

E. Lebenstedt* und W. Schunack

Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga¹⁾, 12 Mitt.

Imidazo[4,5-g]chinoline

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.
(Eingegangen am 6. Februar 1975)

Es werden zwei Wege zur Darstellung des Heterotrizyklus Imidazo[4,5-g]chinolin (**8b**) sowie zwei seiner partiell reduzierten Derivate 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[4,5-g]chinolin (**8c**) und 4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydro-imidazo[4,5-g]chinolin (**8d**) beschrieben.

Imidazo[4,5-g]quinolines

Two ways for the preparation of the heterotriptyclic imidazo[4,5-g]quinoline (**8b**) and two of its partially reduced derivatives, 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[4,5-g]quinoline (**8c**) and 4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-imidazo[4,5-g]quinoline (**8d**), are described.

Neben den Imidazo[4,5-h]isochinolin²⁾ und Imidazo[4,5-f]chinolin³⁾ stellen auch Imidazo[4,5-g]chinolin (**8b**) sowie dessen partiell reduzierte Derivate 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[4,5-g]chinolin (**8c**) und 4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydro-imidazo[4,5-g]chinolin (**8d**) Histaminanaloga mit fixierter Aminoäthyl-Seitenkette dar, die möglicherweise Aufschluß über die Wirkkonformation des Histamins geben können.

Die bislang nicht beschriebene unsubstituierte Schlüsselsubstanz **8b** konnte über zwei Wege erhalten werden.

Weg 1: 7-Chlor-6-nitro-chinolin (**2**), das neben 5-Chlor-6-nitro-chinolin (**3**) bei der *Skraup*-Synthese aus 3-Chlor-4-nitro-acetanilid (**1**) entsteht^{4,5)}, reagiert mit flüssigem Ammoniak erst unter drastischen Bedingungen (180°/24 h) quantitativ zu 7-Amino-6-nitro-chinolin (**4**), während die Umsetzung des isomeren **3** zu 5-Amino-6-nitro-chinolin bereits bei 120°/12 h abläuft. Reduktion von **4** mit Raney-Nickel und Cyclisierung mit Ameisensäure ergibt **8b**.

Weg 2: Bei der Reduktion von 2,4-Dinitroanilin (**5**) mit Palladium 10 % auf Aktivkohle in Ameisensäure entsteht in stark exothermer Reaktion 5-Formylamino-benzimidazol (**6**), das durch kurzes Erhitzen des Katalysatorfiltrats quantitativ erhalten wird. Die Chlorierung von **6** in Eisessig liefert 4-Chlor-5-formylamino-benz-

* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation E. Lebenstedt, Mainz.

1 11. Mitt.: W. Schunack, Agents and Actions (im Druck).

2 E. Lebenstedt und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 308, 413 (1975).

3 E. Lebenstedt und W. Schunack, Arch. Pharmaz. 307, 894 (1974).

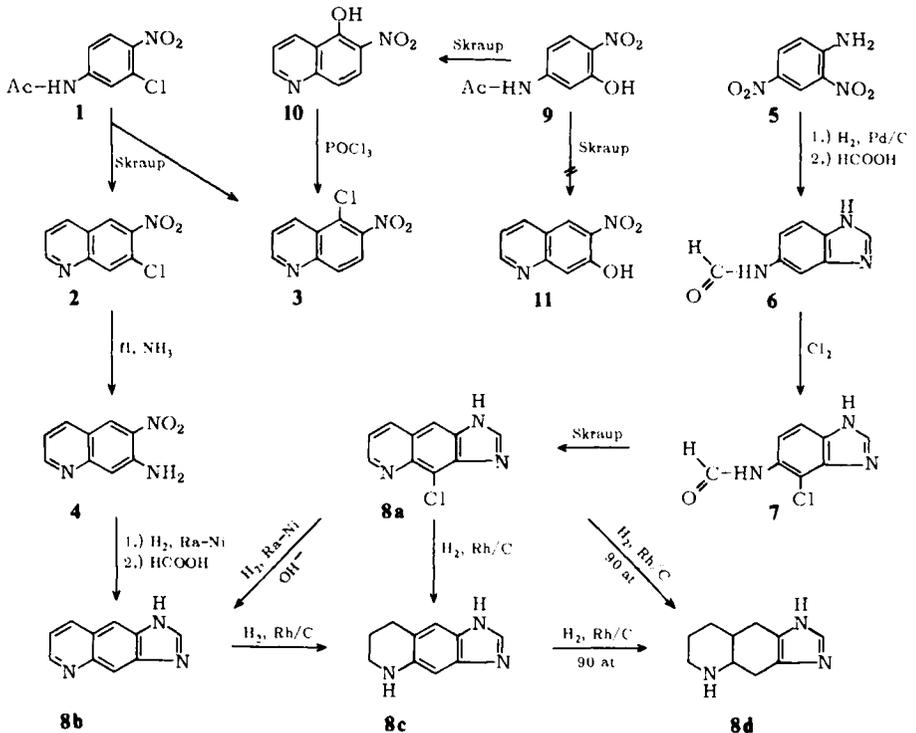
4 E. Fourneau, M. u. Mme. Tréfouel und A. Wancolle, Bull. Soc. chim. France [4] 47, 738 (1930).

5 R.E. Lutz, P.S. Bailey, T.A. Martin und J.M. Salsbury, J. Amer. chem. Soc. 68, 1324 (1946).

imidazol (**7**), das durch *Skraup*-Synthese zu 4-Chlor-imidazo[4,5-g]chinolin (**8a**) cyclisiert. Hydrogenolyse des Chlors mit Raney-Nickel in alkalischer Lösung ergibt **8b**.

Die Hydrierung von **8a** bzw. **8b** mit Rhodium 5 % auf Aktivkohle liefert unter Normalbedingungen **8c** und bei 90 at **8d**. Ausgehend von der bereits von *Skraup*⁶⁾ gemachten und später⁷⁾ bestätigten Feststellung, daß 3-Aminophenol beim Chinolin-Ringschluß 7-Hydroxy-chinolin ergibt, wurde bei der Cyclisierung von 5-Acetamino-2-nitro-phenol (**9**) überraschenderweise nicht das zumindest überwiegend erwartete 7-Hydroxy-6-nitro-chinolin (**11**), sondern ausschließlich 5-Hydroxy-6-nitro-chinolin (**10**) erhalten. Ferner ist bemerkenswert, daß die 5-OH-Gruppe in **10** mit flüssigem Ammoniak bei 120°/12 h nicht wie die 7-OH-Gruppe des 7-Hydroxy-8-nitro-iso-chinolins²⁾ durch die Aminogruppe substituiert werden konnte. Umsetzung von **10** mit POCl₃ ergab **3**, das mit dem aus **1** erhaltenen identisch war.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung der Imidazo[4,5-g]chinoline wird an anderer Stelle berichtet.



6 Zd. H. Skraup, Mh. Chem. 3, 531 (1882).

7 L. Bradford, T.J. Elliott und F.M. Rowe, J. chem. Soc. (London) 1947, 437.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli*. Elementaranalysen: Mikroanalytische Laboratorien der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und der Firma C.H. Boehringer Sohn Ingelheim.

7-Chlor-6-nitro-chinolin (2)

Abweichend von⁵⁾ wurden 85,8 g (0,4 mol) 1⁵⁾, 122 g 3 As₂O₅ · 5H₂O, 120 g wasserfreies Glycerin und 110 g konz. H₂SO₄ 12 h im Sieden gehalten. Ausbeute ca. 50 % d. Th. an 2 und 3. Die Isomerentrennung erfolgte nach⁵⁾.

7-Amino-6-nitro-chinolin (4)

10,4 g (0,05 mol) 2 wurden in 50 ml Äthanol und 300 ml flüssigem Ammoniak im Rührautoklaven 24 h bei 180°/145 at erhitzt. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und aus Äthanol kristallisiert. Lange, dunkelrote Nadeln vom Schmp. 200–203°. Ausb.: 85 % d. Th. C₉H₇N₃O₂ (189,2) Ber.: C 57,14 H 3,73 N 22,21; Gef.: C 56,98 H 3,70 N 22,05.

5-Formylamino-benzimidazol (6)

36,6 g (0,2 mol) 5 wurden in 200 ml Ameisensäure mit 2 g Palladium 10 % auf Aktivkohle bei Raumtemp. hydriert und das Filtrat anschließend noch 0,5 h erhitzt. Nach Entfernung der überschüssigen Ameisensäure i. Vak. wurde der Rückstand aus Methanol/Petroläther kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 148–151°. Ausb.: 95 % d. Th., Schmp. von 6 · Pikrinsäure 252–253° (Wasser).

C₈H₇N₃O · C₆H₃N₃O₇ (390,3) Ber.: C 43,09 H 2,58 N 21,53; Gef.: C 42,98 H 2,60 N 21,42.

4-Chlor-5-formylamino-benzimidazol (7)

29 g (0,18 mol) 6 wurden in 300 ml Eisessig bei 15° chloriert, wobei 7 · HCl kristallin ausfiel. Schmp. von 7 · HCl 269–271° (Methanol/Äther). Ausb.: 96 % d. Th., Schmp. von 7 · Pikrinsäure 224–226° (Wasser).

C₈H₆ClN₃O · C₆H₃N₃O₇ (424,7) Ber.: C 39,59 H 2,14 N 19,79; Gef.: C 39,77 H 2,09 N 19,60.

4-Chlor-imidazo[4,5-g]chinolin (8a)

37,1 g (0,16 mol) 7 · HCl, 48,8 g 3As₂O₅ · 5H₂O, 55 g wasserfreies Glycerin und 50 g konz. H₂SO₄ wurden langsam bis zum Eintreten der Reaktion erhitzt und 10 h im Sieden gehalten. Die mit 500 ml Wasser versetzte Mischung wurde nach 24 h filtriert und die rohe Base mit konz. Natronlauge gefällt und über das gelbliche Hydrochlorid gereinigt. Schmp. von 8a · HCl oberhalb 270° (Zers.) (Methanol/Äther). Ausb.: 31 % d. Th., Schmp. von 8a 304° (Äthanol). Schmp. von 8a · Pikrinsäure oberhalb 230° (Zers.) (Wasser).

C₁₀H₆ClN₃ · C₆H₃N₃O₇ (432,7) Ber.: C 44,41 H 2,09 N 19,42; Gef.: C 44,33 H 1,94 N 19,68.

Imidazo[4,5-g]chinolin (8b)

1. 9,5 g (0,05 mol) 4 wurden in 100 ml Äthanol mit 5 g Raney-Nickel bei Raumtemp. hydriert und der Rückstand des i. Vak. eingengten Filtrates sofort mit 25 ml Ameisensäure 1 h zum

Sieden erhitzt. Überschüssige Ameisensäure wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Äthanol/Ligroin kristallisiert. Schmp. 222°; Ausb.: 77 % d. Th., Schmp. von **8b** · 2HCl oberhalb 270° (Zers.) (Methanol/Äther), Schmp. von **8b** · Pikrinsäure 266° (Wasser).

$C_{10}H_7N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (398,3) Ber.: C 48,25 H 2,53 N 21,10; Gef.: C 47,97 H 2,61 N 20,92.

2, 4,1 g (0,02 mol) **8a** und 1,2 g (0,03 mol) NaOH wurden in 50 ml absol. Äthanol gelöst und mit 2,5 g Raney-Nickel bei Raumtemp. hydriert. Neutralisation mit konz. HCl, Zugabe von 50 ml absol. Benzol, Filtration, Einengen i. Vak. und Kristallisation wie unter 1 beschrieben. Ausb.: 74 % d. Th.. Das auf beiden Wegen erhaltene **8b** war in allen Kriterien identisch.

5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[4,5-g]chinolin (**8c**)

2 g **8a** bzw. 1,7 g **8b** (0,01 mol) wurden in 20 ml 2N HCl mit 1 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle bei Raumtemp. hydriert. Einengen des Filtrates i. Vak. zur Trockne und Kristallisation aus Methanol/Äther. Schmp. von **8c** · 2HCl 268–272° (Zers.); Ausb.: 85 % d. Th.; Schmp. von **8c** · 2Pikrinsäure 170–173° (Wasser).

$C_{10}H_{11}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (631,4) Ber.: C 41,85 H 2,71 N 19,96; Gef.: C 41,67 H 2,87 N 19,80.

4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydro-imidazo[4,5-g]chinolin (**8d**)

2g **8a** bzw. 1,7 g **8b** (0,01 mol) wurden in 20 ml 2N HCl mit 2 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle 48 h bei 90 at hydriert. Einengen des Filtrates i. Vak. zur Trockne und Kristallisation aus Äthanol/Äther. Schmp. von **8d** · 2HCl oberhalb 300° (Zers.); Ausb.: 78 % d. Th.; Schmp. von **8d** · 2Pikrinsäure 155–164° (Wasser).

$C_{10}H_{15}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (635,5) Ber.: C 41,58 H 3,33 N 19,84; Gef.: C 41,38 H 3,41 N 19,56.

5-Hydroxy-6-nitro-chinolin (**10**)

19,6 g (0,1 mol) **9**⁸), 27 g $3As_2O_5 \cdot 5H_2O$, 30 g wasserfreies Glycerin und 27,5 g konz. H_2SO_4 wurden langsam bis zum Eintreten der Reaktion erhitzt und 6 h im Sieden gehalten. Die mit 200 ml Wasser versetzte Mischung wurde nach 24 h filtriert und die rohe Base mit konz. Ammoniak gefällt. Die Reinigung kann über vorsichtige Vakuumsublimation oder Kristallisation aus Äthanol erfolgen. Orangegelbe Nadeln, die oberhalb 180° sublimieren und sich oberhalb 250° ungeschmolzen zersetzen. Ausb.: 42 % d. Th.

$C_9H_6N_2O_3$ (190,2) Ber.: C 56,85 H 3,18 N 14,73; Gef.: C 57,04 H 3,18 N 14,75.

Das als Ausgangsverbindung dienende **9** ist wesentlich einfacher als nach⁸) durch Oxidation des leicht zugänglichen 5-Acetamino-2-nitroso-phenols⁹) mit H_2O_2/NH_3 darstellbar. Schmp. von **9** 201° (Methanol) (⁸) 221°, (¹⁰) 200°).

5-Chlor-6-nitro-chinolin (**3**)

5,7 g (0,03 mol) **10** wurden in 20 g $POCl_3$ 0,5 h erhitzt. Überschüssiges $POCl_3$ destillierte man i. Vak. ab, versetzte mit Eiswasser und neutralisierte mit Ammoniak. Lange, farblose Nadeln vom Schmp. 155–156° (verd. Äthanol) (⁴) 153°, (⁵) 153–154°; Ausb.: 80 % d. Th.

$C_9H_5ClN_2O_2$ (208,6) Ber.: C 51,82 H 2,42 N 13,43; Gef.: C 52,00 H 2,44 N 13,35. Die Substanz war in allen Kriterien mit der aus 1 erhaltenen identisch.

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, 65 Mainz, Saarstr. 21

[Ph 545]

8 R. Meldola und F.G.C. Stephens, J. chem. Soc. (London) 89, 923 (1906).

9 DRP 86068 vom 16.3.1894 Farbwerk Mühlheim; ref.: Friedländer 4, 111 (1899).

10 F. Reverdin und K. Widmer, Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 4066 (1913).