

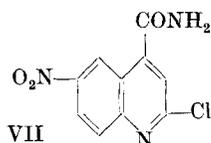
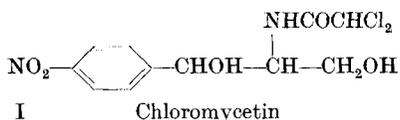
114. Die tuberkulostatische Wirksamkeit von heterocyclischen Nitro-Verbindungen

von J. Büchi, H. Hurni und R. Lieberherr.

(15. IV. 50.)

A. Einleitung.

Mit der Entdeckung des Chloromycetins (I) ist zum ersten Male eine natürliche Nitro-Verbindung in die Chemotherapie eingeführt worden¹⁾. Die relativ geringe Toxizität und die gute Verträglichkeit dieses wirksamen Antibiotikums lenkten die Aufmerksamkeit wieder vermehrt den Nitro-Verbindungen zu. Die bisher untersuchten Nitro-Körper zeigten trotz guter Wirkung schlechte Verträglichkeiten, was ihrer Einführung in die Therapie hindernd im Wege stand. *Dann & Möller*²⁾ versuchten, die chemotherapeutische Wirkungsweise von Nitro-Verbindungen mit ihrem Redox-Potential in Verbindung zu bringen. Wenn es zutreffen sollte, dass die Reduktion der Nitrogruppe durch die Mikroorganismen eine Voraussetzung für ihre spezifisch wachstumshemmende Wirkung darstellt, dann könnte die Messung des Redox-Potentials für die Bestimmung der Hemmwirkung herangezogen werden.



2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-amid

In einer früheren Arbeit³⁾ haben wir bereits die tuberkulostatische Wirksamkeit von Chinolin-Derivaten beschrieben. In Anlehnung an die chemische Konstitution des Chloromycetins⁴⁾ stellten wir nun eine Reihe von Nitrochinolin-Verbindungen her, die in 2-Stellung ein Chloratom und in 4-Stellung eine Säureamidgruppe besitzen. Dabei zeigte das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-amid (VII) ebenso starke Hemmwirkung auf das Wachstum der Tuberkelbakterien *in vitro* wie sie von *Youmans*⁵⁾ beim Chloromycetin festgestellt werden konnte. Die Einführung von Alkyl-Resten in die

¹⁾ *Ehrlich, Bartz, Smith & Joslyn*, Science **106**, 417 (1947).

²⁾ *Dann & Möller*, B. **82**, 76 (1949).

³⁾ *Büchi, Hurni & Lieberherr*, Helv. **32**, 1806 (1949).

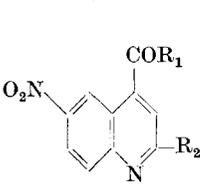
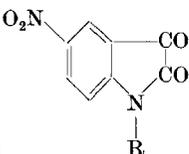
⁴⁾ *Controulis, Rebstock & Crooks*, Am. Soc. **71**, 2463 (1949).

⁵⁾ *Youmans, Youmans & Osborne*, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **67**, 426 (1948).

Säureamid-Gruppe der obigen Chinolin-Verbindung bewirkte dagegen eine starke Erniedrigung der Hemmwirkung. Beim Ersatz der Chlorgruppe durch eine Monoalkylaminogruppe bei gleichzeitiger Alkylierung der Säureamid-Gruppe wurde die Hemmwirkung ebenfalls stark erniedrigt. Überraschenderweise zeigte dann das 2-Diäthylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid (XI) wieder eine stärkere Hemmwirkung. Die zur Synthese dieser Nitrochinoline benötigten nitrierten Zwischenprodukte (die 5-Nitro-isatine II und III) wurden ebenfalls auf ihre tuberkulostatische Wirkung untersucht, waren aber nur schwach wirksam. Alle erwähnten Verbindungen sind von *H. Hurni* in vitro in der Nährlösung von *Dubos*¹⁾ mit Zusatz von Tween 80 geprüft worden²⁾.

Tabelle.

Tuberkulostatische Wirksamkeit von heterocyclischen Nitro-Verbindungen in vitro; Mittelwerte gegen 4 verschiedene Stämme vom Typus humanus des *Mycobacterium tuberculosis*.

Verbindung	Mol.-Gewicht	Grenzkonzentration der Wirkung in $W = \text{neg. Log. der molaren Konzentration}$	
	I ⁴⁾	4,4	
	$R_1 = -NH_2; R_2 = -Cl$ VII	251	4,6
	$R_1 = -NHCH_3; R_2 = -Cl$ VIII	265	3,0
	$R_1 = -NHC_2H_5; R_2 = -Cl$ IX	279	3,0
	$R_1 = -NHC_4H_9;$ $R_2 = -NHC_4H_9$ X	355	3,0
	$R_1 = -N(C_2H_5)_2;$ $R_2 = -N(C_2H_5)_2$ XI	355	4,1
	$R_1 = -OH; R_2 = -OH$ IV	234	3,3
	II	3,0	
	III	234	3,3

B. Synthese der heterocyclischen Nitro-Verbindungen.

Wir stellten zunächst die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure (IV) nach dem von *Camps*⁵⁾ zur Synthese der 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure aus N-Acetyl-isatin benutzten Verfahren dar. 5-Nitro-N-

¹⁾ *Dubos*, Exper. 3, 45 (1947).

²⁾ Genaue Bedingungen siehe *Hirt & Hurni*, Helv. 32, 378 (1949).

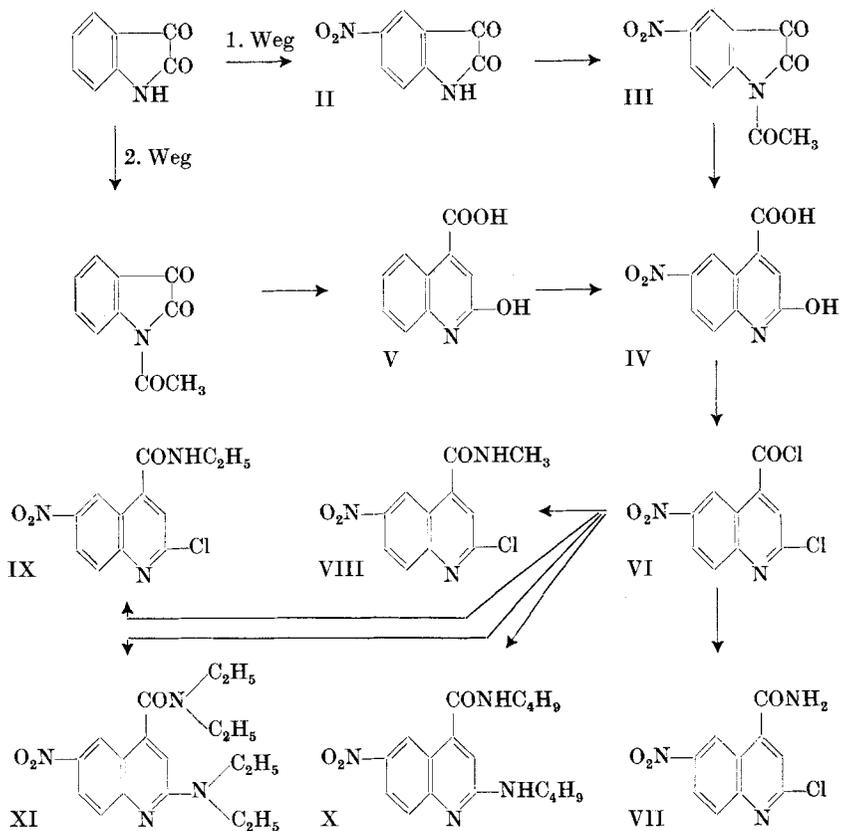
³⁾ *Youmans, Youmans & Osborne*, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 67, 426 (1948).

⁴⁾ Die römischen Ziffern beziehen sich auf die Bezeichnungen im Reaktions-Schema.

⁵⁾ *Camps*, Arch. Pharm. 237, 687 (1899).

acetyl-isatin (III)¹⁾²⁾ kochten wir mit verdünnter Natronlauge, um den heterocyclischen 5-Ring in einen 6-Ring zu erweitern. Auf diese Weise erhielten wir aber nur sehr wenig der gewünschten Säure (IV).

Reaktions-Schema.



*Tschitschibabin*³⁾ und später *Jensch*⁴⁾ haben nachgewiesen, dass bei der Nitrierung von Chinolinverbindungen, die in 2- und 4-Stellung substituiert sind, nur 6-Nitro-chinolin-Derivate entstehen. Entsprechend gelang es uns, die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure (IV) durch Nitrierung von 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure (V)⁵⁾ in guter Ausbeute herzustellen. Zur Bestätigung der Stellung der Nitrogruppe am Chinolin-Kern oxydierten wir die so erhaltene Säure (IV) mit Kaliumpermanganat zu der die 6-Stellung beweisenden 2-Amino-5-

¹⁾ *Baeyer*, B. **12**, 1312 (1879).

²⁾ *Schunck & Marchlewski*, B. **28**, 546 (1895).

³⁾ *Tschitschibabin, Witkowsky & Lapschin*, B. **58**, 803 (1925).

⁴⁾ *Jensch*, DRP. 591 480.

⁵⁾ *Camps*, Arch. Pharm. **237**, 687 (1899).

nitro-benzoesäure. Durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure (IV) entstand das Säurechlorid (VI), das mit konz. Ammoniak sehr leicht in das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-amid (VII) übergeführt werden konnte. Die entsprechende Umsetzung mit Methylamin bzw. Äthylamin, welche nur kurze Zeit beanspruchte, führte zum 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-methylamid (VIII) resp. -äthylamid (IX). Sobald wir aber die Alkylamine während längerer Zeit auf das 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid (VI) einwirken liessen, wurde auch das 2-Chloratom durch die Alkylaminogruppe ersetzt. Auf diese Weise gelang uns die Herstellung von 2-Butylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-butylamid (X) und von 2-Diäthylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid (XI).

Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte sind im Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Fräulein *Aebi* im Organisch-technischen Mikrolaboratorium der ETH. Zürich ausgeführt.

I. Herstellung der 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure auf dem 1. Weg.

2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure. 15 g 5-Nitro-N-acetyl-isatin trugen wir langsam in eine heisse Lösung von 7,5 g Natronlauge in 450 cm³ Wasser ein und kochten 1 Stunde. Nach dem Erkalten wurde mit Salzsäure angesäuert, wobei ein orange-roter Niederschlag entstand. Zur Trennung der Säure von 5-Nitro-isatin lösten wir das rohe Produkt in 2-n. Sodalösung, extrahierten die Lösung mit Äther und fällten die 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure mit Salzsäure wieder aus. Aus der Ätherlösung konnte dann eine grosse Menge 5-Nitro-isatin zurückgewonnen werden. Diese Operation wiederholten wir noch zweimal und reinigten die Säure durch Umkristallisation aus Eisessig. Erhalten: 1,05 g. F. 330—335° (Zers.). Ausbeute = 6,1%.

22,02 mg Subst. gaben 2,42 cm³ N₂ (20°, 733 mm)

C₁₀H₈O₅N₂ Ber. N 11,98% Gef. N 12,26%

II. Herstellung der 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure auf dem 2. Weg.

2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure. 20 g reinste, aus Eisessig umkristallisierte 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure wurden unter guter Kühlung in 200 cm³ konz. Schwefelsäure durch Zerreiben mit Hilfe eines Pistills gelöst. Nach Kühlung auf -5° trugen wir 10 g fein verriebenes Kaliumnitrat ein und liessen die Mischung 1 Stunde in der Eis-Kochsalz-Kühlung stehen. Dann wurde auf Eis gegossen und das ausgeschiedene Nitroprodukt abfiltriert. Umkristallisation aus Eisessig ergab gelbe Kristalle. F. 339—344° (Zers.). Erhalten: 19 g, Ausbeute = 79%.

17,82 mg Subst. gaben 1,85 cm³ N₂ (20°, 736 mm)

C₁₀H₈O₅N₂ Ber. N 11,98% Gef. N 11,70%

III. Konstitutionsbeweis durch oxydativen Abbau.

2-Amino-5-nitro-benzoesäure. 1 g 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure lösten wir in 500 cm³ kochendem Wasser und trugen portionenweise festes Kaliumpermanganat ein bis zur bleibenden Rotfärbung. Die Lösung wurde 2 Stunden gekocht, das überschüssige Permanganat mit Methanol zerstört und filtriert. Am Vakuum dampften wir die klare

Lösung auf ca. 40 cm³ ein und fällten die Säure mit verdünnter HCl. Nach dem Erkalten entstanden gelbe Nadeln, die aus Wasser umkristallisiert den Schmelzpunkt der 2-Amino-5-nitro-benzoesäure¹⁾ zeigten. F. 263—265° (Literatur: 265°).

9,25 mg Subst. gaben 1,27 cm³ N₂ (24°, 734 mm)

C₇H₆O₄N₂ Ber. N 15,39% Gef. 15,24%

IV. Herstellung der Säureamide.

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid. 16 g 2-Oxy-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure wurden mit 40 g Phosphorpentachlorid 1 Stunde am Rückfluss auf 160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch destillierten wir in einem Wurstkolben am Vakuum. Es entstand ein gelbes Öl, das bald erstarrte. Kp_{11 mm} = 226—228°. Erhalten: 17 g, Ausbeute = 92,5%. Das frisch destillierte Säurechlorid lösten wir in 200 cm³ absolutem Toluol und verwendeten diese Lösung für die folgenden Umsetzungen.

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäureamid. Die wasserfreie Toluol-Lösung von 6 g 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid gossen wir portionenweise und unter guter Kühlung in 100 cm³ konz. Ammoniak, wobei sofort ein weisser, voluminöser Niederschlag entstand. Dieser wurde nach 15 Minuten Stehen abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol entstanden weisse Nadeln, F. 273—275°. Erhalten: 4,4 g, Ausbeute = 79%.

20,03 mg Subst. gaben 35,07 mg CO₂ und 4,51 mg H₂O

6,12 mg Subst. gaben 0,92 cm³ N₂ (26°, 734 mm)

C₁₀H₆O₃N₃Cl Ber. C 47,72 H 2,41 N 16,70%

Gef. „ 47,78 „ 2,52 „ 16,58%

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-methylamid. 3 g 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid wurden in Toluol-Lösung mit 50 cm³ einer 33-proz. wässrigen Methylamin-Lösung versetzt und 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das ausgeschiedene Säureamid filtrierten wir ab, wuschen mit Toluol und kristallisierten aus Alkohol um. Erhalten: 2,1 g gelbe Nadeln. F. 268—269°. Ausbeute = 71%.

11,82 mg Subst. gaben 1,75 cm³ N₂ (27°, 724 mm)

C₁₁H₈O₃N₃Cl Ber. N 15,81% Gef. N 16,06%

2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-äthylamid. 3 g des oben erwähnten Säurechlorids in Toluol-Lösung liessen wir mit 50 cm³ 33-proz. wässriger Äthylamin-Lösung während 15 Minuten bei Zimmertemperatur reagieren. Das ausgeschiedene Säureamid wurde abfiltriert, mit Toluol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Erhalten: 1,9 g gelbe Nadeln, F. 257—258°. Ausbeute = 61%.

8,48 mg Subst. gaben 1,17 cm³ N₂ (29°, 727 mm)

C₁₂H₁₀O₃N₃Cl Ber. N 15,02% Gef. N 14,92%

2-n-Butylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-n-butylamid. Eine wasserfreie Toluol-Lösung von 2,5 g 2-Chlor-6-nitro-chinolin-4-carbonsäurechlorid wurde mit 15 g n-Butylamin während 5 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das ausgeschiedene Säureamid wurde abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Aus der ursprünglichen Toluol-Lösung konnte durch Einengen noch mehr Säureamid gewonnen werden. Erhalten: 1,8 g gelbe Nadelchen aus Alkohol, F. 195—196°. Ausbeute = 64%. Die Substanz war erst nach 5maligem Umkristallisieren analysenrein.

9,12 mg Subst. gaben 1,35 cm³ N₂ (19°, 727 mm)

C₁₈H₂₄O₃N₄ Ber. N 16,28% Gef. N 16,55%

2-Diäthylamino-6-nitro-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid. 2,5 g des beschriebenen Säurechlorids wurden in Toluol-Lösung mit 15 g reinem Diäthylamin während 5 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es war nur wenig Säureamid aus-

¹⁾ Griess, B. 11, 1730 (1878).

gefallen. Dieses wurde abfiltriert, mit Toluol gewaschen und aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Durch Einengen der Toluol-Lösung konnten wir noch mehr des gleichen Produktes gewinnen. Erhalten: 1,4 g gelbe Nadeln, F. 103–104°. Ausbeute = 50%.

19,71 mg Subst. gaben 45,18 mg CO₂ und 12,54 mg H₂O

10,40 mg Subst. gaben 1,56 cm³ N₂ (26°, 728 mm)

C₁₈H₂₄O₃N₄ Ber. C 62,68 H 7,02 N 16,28%

Gef. „ 62,56 „ 7,12 „ 16,40%

Zusammenfassung.

Es wurde auf die tuberkulostatische Wirksamkeit einiger Nitro-Verbindungen aufmerksam gemacht. Wir stellten das 2-Chlor-6-nitrochinolin-4-carbonsäureamid her, das wie das Antibiotikum Chloromycetin, Chlor-, Nitro- und Säureamid-Gruppen trägt. Sowohl die Einführung von Alkylresten in die Säureamid-Gruppe als auch der Ersatz der Chlorgruppe durch alkylierte Amine erniedrigt die tuberkulostatische Wirksamkeit der obigen Chinolin-Verbindung erheblich.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich;
Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der Dr. A. Wander AG., Bern.

115. Über das β -Dihydro-thebain

von H. Schmid und P. Karrer.

(18. IV. 50.)

Im Jahr 1905 liess *M. Freund*¹⁾ auf Thebain (I) Phenylmagnesiumbromid einwirken und erhielt dabei eine phenolische Base, die sich von I durch den Mehrgehalt von C₆H₅ · H unterscheidet, das Phenyl-dihydro-thebain. *L. Small* und Mitarbeiter²⁾ haben beim sorgfältigen Studium dieser Reaktion sowie derjenigen mit Methylmagnesiumjodid, gefunden, dass dabei 2 Isomere ((+) α und (+) δ) entstehen, die durch Hitze in (–) δ und (–) α Phenyl- bzw. Methyl-dihydrothebain umgelagert werden. Nach *R. Robinson*³⁾ kommt dem Phenyl-dihydro-thebain die Formel II zu, in der das Auftreten von vier Isomeren einerseits durch das asymmetrische C-Atom 10 und andererseits durch den atropisomeren Diphenylkern seine Erklärung findet. Es war nun in diesem Zusammenhang reizvoll, die Einwirkung des dem *Grignard*-Reagens ähnlichen Lithiumaluminiumhydrids auf Thebain (I) zu untersuchen, wobei bei analoger Reaktion III hätte entstehen müssen.

¹⁾ *M. Freund*, B. **38**, 3234 (1905), *M. Freund & E. Speyer*, B. **49**, 1287 (1916).

²⁾ *L. Small & E. M. Fry*, J. Org. Chem. **3**, 509 (1938); *L. Small, L. J. Sargent & J. A. Bralley*, J. Org. Chem. **12**, 839 (1947).

³⁾ *Nature* **160**, 815 (1947).