

Cyclische und acyclische Derivate der 3-Acetylcinchoninsäure, 2. Mitt.

Von

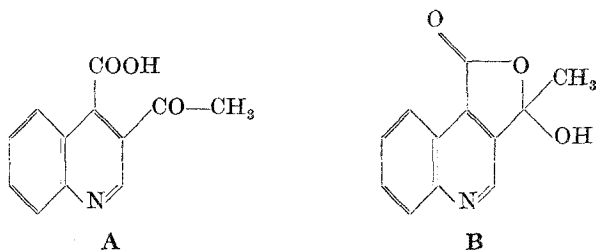
K. Hohenlohe-Oehringen und A. Rhomberg

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 27. November 1965)

Die Darstellung von präparativ wichtigen Derivaten der Keto- und der Lactolform der 3-Acetylcinchoninsäure wird beschrieben.

Die von uns beschriebene¹ 3-Acetylcinchoninsäure (I) kann wie andere γ -Ketosäuren zwei Reihen von Derivaten bilden, die sich entweder von der acyclischen Form (Typ A) oder von der cyclischen Lactolform (Typ B) ableiten. Die 3-Acetylcinchoninsäure selbst liegt, wie wir gezeigt haben¹, nur in der offenen Form A vor, im Gegensatz zur Acetophenon-o-



carbonsäure, für die früher zwar auch die offene Form angenommen, neuerdings jedoch durch *NMR* und IR-Spektren die cyclische „Pseudo“-struktur bewiesen wurde². Die präparativen Möglichkeiten zur Darstellung beider Reihen, sowie die Identifizierungs- und Zuordnungsmöglichkeiten sind bei ähnlichen Verbindungstypen im Prinzip bereits

¹ 1. Mitt.: K. Hohenlohe-Oehringen, A. Rhomberg und H. Bretschneider, Mh. Chem. **97**, 135 (1966).

² D. S. Erley, W. J. Potts, P. R. Jones und P. J. Desio, Chem. and Ind. **1964**, 1915.

bekannt (*Jones*³), so daß im Folgenden nur die präparativ wichtigsten Derivate der 3-Acetylcinchoninsäure (I) (Ester, Amide, Säurechlorid und Anhydrid) beschrieben werden sollen. Hinsichtlich der Zuordnung der Derivate sei nur erwähnt, daß die IR-Spektren der offenen Derivate (Typ A) von denen der cyclischen „Pseudoform“ (Typ B) in sehr charakteristischer Weise verschieden sind. Im Falle der 3-Acetylcinchoninsäurederivate wird bei offenen Formen die meist ziemlich lagekonstante CH_3CO -Bande ($1680\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$) und zusätzlich eine weitere Carbonylbande der entsprechenden funktionellen Gruppe ($-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CONR}_2$) gefunden, während die cyclischen Pseudoformen meist nur eine Carbonylbande aufweisen.

3-Acetylcinchoninsäure, Säurechlorid und ein gemischtes Pseudoanhydrid

Da die 3-Acetylcinchoninsäure in der acyclischen Form (Typ A) vorliegt, weist ihr IR-Spektrum zwei Carbonylbanden (CH_3CO -: 1700 cm^{-1} und Carboxyl-: 1745 cm^{-1}) auf. Das mit Thionylchlorid hergestellte Säurepseudochlorid (II) hingegen muß der cyclischen Reihe (Typ B) zugeordnet werden (IR-Spektrum zeigt nur eine Carbonylbande bei 1800 cm^{-1}) (Vers. 1). Diese Befunde stehen mit Angaben über die Benzophenon-o-carbonsäure in Einklang (z. B. *W. Graf*⁴).

Ebenfalls cyclisch ist das präparativ wichtige gemischte Pseudo-3-acetylcinchoninsäure-essigsäureanhydrid (III), welches durch Erhitzen von I mit Acetanhydrid entsteht (Vers. 2).

Ester

a) *Methylester*: Die üblichen Veresterungsmethoden (Diazomethan, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+$ oder Thionylchlorid/Methanol nach *Brenner*⁵) liefern ausnahmslos den acyclischen Methylester (IV), aber auch die Umsetzung von cyclischen Derivaten führt meist zum acyclischen Methylester (Typ A). So erhält man z. B. aus dem Säure-pseudochlorid (II B) mit Methanol (Vers. 4) oder aus dem Pseudo-Mischanhydrid (III B) mit Methanolat (Vers. 5) den acyclischen Methylester. Einzig durch vorsichtige Methanolyse des Säure-pseudochlorides (II B) nach *Meyer*⁶ kann der cyclische Methyl-pseudoester (V, Typ B) hergestellt werden (Vers. 6).

b) *Benzylester*: Sowohl das Säure-pseudochlorid (II B) als auch das Pseudo-Mischanhydrid (III B) liefern mit Benzylalkohol, bzw. Benzyl-

³ *P. R. Jones*, Chem. Rev. **63**, 461 (1963).

⁴ *W. Graf, E. Girod, E. Schmid und W. G. Stoll*, Helv. Chim. Acta **42**, 1085 (1959).

⁵ *M. Brenner und W. Huber*, Helv. Chim. Acta **36**, 1109 (1953).

⁶ *H. Meyer*, Mh. Chem. **25**, 475 (1904).

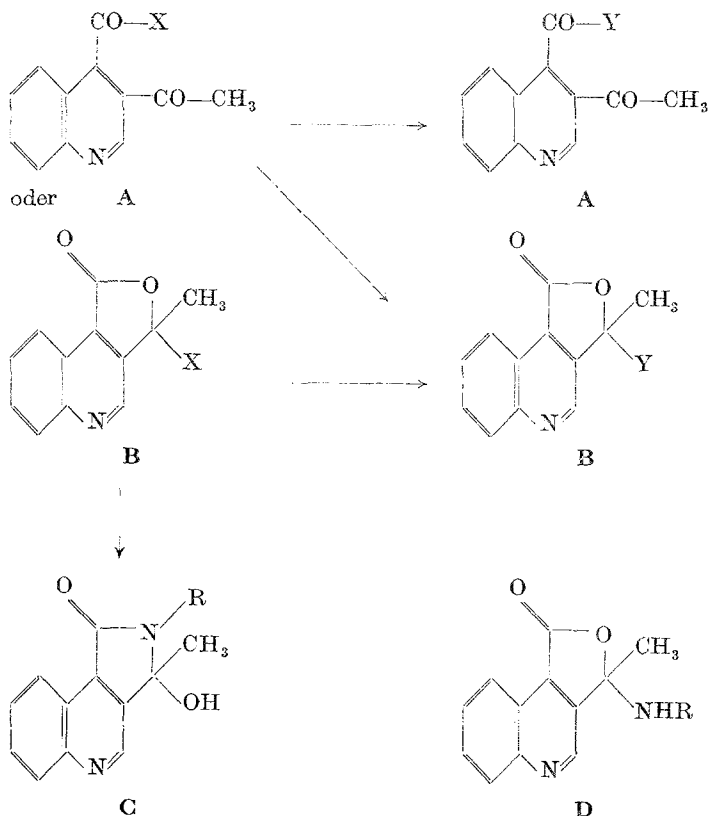
alkoholat, im Gegensatz zu der Reaktion mit Methanol, ausschließlich den cyclischen Benzyl-pseudoester (VI, Typ B, Vers. 7a und b).

Amide

Die größten präparativen Schwierigkeiten bereitete anfänglich die Darstellung von Amidinen. Der 3-Acetylcinchoninsäuremethylester (IV A)

Übersicht über die Reaktionsarten

Typ A	→	Typ B	: Vers. 1, 2
Typ A	→	Typ A	: Vers. 3 (3a, 3b)
Typ B	→	Typ A	: Vers. 4, 5, 9, 10
Typ B	→	Typ B	: Vers. 6, 7
Typ B	→	Typ C	: Vers. 8, 10



reagiert auch bei mehrstündigem Erwärmen (5 Stdn.) mit Piperidin oder Dimethylamin nicht zum gewünschten Amid; IV A konnte unverändert zurückgewonnen werden. Mit (as)-Dimethyläthylendiamin reagiert der Ester zwar schon bei Zimmertemperatur, es entsteht aber

kein Amid, sondern ein ziemlich instabiles Produkt der Zusammensetzung $C_{21}H_{35}O_3N_5$, das nicht weiter untersucht wurde (Vers. 11).

Aus dem cyclischen Benzyl-pseudoester (VI B) kann durch kurzes Erwärmen mit Benzylamin das ebenfalls cyclische Pseudo-benzylamid (IX) vom Typ C dargestellt werden (Vers. 8).

Das Säurepseudochlorid (II B) läßt sich zwar mit Aminen in Amide überführen, jedoch ist bei diesen Versuchen die Verharzung so groß, daß Amidausbeuten über 35% nicht erzielt werden konnten (z. B. Dimethylamid VII A, Vers. 9).

Als ideales Ausgangsprodukt zur Darstellung von Amid en erwies sich das gut zugängliche Pseudo-Mischanhydrid (III B). Schon bei Zimmertemp. setzt es sich mit Aminen um und liefert mit 80—90proz. Ausbeute die entsprechenden Pseudo-amide (Vers. 10); Ammoniak und primäre Amine liefern dabei stets cyclische Amide (Pseudoamide, Typ C, z. B. VIII, IX), während sekundäre Amine nur Amide (Typ A) bilden (z. B. Dimethylamid VII A, Vers. 10). Reaktionsprodukte vom Typ D, bei denen formal die OH-Gruppe der Lactolform der 3-Acetylcinchoninsäure durch eine Aminogruppe substituiert ist, konnten nicht beobachtet werden, auch nicht bei der Umsetzung des Säurechlorides mit Aminen, was mit Befunden der Literatur (*Jones*²) übereinstimmt.

Die Mikroanalysen dieser Arbeit wurden im mikroanalyt. Labor des Physikal.-Chem. Universitätsinstitutes Wien, Leiter Dr. J. Zak, ausgeführt.

Für die Überlassung größerer Mengen Ketobutyraldehyddimethylacetal wird den Chem. Werken Hüls, insbes. Herrn Dir. Prof. W. Franke, für verschiedentliche Förderung dieser Arbeit der Hoffmann La Roche AG, Basel und Wien, auch an dieser Stelle verbindlichst gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: 3-Acetylcinchoninsäure-pseudochlorid II B

10,0 g I werden mit 80 ml $SOCl_2$ unter Rückfluß bis zum Ende der HCl-Entwicklung gelöst. Dann wird eingedampft und aus absol. Dioxan umkristallisiert. Ausb. 87%, Schmp. 130—133°. (IR-Spektrum: eine Carbonylbande bei 1800 cm^{-1} .) Wegen der Instabilität des Säurechlorides wurden nur Derivate analysiert z. B. der Methylester (IV, Vers. 3).

Versuch 2: Pseudo-3-acetylcinchoninsäure-essigsäureanhydrid III B

100 g I werden in 250 ml Ac_2O 30 Min. zum Rückfluß erhitzt; danach wird das überschüssige Ac_2O im Vak. abdestilliert, der Rückstand in 100 bis 120 ml Benzol aufgenommen und nach Zugabe von ca. 30—40 ml Petroläther (*PÄ*) auskristallisieren lassen. Nach Aufarbeitung der Mutterlauge und Umkristallisation aus Benzol/*PÄ* erhält man 90,5% reines (III B), Schmp. 117—118°.

Das Mischanhydrid III B setzt sich leicht mit Basen um (Amine, Alkoholat). Gegen sauer katalysierte Alkoholyse ist III B auffallend stabil. Im IR-Spektrum fehlt die Bande der Ketocarbonylgruppe ($\text{CH}_3\text{CO}-$) weshalb ein offenes Anhydrid unwahrscheinlich ist. Es treten dagegen 2 Carbonylbanden (1780 und 1775 cm^{-1}) auf, die mit einer cyclischen Struktur in Einklang stehen.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 65,36, H 4,31. Gef. C 65,49, H 4,27.

Versuch 3: 3-Acetylcinchoninsäuremethylester IV A.

50 g I werden in 500 ml absol. Methanol suspendiert, bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet und anschließend wird 4 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen sättigt man noch einmal mit HCl-Gas und erhitzt weitere 4 Stdn. Dann wird der größte Teil des Methanols abdestilliert und nach Zugabe von 400 ml Na_2CO_3 -Lösung der freie Ester mit Essigester extrahiert. Nach Umkrist. aus Methanol erhält man 60% IV A; Schmp. $110-111^\circ$ (IR-Spektrum: Estercarbonylbande 1725 und Ketonbande 1680 cm^{-1}).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 68,11, H 4,84, N 6,11.
Gef. C 68,18, H 4,93, N 6,05.

Versuch 3a: mit CH_2N_2

I, in Methanol gelöst, liefert mit überschüss. äther. CH_2N_2 -Lösung bei 10° (mech. Rühren) 95% IV A.

Versuch 3b: Methanol/ SOCl_2

3,12 g SOCl_2 werden bei 0° zu 5,6 g Methanol getropft. Dann gibt man 5 g I dazu und rührt 4 Stdn. bei 40° . Die klare Lösung wird eingedampft und wie in Vers. 3 aufgearbeitet. Ausb. 45% IV A.

Versuch 4: IV A (aus dem Säure-pseudochlorid II B)

5 g II B werden in 30 ml absol. Methanol 1 Stde. zum Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie Vers. 3 (Ausb. 44% IV A).

Versuch 5: IV A (aus dem Pseudo-Mischanhydrid III B)

III B wird langsam in die 10—15fache Menge absol. Methanol, in dem vorher die entspr. Menge met. Na (1 g At Na/1 Mol III B) gelöst wurde, eingetragen. Dann wird 1 Stde. erwärmt und wie in Vers. 3 aufgearbeitet; Ausb. 75,2% IV A.

Versuch 6: Pseudo-Methylester V B

2 g Säure-pseudochlorid II B werden vorsichtig bei 0° in 10 ml absol. Methanol + 1 g bis 1,5 g CaCO_3 eingetragen und die Mischung 20 Stdn. bei -10° stehen gelassen. Danach wird mit ca. 50 ml Äther versetzt, bei 0° 20 ml wäßr. NaHCO_3 -Lösung hinzugefügt und die Ätherphase nach Abtrennung und Filtration vorsichtig eingedampft. Durch vorsichtiges Umkristallisieren aus wenig Methanol und Zugabe von etwas $P\ddot{A}$ werden ca. 30% Pseudo-Methylester (V B) erhalten.

V B ist instabil, katalyt. Mengen Säure oder Alkali wandeln es in den Methylester (IV A) um.

Schmp. (V B) 105—111°; das IR-Spektrum zeigt die für Derivate vom Typ B charakt. Carbonylbande bei 1780 cm⁻¹.

Versuch 7a: Pseudo-Benzylester VI B (aus dem Säure-pseudochlorid II B)

5 g II B werden mit 25 ml Benzylalkohol 1 Stde. auf 150° erhitzt; dann wird das Benzylester-Hydrochlorid mit überschüss. äther. HCl als dunkelbraunes Öl gefällt. Nach Abdekantieren des Äthers wird Na₂CO₃-Lösung hinzugefügt und der rohe Ester mit CHCl₃ extrahiert. Nach 2maliger Umkrist. aus Aceton erhält man 31,3% VI B, Schmp. 119—122°. IR-Spektrum: eine CO-Bande bei 1780 cm⁻¹.

C₁₉H₁₅O₃N. Ber. C 74,74, H 4,95. Gef. C 74,59, H 5,07.

Versuch 7b: Pseudo-Benzylester VI B (aus dem Pseudo-Mischanhydrid III B)

III B wird in Benzylalkohollösung (1 g At Na pro 1 Mol III B) eine Stde. auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ester (VI B) mit überschüss. äther. HCl als Hydrochlorid gefällt und wie in Vers. 7a aufgearbeitet. Ausb. 37%.

Versuch 8: Pseudo-Benzylamid (IX C) aus VI B

VI wird in der 8fachen Menge Äther suspendiert, Benzylamin (1 Mol Überschuß) zugegeben und das nach ca. 15 Min. ausfallende Amid abfiltriert (geg. etwas erwärmen!). Nach Umkrist. aus Methanol werden 70,5% reines IX C erhalten; Schmp. 205—206,5°. IR-Spektrum: Lactam-Carbonylbande 1710 cm⁻¹.

C₁₉H₁₆O₂N₂. Ber. C 74,98, H 5,30. Gef. C 75,00, H 5,33.

Versuch 9: Dimethylamid VII A (aus dem Säurechlorid II B)

Eine Suspension von 10 g II B in 100 ml CHCl₃ wird langsam bei 0° in 100 ml 10proz. benzol. Dimethylaminlösung eingetragen. Das Dimethylamin-Hydrochlorid wird durch 2maliges Ausschütteln mit wenig Wasser entfernt. Der nach Eindampfen der CHCl₃-Benzol-Phase resultierende Rückstand (dunkel gefärbtes Harz) wird in Aceton gelöst und nach Reinigung mit Tierkohle auskristallisiert. Ausb. 35%, Schmp. 136—138°. IR-Spektrum: Amid I 1650 cm⁻¹, Ketocarbonyl 1720 cm⁻¹.

C₁₄H₁₄O₂N₂. Ber. N 11,56. Gef. N 11,45.

Versuch 10: Allgem. Vorschrift zur Darstellung von Amiden des Typs A und C, ausgehend vom Pseudo-Mischanhydrid III B

III B wird langsam in eine alkohol. Lösung des betreff. Amins eingetragen (für 1 Mol III B verwendet man 1,2—1,5 Mol eines schwerflüchtigen Amins, leichtflüchtige Amine müssen mit größerem Überschuß eingesetzt werden). Unter Selbsterwärmung geht III B in Lösung. Zur Vervollständigung der Reaktion erhitzt man noch 10 Min. auf ca. 80°, dann wird etwas eingengt und das Amid in der Kälte auskristallisieren lassen. Ausb. 80—90%. Mit NH₃ wird so das Pseudoamid VIII C erhalten; Schmp. 210—211°.

C₁₂H₁₀N₂O₂. Ber. C 67,28, H 4,71, N 13,08.
Gef. C 67,25, H 4,63, N 13,00.

Analog wurde IX C und VII A dargestellt.

Versuch 11: Reaktion des Methylesters IV A mit (as)-Dimethyläthylendiamin zu $C_{21}H_{35}O_3N_5$

7 g IV werden in 30 ml Äther suspendiert und 6 g (as)-Dimethyläthylendiamin zugegeben. Man läßt 5 Min. bei 20° stehen und reibt dann solange mit einem Glasstab an der Kolbenwand, bis sich ein weißer Niederschlag abscheidet; gleichzeitig geht der Ester in Lösung. Man läßt noch 15 Min. bei 0° stehen, filtriert ab und kristallisiert vorsichtig das instabile Produkt aus Benzol—*P* $\bar{A}$ um (max. auf 35° erwärmen). Ausb. 58%, Schmp. 91—94°.

$C_{21}H_{35}O_3N_5$. Ber. C 62,19, H 8,70, N 17,27, CH_3O 7,65.

Gef. C 62,63, H 8,48, N 17,79, CH_3O 7,36.

Das IR-Spektrum, welches keine Estercarbonylbande enthält, läßt eine eindeutige Strukturzuordnung nicht zu. Die Verbindung ist äußerst instabil, beim Erwärmen oder beim Lagern entsteht unter Abspaltung von Diamin ein braunes Öl. Nach Lösen der frisch hergestellten Verbindung in kalter 2*n*-NaOH kann (as)-Dimethyläthylendiamin extrahiert werden. Die Verbindung wurde nicht weiter untersucht.