

bezogen auf TMS als inneren Standard. – Die Massenspektren wurden mit einem CH 7 der Fa. Varian MAT aufgenommen.

Herrn Dipl. Chem. H. Bethke im Institut für Organische Chemie der T. U. Berlin verdanke ich die Massenspektren.

Anschrift: Priv. Doz. Dr. K. Rehse, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2–4

[Ph 907]

U. Jacoby und F. Zymalkowski

## Zur Chemie des Chinolin-carbaldehyds-(3)

### 2. Mitt.

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 30. Juli 1970)

Die Eignung des Chinolin-carbaldehyds-(3) (1) zur Herstellung von Verbindungen mit potentieller pharmakologischer Wirkung wurde untersucht.

#### The Chemistry of Quinoline-3-carbaldehyde

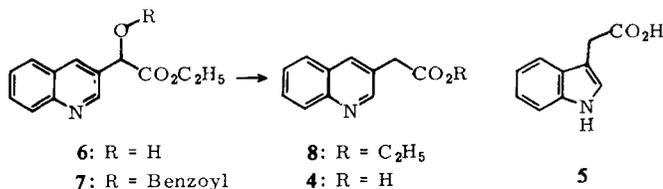
The suitability of quinoline-3-carbaldehyde (1) for preparation of compounds with potential pharmacological activity has been investigated.

In einer ersten Mitteilung berichteten wir über eine ergiebige Synthese von **1** sowie dessen Umwandlung in einige Chinolin-(3)-derivate, deren Strukturen biologisch interessante Eigenschaften erwarten ließen. Dabei stellte sich heraus, daß Chinoly-carbinol-(3) (**2**) die periphere Durchblutung fünfmal so stark fördert wie das bekannte Ronicol<sup>®</sup>, während 1-(Chinoly(3))-2-amino-äthanol (**3**) ein kräftiges Antihypertonicum ist<sup>1)</sup>. Diese Befunde nahmen wir zum Anlaß, in der genannten Richtung weiterzusuchen und dabei gleichzeitig das reaktive Verhalten von **1** weiter zu überprüfen.

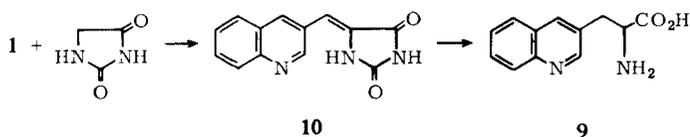
Die Cannizzaro-Reaktion von **1** gelingt wie bei Chinolin-carbaldehyd-(2) und -(4). Gute Ausbeuten erhält man jedoch erst bei der acht- bis zehnfachen Reaktionszeit unter sonst gleichen Bedingungen. Neben **2** entsteht die bekannte Chinolin-carbonsäure-(3), deren biologische Eigenschaften Beziehungen zu denen der Nicotinsäure haben könnten. Möglicherweise ist es auch diese Säure, die als Metabolit von **2** die periphere Durchblutung beeinflusst.

1 F. Zymalkowski u. P. Tinapp, Liebigs Ann. Chem. 699,98 (1966).

Chinolin-(3)-essigsäure (4) hat strukturelle Beziehungen zur Indolyl-(3)-essigsäure (5) und könnte dementsprechend das Wachstum beeinflussen, wengleich Unterschiede in der Basizität und in der Elektronenverteilung beider Verbindungen auch Unterschiede im biologischen Verhalten erklären würden. Zur Synthese von 4 wurde Chinolyl-(3)-glykolsäure-äthylester (6)<sup>1)</sup> zu 7 benzyliert. Hydrogenolyse mit Palladium in äthanolischer Triäthylaminlösung ergab den Äthylester von 4 (8), der zur freien Säure verseift wurde. Eine Wuchsstoffwirkung hat sich bisher nicht nachweisen lassen, die biologischen Tests sind allerdings noch nicht abgeschlossen:



Da verschiedene Pyridylalanine als Antimetaboliten des Phenylalanins das Wachstum bestimmter Bakterienstämme hemmen, sollte auch Chinolyl-(3)-alanin (9) als potentieller Phenylalanin oder Tryptophaninhibitor an einigen Kulturen getestet werden. Zu seiner Synthese kondensierten wir 1 mit Hydantoin zu 10, das mit Ammoniumsulfid 64 Std. im Bombenrohr auf 100° erhitzt 24 % 9 ergab:



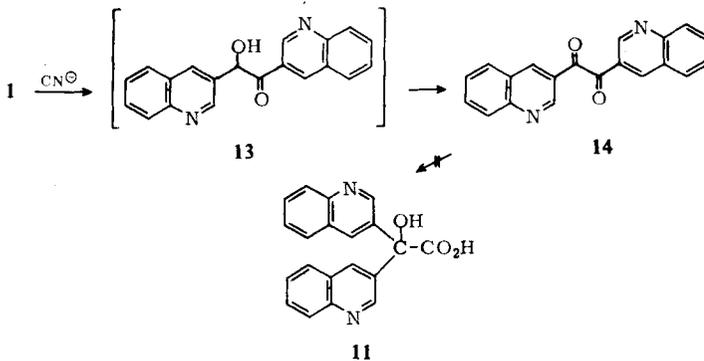
In einer Reihe orientierender Plattenteste (1 mg Substanz pro 1 ml Peptonbouillon-agar) wurde 9 an folgenden Kulturen geprüft:

Species	Zahl der Stämme
Staphylococcus aureus	3
Streptococcus agalactiae	1
Streptococcus spez.	3
Streptococcus faecalis	2
Escherischia coli	3
Proteus mirabilis	1
Bacillus subtilis	1

Eine Wachstumshemmung wurde bei der genannten Konzentration nirgends beobachtet.

Dyer und Yokoyama<sup>2)</sup> haben **9** schon vor uns nach der Azlacton-Methode hergestellt und bei ähnlichem experimentellen Aufwand vergleichbare Ausbeuten erhalten. Wie die Autoren berichten, wird die durch Tryptophan ausgelöste Bildung von Tumoren bei Ratten durch **9** nicht gehemmt, so daß auch in diesem Zusammenhang **9** kein Tryptophaninhibitor ist.

Umfangreiche Bemühungen haben wir der Synthese der Dichinolin-(3)-hydroxyessigsäure (**11**) gewidmet, deren basische Ester potentielle Spasmolytika sind, während Dichinolin-(3)-hydantoin (**12**) als Analogon des Diphenylhydantoin's antiepileptische Eigenschaften haben könnte.



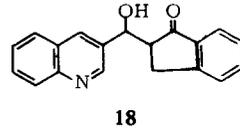
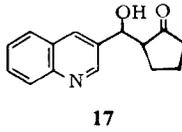
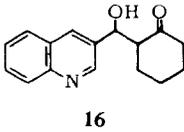
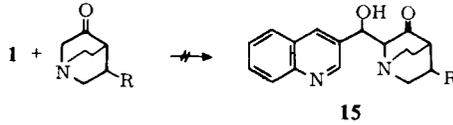
Die Acyloinkondensation mit Chinolin-(2)- und Pyridin-(2)-carbaldehyd unter  $\text{CN}^-$ -Ionen-Katalyse gelingt fast quantitativ, beide Acyloine sind durch Wasserstoffbrücken zum Ringstickstoff in der Endiolform stabilisiert. Chinolin-(4)- und Pyridin-(4)-carbaldehyd liefern unter gleichen Bedingungen Chinolin-(4)- und Pyridin-(4)-glykol, wobei anscheinend die primär gebildeten Acyloine durch überschüssigen Aldehyd reduziert worden sind.

Wenn man eine wäßrige Lösung von **1** mit Spuren von Kaliumcyanid versetzt und kurze Zeit auf  $50^\circ$  erwärmt, fällt unter Gelbfärbung Chinoloin-(3) (**13**) aus. Durch Umlösen aus Methanol werden weiße Kristalle erhalten, die ungewöhnlich oxidationsempfindlich sind und durch wiederholtes Umkristallisieren in das zitronengelbe Chinolil-(3) (**14**) übergehen. Bei kurzer Behandlung von rohem **13** mit konz. Salpetersäure entsteht **14** mit 75 % Ausbeute, bezogen auf **1**.

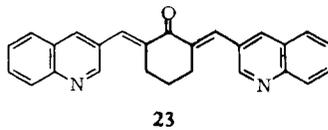
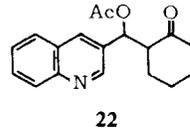
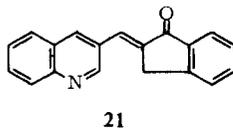
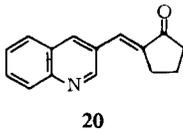
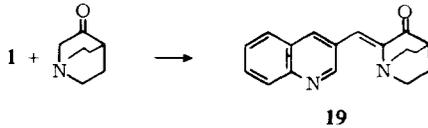
Die Umlagerung von **10** in **11** ist uns bisher nicht geglückt. Unter den Bedingungen der Benzilsäureumlagerung wurde **10** unverändert zurückgewonnen, unter verschärften Bedingungen entstand zusätzlich eine größere Anzahl fluoreszierender Verbindungen. Die Bemühungen zur Synthese von **11** werden fortgesetzt.

Schließlich prüften wir, ob sich **1** zum Aufbau des Isorubanringsystems eignet, und setzten den Aldehyd mit Chinuclidon-(3) um. Möglichst milde Reaktionsbedingungen sollten zum Aldoladditionsprodukt **15** führen, aus dem sich chininähnliche Verbindungen der Chinolin-(3)-Reihe gewinnen lassen müßten.

2 E. Dyer u. W. Yokoyama, J. org. Chemistry 26, 2124 (1961).



Obleich Modellreaktionen mit Cyclohexanon, Cyclopentanon und Indanon-(1) glatt **16**, **17** und **18** ergaben und die prinzipielle Realisierbarkeit unseres Vorhabens bestätigten, war **15** so nicht zugänglich. Wenn **1** mit Chinuclidon-(3) überhaupt reagiert, dann nur unter so verschärften Bedingungen, daß **15** zu **19** dehydratisiert wird. Unter denselben Bedingungen ergibt auch die Umsetzung von **1** mit Cyclopentanon oder Indanon-(1) die Kondensationsprodukte **20** und **21**. Mit Cyclohexanon bilden sich Harze. Versuche zur Dehydratisierung von **16** mit Acetanhydrid verlaufen ebenfalls ungewöhnlich, da bei  $-60^\circ$  das Acetylderivat **22** von **16** entsteht, bei  $0^\circ$  unter Abspaltung von Cyclohexanon **23**.



Die Umwandlung von **19** in Isoruban dürfte unproblematisch sein. Chinin-ähnliche Isorubane sind dagegen auf diesem Wege nicht zugänglich.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sachbeihilfen. Herrn Prof. Dr. Werner vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn sind wir für die mikrobiologischen Versuche mit **9**, Herrn Prof. Dr. Klämbt vom Botanischen Institut der Universität Bonn für die noch laufende Überprüfung von **4** im Hinblick auf eine potentielle Wuchsstoffwirkung verbunden.

**Beschreibung der Versuche****Cannizzaro-Reaktion des Chinolin-carbaldehyd-(3) (1)**

0,7 g **1** werden in 2 ml Äthanol gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 0,45 g KOH in 2 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird 2 Std. bei 20° gerührt. Dann wird mit 10 ml Wasser versetzt und viermal mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Chinolyl-(3) carbinol bleibt als halbkristalline Masse zurück, die aus Benzol oder Äther kristallisiert wird. Ausbeute: 0,33 g, 94 % d. Th.. Schmp. 88°.

Die wäßrige Mutterlauge wird mit 2n HCl neutralisiert. Die ausgefallene Chinolin-carbonsäure-(3) wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Ausbeute: 0,3 g, 78 % d. Th.. Schmp. 269–270°.

**Chinolin-(3)-essigsäureäthylester (8)**

a) 1,5 g Chinolyl-(3)-glykolsäureäthylester<sup>1)</sup> werden in 5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, bei –10° in eine Lösung von 1,1 g Benzoylchlorid in 10 ml wasserfreiem Pyridin eingetropft und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wird auf Eis gegossen, mit Natriumcarbonat alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherauszug wird durch Schütteln mit Wasser vom Pyridin befreit, getrocknet und i. Vak. eingedampft. **7** hinterbleibt als gelbliches Öl, das beim Anreiben mit Petroläther kristallisiert. Ausbeute 2,05 g, 94 % d. Th.. Schmp. 75–77° (Äther/Petroläther).

b) 4,1 g Pd/BaSO<sub>4</sub> nach<sup>3)</sup> werden in 4 ml Triäthylamin + 40 ml Äthanol bis zur Wasserstoffsättigung vorhydriert. 4,1 g **7** werden zugegeben und 1 Std. bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Es wird abzentrifugiert, eingedampft, mit Natriumcarbonatlösung versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherauszug wird getrocknet und i. Vak. eingedampft. **8** hinterbleibt als farbloses Öl, das nur zögernd kristallisiert. Ausbeute: 2,65 g, Schmp. 31–32°. 100 % d. Th.. Hydrobromid Schmp. 197–199° (Äthanol/Äther).

C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>2</sub> (296,2)	Ber.: C 52,80	H 4,76	N 4,73
	Gef.: C 52,62	H 5,03	N 4,71

**Chinolin-(3)-essigsäure (4)**

0,5 g Hydrobromid von **8** werden mit 7,0 g 3n HBr 12 Std. bei 50° im Wasserbad erwärmt und dann zum Auskristallisieren des Hydrobromids von **4** in den Eisschrank gestellt. Ausbeute: 0,4 g, 95 % d. Th.. Schmp. 216–219°, subl. ab 180°. Das Salz wird in Wasser gelöst und die freie Säure mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgefällt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,3 g, 93 % d. Th. (bez. auf **8**). Schmp. 206–208° (Äthanol).

C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> (187,2)	Ber.: C 70,58	H 4,85	N 7,48
	Gef.: C 71,10	H 5,08	N 7,40

**α-Amino-β-[chinolin-(3)]-propionsäure (9)**

a) 1,57 g **1**, 1,0 g Hydantoin, 0,8 g frisch geschmolzenes Natriumacetat (gepulvert) und 3,0 ml Acetanhydrid werden 15 Min. zusammen auf dem siedenden Wasserbad gerührt. Das zu einer gelblichen Masse erstarrte Gemisch wird nach dem Abkühlen mit 10 ml Äthanol versetzt und 2 Std. stehen gelassen. Durch Zusatz von 20 ml Wasser und Stehenlassen in der Kälte fallen 2,2 g **10** (92 % d. Th.) in weißen Kristallen aus, die bei 242° sublimieren und bei 300° (Zers.) schmelzen.

b) 2,65 g **10** werden mit 50 ml einer frisch bereiteten 16 % (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S-Lösung im Bombenrohr 64 Std. bei 100° gehalten. Nach dem Abkühlen wird die Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft,

3 R. Kuhn u. H. J. Haas, Angew. Chem. 67, 785 (1955).

der Rückstand mit 100 ml heißem Wasser aufgenommen und filtriert. Ungelöstes wird mehrfach mit heißem Wasser ausgelaugt. Die vereinigten Filtrate werden bis zum Beginn einer Kristallbildung eingeeengt, mit 15 ml Äthanol versetzt und zur Kristallisation gestellt. Ausbeute: 0,6 g, 24 % d. Th.. Schmp. 248–249° (aus Wasser), Lit.<sup>2)</sup> Schmp. 248–253°. Durch Aufarbeiten der Mutterlauge kann die Ausbeute gesteigert werden.

*Chinolit-(3) (14)*

2,0 g 1 werden in 100 ml Wasser bei 50° gelöst, mit 0,2 g KCN versetzt und unter Rühren 1/2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Erkalten der Lösung fällt eine gelbe, amorphe Masse aus, die abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen wird. Die noch feuchten Kristalle werden in 20 ml konz. HNO<sub>3</sub> 2 Std. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird in überschüssige Natriumacetatlösung eingerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Ausbeute: 1,5 g, 75 % d. Th.. Schmp. 244–246° (Pyridin).

$C_{20}H_{12}N_2O_2$	(312,3)	Ber.: C 76,91	H 3,87	N 8,97
		Gef.: C 76,80	H 3,90	N 8,81

*(2-Oxocyclohexyl)-chinolin-(3)-carbinol (16)*

1,25 g 1 werden in einem Gemisch aus 2 ml Äthanol, 2 ml Cyclohexanon und 0,2 ml Diethylamin gelöst und 2 Tage in den Kühlschrank gestellt. Zur vollständigen Kristallisation wird etwas Wasser zugesetzt. Die abgesaugten Kristalle werden mit kaltem Äther gewaschen. Ausbeute: 1,35 g, 67 % d. Th. Schmp. 181–184° (Äthanol).

$C_{16}H_{17}NO_2$	(255,3)	Ber.: N 5,49	Gef.: N 5,42
--------------------	---------	--------------	--------------

*(2-Oxocyclopentyl)-chinolin-(3')-carbinol (17)*

0,8 g 1 werden in 0,8 g Cyclopentanon und 2 ml abs. Äthanol gelöst, mit 0,2 ml Diethylamin versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Zusatz von 5 ml verd. HCl äthert man dreimal aus. Die HCl-Lösung wird in 20 ml eiskalte 10 % NaOH eingerührt und die gelbbraune amorphe Masse abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Aufarbeitung muß schnell erfolgen. Ausbeute: 0,9 g, 73 % d. Th.. Schmp. 80° (allmähliches Zerfließen). Pikrat 110–113° (Äthanol).

$C_{21}H_{18}N_4O_9$	(470,4)	Ber.: N 11,91	Gef.: N 12,20
----------------------	---------	---------------	---------------

*(2-Indanonyl-1)-chinolin-(3')-carbinol (18)*

0,8 g 1 und 0,7 g Indanon-(1) werden in einem Gemisch aus 3 ml abs. Äthanol und 0,15 ml Triäthylamin gelöst und 24 Std. bei 0° stehengelassen. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen. Ausbeute: 1,35 g, 91 % d. Th.. Schmp. 194–197° (Pyridin/Wasser).

$C_{19}H_{15}NO_2$	(289,3)	Ber.: N 4,84	Gef.: N 4,92
--------------------	---------	--------------	--------------

*(2-Oxocyclohexyl)-chinolin-(3')-carbinolacetat (22)*

0,5 g 16 werden in 1,25 ml Pyridin gelöst und bei –60° tropfenweise mit 1,25 ml Acetanhydrid versetzt. Die Mischung wird 2 Tage bei –8° aufbewahrt, dann in 10 ml eiskalte 7,5 proz. NaOH eingerührt und sofort mit zweimal 10 ml Äther ausgeschüttelt. Der Äther wird mit Wasser pyridinfrei gemacht, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausbeute: 0,1 g, 17,5 % d. Th. Schmp. 141–144° (Äthylacetat).

$C_{18}H_{19}NO_3$	(297,3)	Ber.: N 4,71	Gef.: N 4,82
--------------------	---------	--------------	--------------

## 2,6-Bis[chinolyl-(3')-methylen]-cyclohexanon (23)

1,0 g **16** wird in 2,5 ml Pyridin bei 0° mit 2,5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 12 Std. bei 20° werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausbeute: 0,5 g, 73 % d. Th.. Schmp. 198 bis 201° (Pyridin).

$C_{26}H_{20}N_2O$	(376,4)	Ber.: C 82,95	H 5,36	N 7,44
		Gef.: C 83,77	H 5,51	N 7,34

## 2-[Chinolin-(3')-methylen]-cyclopentanon (20)

0,4 g **1** und 0,2 g Cyclopentanon werden in 2 ml Äthanol gelöst und 4 Tr. 20 proz. KOH zugegeben. Nach 12 Std. bei 20° wird zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Die abgesaugten Kristalle werden mit wenig kaltem Äthanol gewaschen. Ausbeute: 0,4 g, 70 % d. Th.. Schmp. 296–298°.

$C_{15}H_{13}NO$	(223,3)	Ber.: N 6,27	Gef.: N 6,21
------------------	---------	--------------	--------------

## 2-[Chinolin-(3')-methylen]-indanon-(1) (21)

0,4 g **1** und 0,35 g Indanon-(1) werden in 6 ml Äthanol, 3 ml Wasser und 4 Tr. 20 proz. KOH 2 Std. stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit eiskaltem Äthanol gewaschen. Ausbeute: 0,55 g, 80 % d. Th.. Schmp. 187–189° (Äthanol).

$C_{19}H_{13}NO$	(271,3)	Ber.: N 5,17	Gef.: N 5,01
------------------	---------	--------------	--------------

## 2-[Chinolin-(3')-methylen]-chinuclidon-(3) (19)

0,4 g **1** in 2,5 ml Methanol werden zu 0,4 g Chinuclidon, HCl in 3 ml Wasser gegeben, dann 1 ml 20 proz. KOH zugetropft, 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt und zur Kristallisation gestellt. Ausbeute: 0,5 g, 74 % d. Th.. Schmp. 190–193° (Äthanol), Subl. ab 170°.

$C_{17}H_{16}N_2O$	(264,3)	Ber.: C 77,25	H 6,10	N 10,60
		Gef.: C 77,01	H 5,85	N 10,80