

R. Albrecht und E. Schröder

Chemotherapeutische Nitroheterocyden, 17¹⁾

Kondensationsprodukte von nitrierten heterocyclischen Aldehyden mit Oxo-cyclopentathiophenen und Oxo-tetrahydrochinolinen.

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen, D-1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

(Eingegangen am 29. März 1974).

Es werden die Kondensationsprodukte 7–22 aus 5-Nitro-furfural, 5-Nitro-thiophen-2-aldehyd, 5-Nitro-pyrrol-2-aldehyd oder 1-Methyl-5-nitro-imidazol-2-aldehyd und einem Oxo-cyclopentathiophen oder Oxo-tetrahydrochinolin hergestellt. Die Verbindungen sind in vitro wirksam gegen *Trichomonas vaginalis*.

Condensation Products of Nitrated Heterocyclic Aldehydes with Oxo-cyclopentathiophenes and Oxo-tetrahydroquinolines.

The condensation products 7–22 of 5-nitro-furfural, 5-nitro-thiophene-2-aldehyde, 5-nitro-pyrrole 2-aldehyde and 1-methyl-5-nitro-imidazole-2-aldehyde with oxo-cyclopentathiophenes or oxo-tetrahydroquinolines have been prepared. The compounds show in vitro activity against *Trichomonas vaginalis*.

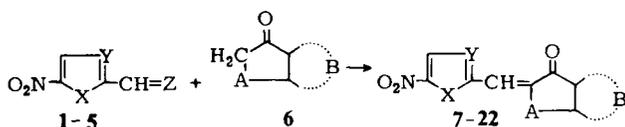
In den Mitteilungen IV²⁾ und IX³⁾ dieser Reihe haben wir die antimikrobielle Wirkung einer großen Zahl von Nitrofurfuryliden-, Nitrothylyliden-, Nitropyrrylmethyliden- und Nitroimidazolmethyliden-Verbindungen von substituierten 1-Indanonon und 1-Tetralonon beschrieben. Unter diesen Verbindungen wurden solche von sehr breitem Wirkungsspektrum (Bakterien, Fungi und Trichomonaden), oder solche von außerordentlich hoher spezifischer Wirksamkeit gegen *Trichomonas vaginalis* in vitro gefunden.

In Weiterführung dieser Arbeiten wurden jetzt einige heterocyclische Analoga hergestellt, bei denen der Benzolkern des Indanonon oder Tetralonon durch einen Thiophen- oder Pyridinring ersetzt ist, um zu sehen, in welcher Weise die antimikrobielle Wirkung dadurch beeinflusst wird. Diese Verbindungen 7–22 wurden hergestellt, indem ein Aldehyd oder Aldehyd-diacetat 1–5 mit einem Keton der allgemeinen Struktur 6 durch Erhitzen in Orthophosphorsäure, Acetanhydrid oder in Essigsäure in Gegenwart von Schwefelsäure kondensiert wurde.

1 16. Mittel.: P. Strehlke und E. Schröder, Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica 9, 41 (1974).

2 R. Albrecht, H.-J. Keßler und E. Schröder, Arzneimittel-Forsch. 21, 127 (1971).

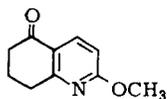
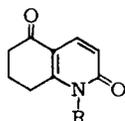
3 C. Rufer, H.-J. Keßler und A. Damerius, Chim. Thérap. 7, 122 (1972).



1	X = O	Y = CH	Z = O
2	O	CH	(OCOCH ₃) ₂
3	S	CH	O
4	NH	CH	O
5	NCH ₃	N	O

Als Aldehydkomponenten wurden 5-Nitrofurfural **1**, 5-Nitro-furfuraldiacetat **2**, 5-Nitrothiophen-2-aldehyd **3**, 5-Nitro-pyrrol-2-aldehyd **4** oder 1-Methyl-5-nitro-imidazol-2-aldehyd **5** eingesetzt. Die Ketone **6** umfassen Verbindungen, in denen A eine CH₂- (CH₂)₂- oder SCH₂-Gruppierung darstellt, der durch B gebildete Ring ist ein substituierter oder unsubstituierter Thiophenring oder ein substituierter Pyridinring. Im einzelnen geht die Struktur der eingesetzten Ketone **6** sowie die der Endprodukte **7–22** aus der Tab. 1 hervor.

Bis auf 2-Methoxy-5-oxo-5.6.7.8-tetrahydro-chinolin **23**, 1-Methyl-2,5-dioxo-1.2.5.6.7.8-hexahydrochinolin **24** und die entsprechende 1-Äthyl-Verbindung **25**, sind die Ausgangsketone **6** bekannt und wurden nach Literaturvorschriften hergestellt. **24** und **25** wurden aus 2,5-Dioxo-1.2.5.6.7.8-hexahydrochinolin⁴⁾ und Methyljodid bzw. Äthyljodid in DMF in Gegenwart von Kaliumcarbonat erhalten, **23** aus dem gleichen Ausgangsmaterial durch Überführen in das Silbersalz und dessen Umsetzung mit Methyljodid.

**23****24** R = CH₃**25** R = C₂H₅

Alle Verbindungen wurden auf antimikrobielle Wirkung untersucht. Die herangezogenen Keime und die Werte der minimalen Hemmkonzentration (MIC) sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Wie aus Tab. 2 ersichtlich, treten antibakterielle und antifungale Aktivitäten nur bei einigen Verbindungen auf, die wirksamste Verbindung in bezug auf ihr breites Spektrum ist hier die Verbindung **9**, die im Prinzip gegen Staphylokokken, alle untersuchten gramnegativen Bakterien und Fungi anspricht. Alle übrigen Verbindungen wirken jedoch nur gegen einige Keimspezies oder zeigen überhaupt keine antibakterielle bzw. antifungale Aktivität. Dagegen wirken fast sämtliche Verbindungen

4 G.R. Pettit, W.C. Fleming und K.D. Paull, J. org. Chemistry **33**, 1089 (1968).

Tabelle 1: 7–22 Verbindungen $O_2N-\overset{Y}{\text{C}}-\overset{X}{\text{C}}-\overset{Z}{\text{C}}=\text{CH}-\text{R}$

Verb. Nr.	X	Y	R	Herst.-Vorschr.	Schmp. [°]	Lösungsmittel [%]	Ausbeute	Summenformel (Molgewicht)	C	H	Cl	N	S	Analyse
7	O	CH		A	217 Dioxan	63		$C_{12}H_7NO_4S$ (261,3)	55,17	2,70		5,36	12,27	5,36 12,27
8	NCH ₃	N		C	285–287 (Zers.) Essigsäure/ Methanol	26		$C_{12}H_9N_3O_3S^h$ (275,3)	52,36	3,30		15,26	11,65	15,26 11,65
9	O	CH		B	207–215 (Zers.) Dioxan	42		$C_{12}H_7NO_4S$ (261,3)	55,17	2,70		5,36	12,27	5,36 12,27
10	O	CH		B	229–231 (Zers.) Essigester	25		$C_{14}H_{11}NO_4S$ (289,3)	58,12	3,83		4,84	11,08	4,84 11,08
11	S	CH		A ^{a)}	252 (Zers.) Essigester	30		$C_{14}H_{11}NO_3S_2$ (305,4)	55,07	3,63		4,59	21,00	4,59 21,00
12	NCH ₃	N		B ^{b)}	237–239 Essigester	24		$C_{14}H_{13}N_3O_3S$ (303,3)	55,43	4,32	13,85	10,57		13,85 10,57
13	O	CH		A	229–230 (Zers.) DMF	53		$C_{12}H_5Cl_2NO_4S$ (330,1)	43,66	1,53	21,48	4,24	9,71	43,66 1,53 21,48 4,24 9,71
14	O	CH		B	157–158 Essigester	18		$C_{13}H_9NO_4S$ (275,3)	56,72	3,30		5,09	11,65	56,72 3,30 5,09 11,65

15	O	CH		C	215 (Zers.) Dioxan	53	C ₁₂ H ₇ NO ₄ S ₂ (293,3)	49,14 2,41 49,09 2,75	4,78 4,82	21,86 21,59
16	NH	CH		A	> 300 DMF/Äthanol	48	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₃ S ₂ (292,3)	49,30 2,76 49,41 2,53	9,58 9,59	21,93 21,67
17	O	CH		A	> 300 Essigsäure	36	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₅ (286,2)	58,74 3,52 58,43 3,75	9,79 9,46	
18	NCH ₃	N		A	250 DMF	20	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₄ (300,3)	56,00 4,03 56,21 4,52	18,66 18,15	
19	O	CH		A	262 Essigsäure	36	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₅ (300,3)	60,00 4,03 59,78 3,81	9,33 8,96	
20	O	CH		A ^{a)}	212 (Zers.) Äthanol	24	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₅ (314,3)	61,14 4,49 61,36 4,70	8,91 8,96	
21	O	CH		A	210 Äthanol	30	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₅ (300,3)	60,00 4,03 59,89 4,24	9,33 9,48	
22	O	CH		C	187 Äthanol	48	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₅ (314,3)	61,14 4,49 61,00 4,78	8,91 9,11	

a) Reaktionstemperatur nur 60° b) Reaktionstemperatur nur 100° unter Zusatz von 17 mMol wasserfreiem Natriumacetat.

Tab. 2^{a)}: Minimale Hemmkonzentrationen von 7 – 22

Verb. Nr.	Staph. aur.	E.coli	Prot. mir.	Prot. vulg.	MIC [$\mu\text{g/ml}$]					Unlös. ^{b)} ab $\mu\text{g/ml}$
					Klebs. pneum.	Pseud. aerug.	Cand. alb.	Trichoph. ment.	Trichom. vag.	
7	0,4	0,05	-	0,8	0,8	-	1,6	>6,2	0,2	6,2
8	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,8
9	0,4	0,2	>3,1	0,8	0,8	1,6	>3,1	>3,1	0,4	3,1
10	0,05	>0,8	-	-	-	-	-	-	0,1	0,8
11	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	3,1
12	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,8
13	1,6	-	-	-	-	-	-	-	12,5	12,5
14	1,6	0,4	-	>3,1	-	-	>3,1	>3,1	0,4	3,1
15	>1,6	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6
16	-	-	-	-	-	-	-	-	>0,8	0,8
17	0,4	0,8	-	1,6	3,1	>12,5	-	-	0,8	12,5
18	-	-	-	>6,3	-	-	-	-	0,1	6,3
19	0,2	0,4	-	3,1	3,1	-	-	>12,5	0,05	12,5
20	0,8	0,8	-	12,5	12,5	-	-	-	0,05	25
21	>1,6	>1,6	-	>1,6	-	-	-	-	0,8	1,6
22	3,1	1,6	-	-	-	-	-	-	3,1	3,1

a) "–" bedeutet, daß sich die Verbindung im Blättchentest als vollständig inaktiv erwies, so daß ein Reihenverdünnungstest nicht ausgeführt wurde. Ein Zahlenwert der MIC mit ">" bedeutet, daß wegen Unlöslichkeit der Substanz im Nährmedium oberhalb der angegebenen Konzentration nicht gemessen werden konnte, d. h. ein exakter MIC-Wert nicht anzugeben ist, die Verbindung sich aber im Blättchentest als prinzipiell aktiv erwiesen hatte.

b) In dieser Spalte ist die Löslichkeitsgrenze der Verbindung im Nährmedium angegeben, bis zu dieser Konzentration sind jeweils die MIC-Bestimmungen vorgenommen worden.

gegen *Trichomonas vaginalis*, wobei die besten Werte der minimalen Hemmkonzentration von 0,02 $\mu\text{g/ml}$ für die Verbindungen 8 und 12 weit unter dem von Metronidazol liegen, das unter unseren Testbedingungen einen MIC-Wert von 1,6 $\mu\text{g/ml}$ liefert.

Herrn Dr. H.-J. Keßler danken wir für die Bestimmung der MIC-Werte, Herrn Dr. G.-A. Hoyer für die Messung und Interpretation der IR- und NMR-Spektren. Die Elementaranalysen wurden in unserer Abteilung Analytik und Qualitätskontrolle (Leitung Dipl.-Ing. J. Huber) angefertigt.

Beschreibung der Versuche

Geräte: Schmelzpunktsapparat nach Tottoli (Fa. W. Büchi, Schweiz). IR-Spektrometer Perkin-Elmer Modell 257, NMR-Spektrometer Varian HA 100 (TMS als interner Standard).

Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen erfolgte wie in Lit.²⁾ beschrieben.

Die bekannten Ketone 6 wurden nach Literaturvorschriften hergestellt: 6-Oxo-cyclopentano-[b]thiophen, 4-Oxo-cyclopentano[c]thiophen und 1,3-Dichlor-4-oxo-cyclopentano[c]thiophen Lit.⁵⁾, 1,3-Dimethyl-4-oxo-cyclopentano[c]thiophen⁶⁾, 4-Oxo-4.5.6.7-tetrahydrobenzo[b]thiophen

5 D.W.H. MacDowell, T.B. Patrick, B.K. Frame und D.L. Ellison, J. org. Chemistry 32, 1226 (1967).

6 T.S. Cantrell und B.L. Harrison, Tetrahedron Letters (London) 1967, 4477.

7 L.F. Fieser und R.G. Kennelly, J. Amer. chem. Soc. 57, 1611 (1935).

7-Oxo-5-thia-4.5.6.7-tetrahydrobenzo[b]thiophen⁸⁾, 2,5-Dioxo-1.2.5.6.7.8-hexahydrochinolin⁴⁾, 2-Äthoxy-5-oxo-5.6.7.8-tetrahydrochinolin⁹⁾.

1-Methyl-2,5-dioxo-1.2.5.6.7.8-hexahydrochinolin 24

4,08 g (25 mMol) 2,5-Dioxo-1.2.5.6.7.8-hexahydrochinolin⁴⁾ und 3,5 g (25 mMol) Kaliumcarbonat wurden in 100 ml DMF suspendiert, im Eisbad gekühlt und 1,65 ml (26,5 mMol) Methyljodid zugetropft. Es wurde 2 Std. bei Raumtemp. gerührt, dann 2 Std. auf 100° erhitzt. Es wurde eingedampft, der Rückstand mit siedendem Chloroform ausgezogen, die Lösung eingedampft und 24 aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 2,6 g (58 % d. Th.). Schmp. 203°.

C₁₀H₁₁NO₂ (177,2) Ber.: C 67,78, H 6,26, N 7,90. Gef.: C 67,62, H 6,04, N 7,87. IR (KBr): 1675 (Ar-C=O), 1655 (2-C=O), 1540 cm⁻¹ (C=C), NMR (CD₃COCD₃): δ 2,13 (quin, J = 6 Hz, 2 H, CH₂-CH₂-CH₂), 2,45 (t, J = 6 Hz, 2 H, COCH₂), 3,06 (t, J = 6 Hz, 2 H, ArCH₂), 3,54 (s, 3 H, N-CH₃), 6,30 (d, J = 10 Hz, 1 H, 3-H), 7,83 ppm (d, J = 10 Hz, 1 H, 4-H).

1-Äthyl-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin 25

Wie vorst. Ansatz aus 4,08 g (25 mMol) 2,5-Dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin und 2,12 ml (26,5 mMol) Äthyljodid. Umkristallisiert aus Tetrahydrofuran/Isopropyläther. Ausbeute 1,4g (29 % d. Th.). Schmp. 147°.

C₁₁H₁₃NO₂ (191,2) Ber.: C 69,09, H 6,85, N 7,32. Gef.: C 68,82, H 7,12, N 7,33

2-Methoxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 23

16,3 g (100 mMol) 2,5-Dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin⁴⁾ wurden in 100 ml 1 N NaOH gelöst, eine Lösung von 17,0 g (100 mMol) AgNO₃ in 100 ml Wasser zugetropft und nach Verdünnen mit 200 ml Wasser über Nacht gerührt. Das erhaltene Festprodukt wurde abzentrifugiert, zweimal mit Wasser gewaschen und in 100 ml Methanol und 100 ml Methyljodid aufgenommen. Die Suspension wurde 10 Std. unter Rückfluß gekocht, das AgJ abfiltriert, mit äthanol. HCl nachgewaschen, und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in 300 ml Wasser heiß gelöst und mit NaOH alkalisiert. Beim Abkühlen kristallisierten 7,85 g (44 % d. Th.) 23 mit Schmp. 100° aus.

C₁₀H₁₁NO₂ (177,2) Ber.: C 67,78, H 6,26, N 7,90. Gef.: C 67,76 H 6,50, N 8,03. IR (KBr): 1675 (Ar-C=O), 1590/1570/1490 cm⁻¹ (Ar-C-C des Pyridin-Systems). NMR (CDCl₃): δ 2,13 (quin, J = 6 Hz, 2 H, CH₂-CH₂-CH₂), 2,61 (t, J = 6 Hz, 2 H, COCH₂), 3,00 (t, J = 6 Hz, 2 H, ArCH₂), 3,98 (s, 3 H, OCH₃), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, 3-H), 8,14 ppm (d, J = 8,5 Hz, 1 H, 4-H).

Vorschrift A

10 mMol 5-Nitrofurfural-diacetat, 5-Nitrothiophen-2-aldehyd oder 5-Nitropyrrrol-2-aldehyd und 10 mMol des Ketons werden in 10 ml 85 proz. Orthophosphorsäure unter Rühren 5 Std. auf 80° erhitzt, dann in Eiswasser gegossen, das Festprodukt abfiltriert, getrocknet und umkristallisiert.

Vorschrift B

10 mMol 5-Nitrofurfural oder 1-Methyl-5-nitro-imidazol-2-aldehyd und 10 mMol des Ketons werden in 20 ml Acetanhydrid 5 Std. unter Rückfluß gekocht, anschließend wird eingeeengt und im Eis-Salz-Bad gekühlt. Das auskristallisierte Produkt wird noch einmal umkristallisiert.

8 P. Cagniant und D. Cagniant, Bull. Soc. chim. France 1967, 2597.

9 M.A.T. Sluyter, K.K. Pandit, W.N. Speckamp und H.O. Huisman, Tetrahedron Letters (London) 1966, 87.

Vorschrift C

10 mMol 1-Methyl-5-nitro-imidazol-2-aldehyd und 10 mMol des Ketons werden in 10 ml Essigsäure in Gegenwart von 0,22 ml 95 proz. H_2SO_4 6 Std. auf 100° erhitzt. Während des Abkühlens wird mit 20 ml Methanol versetzt, schließlich auf -70° gekühlt. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert und umkristallisiert.

Anschrift: Dr. R. Albrecht und Dr. E. Schröder, Schering AG, 1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172
[Ph 423]

J. Schnekenburger und D. Heber

Reaktivatoren der Acetylcholinesterase, 8. Mitt.**Abbaureaktionen an Carbonsäureestern der N-Methoxy-pyridinium-carbaldehydoxime**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
(Eingegangen am 30. April 1974).

Carbonsäureester **2** der N-Methoxypyridinium-carbaldehydoxime werden in alkalischem Milieu ($pH \geq 11$) unter Eliminierung der Acylgruppe und Ringöffnung zu cyansubstituierten 1-Methoxy-iminopenta-2,4-dienol-Anionen abgebaut, die als Acylderivate isoliert werden können. Bei pH-Werten von 9 bis 10 ergibt **2a** die selben Abbauprodukte wie das entsprechende Carbonitril **3a**, während bei **2c** die Hydrolyse der Estergruppierung stärker hervortritt.

The Degradation of N-Methoxypyridinium-carbaldehyde Oxime

Under alkaline conditions ($pH \geq 11$), carboxylic acid esters of N-methoxy-pyridinium-carbaldehyde oximes are degraded with elimination and ring cleavage, yielding cyano substituted 1-methoxy-imino-penta-2,4-dienol anions, which are isolated as acyl derivatives. At pH 9–10, the same degradation products are formed from **2a** as from the corresponding carbonitrile **3a**, while under these conditions **2c** is mainly or partially hydrolyzed.

N-Alkoxypyridinium-carbaldehydoxime **1** werden in alkalischer Lösung bei Raumtemp. langsam abgebaut, wobei vornehmlich Weg a) (s. Reaktionsschema 1) beschritten wird¹⁾. Daneben findet man in geringerem Ausmaß Reaktionsprodukte eines Abbaus nach b) sowie Pyridin²⁾. Parallel zu diesen Reaktionen nimmt die UV-Absorption der Anionen von **1** bei 340–350 nm langsam bis auf Null ab.

1 J. Schnekenburger, Arch. Pharmaz. 303, 116 (1970).

2 D. Heber, Diss. Kiel 1971.