

MITTEILUNGEN

Synthese der Cinchoninsäure, der Chininsäure sowie ihrer Aldehyde

von Otto-Erich Schultz *) und Uwe Amschler¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität, D-22 Kiel

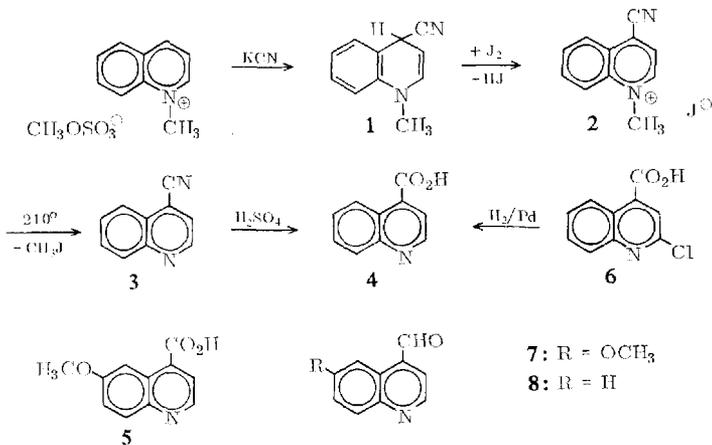
Eingegangen am 27. Mai 1970

Es wird von verbesserten Methoden der Darstellung von Cinchoninsäure (4), Chininsäure (5), Cinchoninaldehyd (8) und Chininaldehyd (7) berichtet.

Synthesis of Cinchoninic Acid, Quininic Acid and of the Corresponding Aldehydes

Improved syntheses of cinchoninic acid (4), quininic acid (5), cinchonine aldehyde (8) and quinine aldehyde (7) are given.

Für die Synthese der Cinchoninsäure (4) gingen Kaufmann und Mitarbeiter²⁾ vom *N*-Methyl-chinolinium-Ion aus, an das in 4-Stellung ein Cyan-Ion angelagert wird. Ainley und King³⁾ verbesserten diese Synthese.



*) Herrn Prof. Eugen Müller gewidmet.

1) Teil der Dissertation U. Amschler, Univ. Kiel 1970.

2) A. Kaufmann und Mitarbeiter, Ber. dtsch. chem. Ges. **51**, 118 (1918); **42**, 3782 (1909); **44**, 2058 (1911).

3) A. Ainley und H. King, Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B **125**, 60 (1938).

Beim Nacharbeiten ihrer Vorschriften wurden nur geringe Ausbeuten erhalten. Wir erzielten sehr viel bessere Ergebnisse durch folgende Änderungen: 1) Beim Umsetzen von *N*-Methyl-chinolinium-methylsulfat oder -jodid mit Kaliumcyanid in wäßriger Lösung wird auf die Übersichtung mit Äther verzichtet und in Stickstoffatmosphäre gearbeitet.

2) Die Oxydation des Dihydrochinolin-Derivates **1** zum *N*-Methyl-4-cyan-chinoliniumjodid (**2**) wird nicht in siedendem Äthanol, sondern nach dem Lösen in der 2.5fachen Menge Pyridin in alkoholischer Jod-Lösung bei 25° durchgeführt.

3) Das Abspalten des Methyljodids zur Gewinnung des 4-Cyan-chinolins (**3**) durch Erhitzen der Verbindung **2** auf 200–210° gelang glatt, wenn in flüssigem Paraffin oder Benzoesäureäthylester gearbeitet und das Nitril anschließend durch Wasserdampfdestillation gereinigt wurde. Die Ausbeute hängt von der Menge an eingesetztem **2** ab: bei 5 g 95%, bei 100 g 63% d. Th.

Die Reinigung von **3** durch Sublimation im CO₂-Strom²⁾ oder Lösen in Säure und Ausfällen durch Alkali³⁾ bewährte sich nicht.

Das 4-Cyan-chinolin (**3**) läßt sich durch Kochen mit 70proz. Schwefelsäure in die Cinchoninsäure (**4**) überführen; die Ausbeuten hängen sehr von der Reinheit des Nitrils ab.

Die Synthese der Chininsäure (**5**) wurde in gleicher Weise durchgeführt; auch das Chininsäurenitril ist mit Wasserdampf flüchtig.

Ein anderer Weg, Cinchoninsäure (**4**) zu synthetisieren, geht vom Isatin aus. *Camps*⁴⁾ stellte 2-Hydroxy-cinchoninsäure aus *N*-Acetyl-isatin her; bei der Umsetzung der Hydroxy-Verbindung mit Phosphoroxidtrichlorid entsteht 2-Chlor-cinchoninsäurechlorid^{3,5)}, das durch Kochen mit Natriumcarbonat-Lösung oder verdünnten Laugen in die 2-Chlor-cinchoninsäure (**6**) übergeführt werden kann. Es gelang nicht, das Chlor durch Behandlung mit Zinn(II)-chlorid abzuspalten⁶⁾, jedoch durch Hydrierung mit Pd/Kohle in verdünnter Natronlauge.

In der Literatur findet man unterschiedliche Schmelzpunktangaben für die 2-Chlor-cinchoninsäure^{3,5)}. Es wurde gefunden, daß die Substanz bei 196–198° sintert und sich dabei zersetzt; der verbleibende Rückstand schmilzt bei 232–233°.

Zur Darstellung des Cinchoninaldehyds (**8**) und des Chininaldehyds (**7**) wurden Lepidin⁸⁾ und 6-Methoxy-lepidin⁷⁾ hergestellt. Bei der Oxydation der Methylverbindungen mit SeO₂⁹⁻¹¹⁾ werden die besten Ausbeuten erhalten, wenn man die

4) *R. Camps*, Arch. Pharmaz. **237**, 659 (1899).

5) *J. Büchi*, Pharmac. Acta Helvetiae **41**, 164 (1966).

6) *E. Thielepape* und *A. Fulde*, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 1432 (1939).

7) *K. N. Campbell* und *S. Tipson*, J. org. Chemistry **11**, 803 (1946).

8) *F. W. Neumann*, Org. Syntheses, Coll. Vol. **III**, 519 (1955).

9) *M. Levitz* und *M. T. Bogert*, J. org. Chemistry **10**, 341 (1945).

10) *Ch. E. Kwartler* und *H. G. Lindwall*, J. Amer. chem. Soc. **59**, 524 (1937).

11) *S. F. Macdonald*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1219 (1947).

Umsetzung in siedendem Xylol durchführt und das Verhältnis von Methylverbindung:SeO₂ = 1 : 1.45 beträgt. Für die Reaktion wurde frisch hergestelltes^{12, 13} SeO₂ verwendet. Die Aldehyde lassen sich durch Vakuumdestillation (Cinchonaldehyd) oder Umkristallisation aus Wasser (Chininaldehyd) reinigen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät Perkin-Elmer, Modell 237, die NMR-Spektren mit einem Gerät Varian A 60 A aufgenommen.

N-Methyl-4-cyan-1,4-dihydro-chinolin (1). — Nach Lösen von 100 g (0.392 Mol) *N*-Methylchinolinium-methylsulfat in 100 ccm Wasser gibt man unter Stickstoff und Rühren 28 g (0.43 Mol) Kaliumcyanid in 60 ccm Wasser auf einmal zu. Man rührt noch 2 Stdn., saugt den Kristallbrei ab, wäscht mit 100 ccm Wasser und dann mit 30 ccm Äther. Nach Trocknen i. Vak. über Blaugel erhält man 64 g (96%) Kristalle vom Schmp. 78° (aus Äther). — IR-Spektrum (KBr): 2230 cm⁻¹ (CN). — NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 3.15 (s; 3 H, CH₃), 4.62 (q; 1 H), 5.00 (d; 1 H), 6.08–6.18 (m; 1 H), 6.68–7.47 ppm (m; 4 H, arom. Protonen).

N-Methyl-4-cyan-chinoliniumjodid (2). — 34 g (0.2 Mol) 1 werden in 85 g Pyridin bei Raumtemperatur gelöst und mit einer auf 25° abgekühlten Lösung von 50.5 g (0.2 Mol) Jod in 495 ccm 96proz. Äthanol unter Schütteln vereinigt. Nach 2stdg. Stehenlassen wird mit Eis/Wasser gekühlt, die roten Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen, bis der Äther farblos bleibt. Man kristallisiert aus Wasser unterhalb 55° um. Ausbeute 50 g (85%); Schmp. 226° (Lit.³) 226°).

4-Cyan-chinolin (3). — 30 g (0.103 Mol) 2 (gepulvert) übergießt man mit 60 g trockenem Benzoessäureäthylester oder Paraffin, erhitzt erst langsam und steigert dann die Temperatur möglichst schnell auf 210°. Nach Abklingen der Reaktion destilliert kein Methyljodid mehr über und die Temperatur steigt auf 220° an. Man läßt auf 80° abkühlen, setzt die 10fache Menge heißes Wasser zu und reinigt das Nitril durch Wasserdampfdestillation. Zuerst geht der Benzoessäureester über, dann folgen 13.4 g (86%) 3 vom Schmp. 104° (aus Wasser). — IR-Spektrum (KBr): 2225 cm⁻¹ (CN). — NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 7.70–8.10 (m; 5 H, arom. Protonen), 9.10 ppm (d; 1 H, arom. Proton).

Chinolincarbonsäure-(4) [Cinchoninsäure, 4]. — a) Aus dem Nitril 3: 30 g (0.195 Mol) 3 werden mit 60 ccm 70proz. Schwefelsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen gießt man in 600 ccm Eis/Wasser, stellt mit Ammoniak pH 2–3 ein, wäscht die abgeschiedenen Kristalle mit Wasser und trocknet bei 105°. Ausbeute 31.5 g (93.6%); Schmp. 257° (aus Wasser).

b) Aus 2-Chlor-chinolincarbonsäure-(4) [6, s. S. 195]: 20.7 g (0.1 Mol) 6 in 100 ccm 2*n* Natronlauge werden mit 500 ccm Wasser verdünnt und nach Zugabe von 3 g Pd/Kohle bis zur Sättigung hydriert. Nach 4.5 Stdn. waren 97% der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen. Der Katalysator wurde abgetrennt und die Lösung angesäuert. Der Katalysator konnte für die gleiche Reaktion mehrere Male verwendet werden.

¹²⁾ H. Kaplan, J. Amer. chem. Soc. 63, 2654 (1941).

¹³⁾ F. Linsker und R. L. Evans, J. Amer. chem. Soc. 68, 947 (1946).

6-Methoxy-chinolincarbonsäure-(4) [Chininsäure, 5]. — Sie wurde analog 4 nach a) erhalten. Ausbeute 40% d. Th. (bez. auf 6-Methoxy-*N*-methyl-choliniummethylsulfat); Schmp. 275° (aus Wasser).

2-Chlor-chinolincarbonsäure-(4) [2-Chlor-cinchoninsäure, 6]. — 18.9 g (0.1 Mol) *2-Hydroxy-chinolincarbonsäure-(4)*³⁾ (*2-Hydroxy-cinchoninsäure*) werden mit 46.5 g $POCl_3$ 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten gießt man auf 1 l Eis/Wasser, wäscht die abgeschiedene Säure mit 100 ccm Wasser, löst das Rohprodukt in 10proz. Na_2CO_3 -Lösung, kocht 10 Min. unter Zusatz von Kohle und filtriert. Beim Ansäuern des Filtrats scheiden sich 18.6 g (89.9%) 6 vom Schmp. 232—233° (aus Äthanol oder 3*n* HCl) ab.

6-Methoxy-chinolincarbaldehyd-(4) [Chininaldehyd, 7]. — 34.6 g (0.2 Mol) frisch dest. *6-Methoxy-4-methyl-chinolin*⁷⁾ (*6-Methoxy-lepidin*) oder 38.2 g von dessen Hydrat werden in 225 ccm Xylol zum Sieden erhitzt. In kleinen Portionen setzt man 32.2 g (0.29 Mol) frisch hergestelltes^{12,13)} *Selendioxyd* zu und erhitzt noch 1 Stde. Das entstehende Wasser wird azeotrop abdestilliert (Wasserabscheider). Die heiße Lösung wird filtriert und mit Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt, um die entstandene Chininsäure (5—8%) abzutrennen. Das Xylol wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mehrere Male mit siedendem Wasser extrahiert. Man erhält 20.25 g (54.6%) 7 vom Schmp. 96° (aus Wasser) bzw. 98.5° (aus Benzol) [Lit.⁹⁾ 96 bis 98°]. — *IR-Spektrum* (KBr): 1693 cm^{-1} (C=O). — *NMR-Spektrum* ($CDCl_3$): $\delta = 3.90$ (s; 3H, OCH_3), 6.05 (s; 1H, CHO), 7.20—8.00 (m; 4H, aromat. Protonen), 8.66 ppm (d; 1H, aromat. Proton).

Chinolincarbaldehyd-(4) [Cinchoninaldehyd, 8]. — Man erhält ihn analog 7 aus 4-Methylchinolin⁸⁾; jedoch wird 8 nicht aus Wasser umkristallisiert, sondern durch Vakuumdestillation gereinigt. Ausbeute 56.6% d. Th.; Schmp. 52°.

[147/70]