280 (1981).
- [9] G. M. Coppola, A. D. Kahle & M. J. Shapiro, Org. Magn. Reson. 17, 242 (1981).
- [10] R. T. Aplin & W. T. Pike, Chem. Ind. 1966, 2009.
- [11] R. W. A. Oliver & R. M. Rashman, J. Chem. Soc. (B) 1968, 1141.
- [12] A. Baessler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2118 (1884).
- [13] Org. Synth. 50, 24 (1970).
- [14] Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, Fr. Addn. 88, 358 (27.1.67) zu Fr. 1,436,568; Chem. Abstr. 68, P 49733 (1968).