

H. Böhme und R. Braun

Über 3-Amino- und 3-Mercapto-chinolone-(4)

7. Mitt.: Über β -substituierte Enamine¹⁾

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 18. Februar 1971)

Unter Abspaltung von Alkohol cyclisieren 1-Anilino- sowie 1-Dialkylamino-2-arylamino-croton-säureester (3a–3f) zu 3-Amino-2-methyl-chinolonen (4a–4f) und 1-Alkyl- sowie 1-Aryl-mercapto-2-arylamino-crotonsäureester (3g–3i) zu 3-Mercapto-2-methyl-chinolonen (4g–4i).

3-Amino- and 3-Mercapto-quinolones-(4). Part VII on β -Substituted Enamines¹⁾

By elimination of alcohol 1-phenylamino- and 1-dialkylamino-2-arylamino-crotonic-acid esters (3a–3f) undergo ringclosure to 3-amino-2-methyl-quinolones (4a–4f). From 1-alkyl- and 1-aryl-mercapto-2-arylamino-crotonic-acid esters (3g–3i) the corresponding 3-mercapto-2-methyl-quinolones (4g–4i) are obtained.

2-Chlor-1,3-dicarbonylverbindungen kondensieren mit primären aromatischen Aminen zu β -Chlor- β -oxo-enaminen²⁾, deren Halogenatome zu nucleophilen Austauschreaktionen neigen³⁾. Der aus 2-Chloracetessigester und Anilin erhaltene 1-Chlor-2-anilino-crotonsäureäthylester (2a) bildete beispielsweise mit Anilin in Äthanol. Lösung 1,2-Dianilino-crotonsäureäthylester (3a). Erhitzte man 2a hingegen mit überschüss. Anilin ohne Lösungsmittel unter Rückfluß, so trat nach Art einer Conrad-Limpach-Synthese⁴⁾ unter Abspaltung von Äthanol Ringschluß zu 3-Anilino-2-methyl-chinolone (4a) ein. Die Substanz schmolz bei 217°, ihr NMR-Spektrum in Deuteroaceton zeigte neben dem Multiplett zwischen $\tau = 2,1$ und 2,9 für 9 aromatische Protonen und dem Singulett für die Methylgruppe bei $\tau = 7,30$ zwei flache NH-Signale bei $\tau = -0,5$ und +1,1. Im IR-Spektrum (KBr) waren neben der asymmetrisch verbreiterten NH-Valenzbande bei 3356/cm und den Aromatenschwingungen bei 1600, 1577 und 1502/cm zwei sehr intensive Banden bei 1629 und 1531/cm zu erkennen, die als vinyloge Amidbande I und II gedeutet werden können.

3-Anilino-2-methyl-chinolone (4a) wurde angeblich bereits auf anderem Wege gewonnen⁵⁾. Da als Schmp. 302° und außer einer Elementaranalyse keine Strukturhinweise angegeben wurden, dürfte eine isomere Substanz vorgelegen haben.

1 6. Mitt.: H. Böhme, M. Haake und G. Auerhoff, Arch. Pharmaz. 305, 88 (1972).

2 H. Böhme und R. Braun, Liebigs Ann. Chem. 744, 20 (1971).

3 H. Böhme und R. Braun, Liebigs Ann. Chem. 744, 27 (1971).

4 M. Conrad und L. Limpach, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 944 (1887).

5 H. de Diesbach, A. Schürch und G. Cavin, Helv. chim. Acta 31, 716 (1948).

Derivate des 3-Amino-chinolon-(4) sind bisher anscheinend nur vereinzelt und auf anderen Wegen dargestellt worden. Da uns dieser Verbindungstyp in pharmazeutischer Hinsicht interessierte — Derivate des Chinolon-(4) haben ihrer chemotherapeutischen Wirkung wegen Bedeutung erlangt⁶ — haben wir die Anwendbarkeit der neuen Synthese an weiteren Beispielen geprüft. Es ergab sich, daß die gesuchten Chinolone nicht nur in den Destillationsrückständen der früher beschriebenen, aus 1-Chlor-2-arylamino-crotonsäureestern mit primären oder sekundären Aminen gewonnenen Endiamine³ enthalten sind, sondern aus diesen auch durch Erhitzen in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Diphenyläther gewonnen werden können. In Tab. 1 sind die Eigenschaften der erhaltenen 3-Amino-chinolone-(4) aufgeführt.

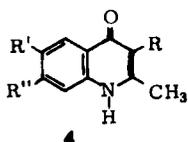
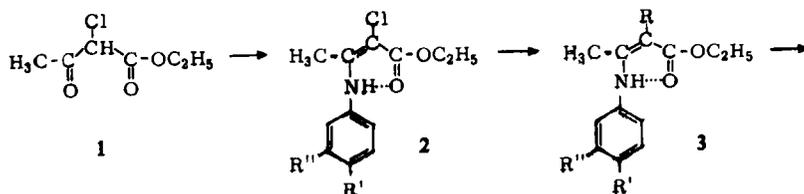
Tabelle 1: Eigenschaften von 3-Amino- und 3-Mercapto-chinolonen-(4)

	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp. (aus)	Ausb. %	Analyse			
				C	H	N	S
4b 3-Piperidino-2-methyl-chinolon	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O (242,3)	267–270° (Methanol)	83	Ber. 74,35 Gef. 74,49	7,49 6,99	11,56 11,49	—
4c 3-Morpholino-2-methyl-chinolon	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ (244,3)	308–310° (Äthanol)	91	Ber. 68,83 Gef. 68,30	6,60 6,77	11,47 11,41	—
4d 3-Piperidino-2,6-dimethyl-chinolon	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O (256,3)	325° (Zers.) (Äthanol)	78	Ber. 74,96 Gef. 74,77	7,86 7,72	10,93 10,77	—
4e 3-Piperidino-6,7-dimethoxy-2-methyl-chinolon*	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ (302,4)	270–273° (Zers.) (Äthylacetat)	72	Ber. 67,52 Gef. 67,86	7,33 7,19	9,27 9,40	—
4f 3-Morpholino-6,7-dimethoxy-2-methyl-chinolon*	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ (304,3)	273–275° (Zers.) (Acetonitril)	84	Ber. 63,14 Gef. 63,49	6,62 6,63	9,21 9,58	—
4g 3-Phenylmercapto-2-methyl-chinolon	C ₁₆ H ₁₃ NOS (267,3)	338° (Aceton)	72	Ber. 71,90 Gef. 72,20	4,90 4,70	5,24 5,21	11,99 12,44
4i 3-Phenylmercapto-2,6-dimethyl-chinolon	C ₁₇ H ₁₅ NOS (281,4)	355° (Zers.) (Aceton)	78	Ber. 72,58 Gef. 72,45	5,37 5,52	4,98 5,07	11,38 11,10

* Die Stellung der Methoxygruppen am aromatischen Ring ergibt sich aus dem NMR-Spektrum mit 2 Singulets bei $\tau=2,50$ und $3,03$.

Thiophenol und 1-Chlor-2-anilino-crotonsäureäthylester (2a) reagierten bei Gegenwart von Triäthylamin zum kristallinen 2-Anilino-1-phenylmercapto-crotonsäureäthylester (3g)³. Das aus 2a und Phenyläthylmercaptan analog entstehende, ölige Reaktionsprodukt 3h spaltete beim Versuch einer Destillation im Feinvakuum Äthanol ab und ging in das kristalline 3- β -Phenyläthylmercapto-2-methyl-chinolon (4h) über. Da Derivate von 3-Mercapto-chinolonen-(4) bisher anscheinend nicht beschrieben worden sind, haben wir durch Erhitzen von anderen 2-Arylamino-1-mercapto-crotonsäureestern weitere Vertreter dieses Verbindungstyps synthetisiert, deren Eigenschaften gleichfalls in Tab. 1 aufgeführt sind. Im NMR zeigen diese Verbindungen ein NH-Signal zwischen $\tau = -2$ und 0, im IR eine NH-Bande um 3200/cm und im UV ein langwelliges Maximum um 320 nm.

6 Vgl. G. Ehrhart und H. Ruschig, Arzneimittel, Bd. 2, S. 1568, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1968.



	R	R'	R''
a:		H	H
b:		H	H
c:		H	H
d:		CH ₃	H
e:		CH ₃ O	CH ₃ O
f:		CH ₃ O	CH ₃ O
g:		H	H
h:		H	H
i:		CH ₃	H

3-Piperidino- und 3-Morpholino-6,7-dimethoxy-2-methyl-chinolon (4e bzw. 4f) zeigten im Analgesietest an der Maus keinen sicheren Effekt. Bei der Prüfung gegen Protozoen (*Eimeria tenella*-Küken) und bei der Untersuchung auf Bakteriostase war 4f nahezu unwirksam.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und den Farbwerken Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, letzteren insbesondere auch für die Durchführung pharmakologischer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

3-Anilino-2-methyl-chinolon (4a)

12,0 g 1-Chlor-2-anilino-crotonsäureäthylester (2a) und 47 g Anilin wurden 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der dunkle, halb feste Kristallbrei über eine Fritte von überschüss. Anilin befreit, mit Petroläther gewaschen und anschl. in Wasser suspendiert. Das Ungelöste wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 216–217°, Ausb.: 10,8 g (87 % d. Th.).

C₁₆H₁₄N₂O (250,3)

Ber.: C 76,78 H 5,64 N 11,19
 Gef.: C 76,57 H 5,77 N 10,97

3- β -Phenyläthylmercapto-2-methyl-chinolon (4h)

12,0 g **2a** wurden unter Rühren zur Suspension von 8,0 g Natrium- β -phenyläthylmercaptid in 100 ml Benzol getropft, wobei sich das Gemisch erwärmte. Man erhitzte noch 1 Std. unter Rückfluß, trennte nach dem Erkalten über eine Fritte und engte i. Vak. ein. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und erneut eingengt. Beim Versuch, das zurückbleibende Öl im Feinvakuum zu destillieren, gingen zunächst nicht umgesetzte Ausgangsprodukte über und anschließend bei einer Badtemp. von 220–230° Äthanol, das in der Kältefalle kondensierte. Der Rückstand wurde zunächst mit kaltem Aceton gewaschen und dann aus viel Aceton umkristallisiert. Schmp. 228°, Ausb.: 4,4 g (30 % d. Th.)

C ₁₈ H ₁₇ NOS (295,4)	Ber.: C 73,19	H 5,80	N 4,74	S 10,86
	Ber.: C 73,25	H 5,84	N 4,73	S 11,12

Die übrigen in der Tab. aufgeführten Chinolon-(4)-Derivate wurden in der Weise gewonnen, daß 0,05 Mol des jeweiligen 2-Arylamino-crotonsäureesters unter Rühren allmählich in 50 g auf 240–250° erhitzten Diphenyläther eingetragen und 20–30 Min. bei dieser Temperatur belassen wurden. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit 100 ml Äther, saugte die ausgefallenen Kristalle ab, wusch mit Äther und kristallisierte um. **4h** wurde auf diese Weise in einer Ausb. von 66 % d. Th. erhalten.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, 355 Marburg/L., Marbacher Weg 6

[Ph 15]

E. Röder

Synthese von 9-(5-Methyl-2-picolyl)-pyrrolo [1,2-a]-indolen***I. Mitt.: 1,2-Cyclisierungsreaktionen an Indolderivaten**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 18. Februar 1971)

Die Umsetzung von 3-(5-Methyl-2-picolyl)-indol (**I**) mit AlCl₃ und Aceton führt zum N-Isopropyliden-derivat **II a**. In Gegenwart von CS₂ kondensiert der AlCl₃-Komplex von **I** mit 2 Mol Aceton zu den beiden möglichen Pyrrolo [1,2-a]-indolen.

Synthesis of 9-(5-Methyl-2-picolyl)-pyrrolo [1,2-a]-indoles

Condensation of 3-(5-methyl-2-picolyl)-indole (**I**) with acetone/AlCl₃ leads to the N-isopropylidene-compound **II a**. In presence of CS₂ the AlCl₃-complex of **I** reacts with 2 mols acetone to both possible pyrrolo [1,2-a]-indoles.

* Auszug aus der Habilitationsschrift E. Röder, Bonn 1970.