

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 537–543 (1977)

Peter Nickel und Rainer Zimmermann²⁾Gegen Malaria wirksame 6-Aminoquinoline, X¹⁾

Versuche zur Darstellung von Mono- und 2.4-Bis-Hydroxymethylderivaten

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg und Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
(Eingegangen am 6. August 1976)

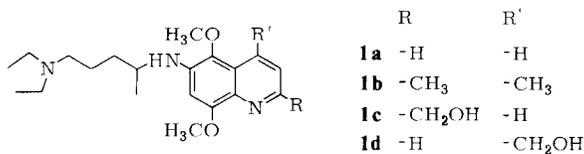
Versuche 5,8-Dimethoxychinolin-2,4-dicarbonsäure **10c**, deren Dichlorid **11c** oder deren Ester **12c** und **13c** zu 2,4-bis-Hydroxymethyl-5,8-dimethoxychinolin **6c** zu reduzieren waren nicht erfolgreich. Die Chinolin-2- bzw. 4-Mono-carbonsäureester **12d** bzw. **12e** ließen sich dagegen glatt zu den entsprechenden 2- bzw. 4-Hydroxymethylchinolinen **6d** bzw. **6e** reduzieren.

Antimalarial 6-Aminoquinolines, X¹⁾:

Further Experiments on 2- and 4-Hydroxymethyl Derivatives

Attempts to reduce 5,8-dimethoxyquinoline-2,4-dicarboxylic acid **10c**, the dichloride **11c** or the esters **12c** and **13c** to 2,4-bis(hydroxymethyl)-5,8-dimethoxyquinoline **6c** were not successful. However, the esters **12d** and **12e** of the 2- and 4-monocarboxylic acids could be easily reduced to yield the 2- and 4-hydroxymethyl derivatives **6d** and **6e**.

Bei den gegen Malaria wirksamen 6-Aminoquinolinen vom Typ **1** könnte die im Vergleich zu **1a** niedrige Toxizität des 2,4-Dimethyl-Derivates **1b** darauf beruhen, daß die Methylgruppen in 2- und 4-Stellung von **1b** im Stoffwechsel hydroxyliert werden¹⁾.



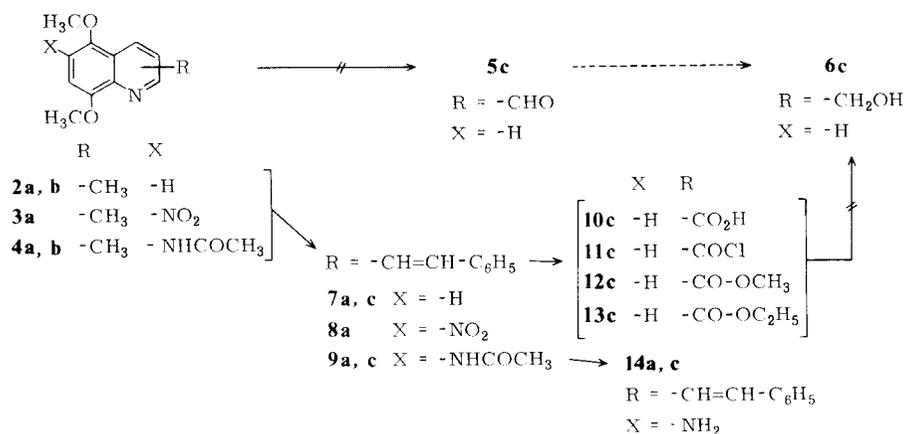
1 IX. Mitt.: P. Nickel, R. Zimmermann und E. Fink, Arch. Pharm. (Weinheim), 310, 529 (1977).

2 R. Zimmermann, Dissertation Erlangen 1971.

Um den Einfluß einer solchen Hydroxylierung auf die biologische Aktivität zu untersuchen, planten wir Derivate von **1b** herzustellen, in denen eine oder beide Methylgruppen hydroxyliert sind.

Bei der biologischen Prüfung der mono-Hydroxymethyl-Derivate **1c** und **1d** waren keine gut reproduzierbaren Ergebnisse zu erhalten¹⁾, da **1c** und **1d** in Lösung sehr instabil sind. Da für Hydroxyderivate von **1b** eine vergleichbare Instabilität zu erwarten war, haben wir die begonnenen Synthesen nicht weiter verfolgt. Wir berichten hier über die durchgeführten Versuche.

Chemisch theoretischer Teil



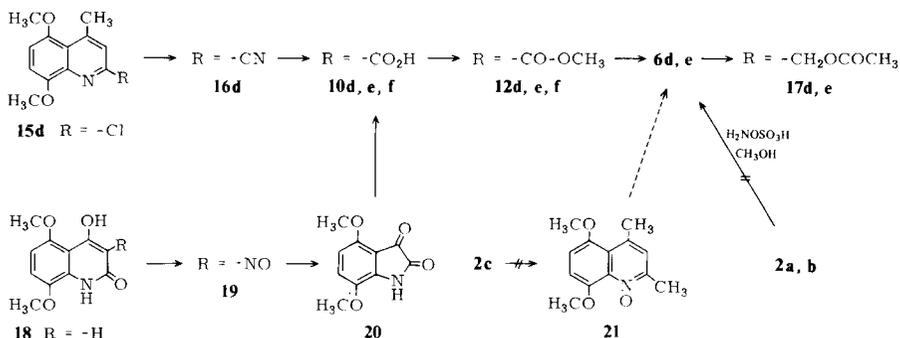
2-17	Substituenten in	
	2-	4-
a	R	H
b	H	R
c	R	R
d	R	CH ₃
e	CH ₃	R
f	C ₆ H ₅	R

Ausgangsprodukt für das 2,4-bis-Hydroxymethylchinolin **6c** könnte der Chinolin-2,4-dialdehyd **5c** sein. Versuche **2c** mit Selenoxid¹⁾ zu **5c** zu oxidieren waren jedoch erfolglos (vergl. ³⁾). Als weiteres Ausgangsprodukt für **6c** bot sich die 5,8-Dimethoxy-2,4-

3 P. Duballet, A. Godard, G. Queguiner und P. Pastour, J. Heterocycl. Chem. 10, 1077 (1973).

chinolindicarbonsäure **10c** an. Diese war durch Permanganat-Oxidation^{4,5)} des 5.8-Dimethoxy-2.4-distyrylchinolins **7c** gut zugänglich. Die 2-Mono- und 2.4-Distyrylchinoline **7–9** wurden glatt erhalten bei der Umsetzung von **2a, c, 3a** oder **4a, c** mit Benzaldehyd in Acetanhydrid⁶⁾ oder unter Zusatz von Zinkchlorid⁷⁾.

Bei Versuchen die Dicarbonsäure **10c**, deren Dichlorid **11c** oder die Methyl- bzw. Äthylester **12c** bzw. **13c** unter verschiedensten Reaktionsbedingungen mit Lithiumalanat zu reduzieren, konnte kein **6c** isoliert werden. Im DC konnte zwar das Entstehen eines einheitlichen Produktes (blaue Fluoreszenz) beobachtet werden. Bei der Aufarbeitung der Ansätze färbten sich diese jedoch innerhalb weniger Minuten tiefviolett. Auch in der Literatur sind bisher keine 2.4-bis-Hydroxymethylchinoline beschrieben. Ein 2.4-bis-Hydroxymethylpyridin wurde dagegen mit sehr geringer Ausbeute aus Pyridin-2.4-dialdehyd mit Lithiumalanat erhalten⁸⁾.



2–17	Substituenten in	
	2–	4–
a	R	H
b	H	R
c	R	R
d	R	CH ₃
e	CH ₃	R
f	C ₆ H ₅	R

4 R.C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Bd. 4, John Wiley & Sons, Inc., New York 1952.

5 K.N. Campbell, C.H. Helbing, J.F. Kerwin, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1840 (1946).

6 C.E. Kaslow und R.D. Stayner, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1716 (1945).

7 K.N. Campbell, R.S. Tipson und R.C. Elderfield, *J. Org. Chem.* **11**, 803 (1946).

8 G. Queguiner und P. Pastour, *C.R. Acad. Sci.* **258**, 5903 (1964).

Die Methylester **12d** und **12e** der 5,8-Dimethoxy-4-methylchinolincarbonsäure-(2) **10d** bzw. der isomeren 4-Carbonsäure **10e** ließen sich dagegen bei Raumtemp. mit Lithiumalanat glatt zu den 2- bzw. 4-Mono-hydroxymethyl-chinolin **6d** bzw. **6e** reduzieren. Ein Arbeiten bei höherer Temp. verschlechterte die Ausbeute. Ähnliche Erfahrungen wurden bei der Reduktion von 2-Phenylchinolin-4-carbonsäuremethyl-ester gemacht⁹⁾; dort wird deshalb eine Reaktionstemp. von -12° bis -15° empfohlen. Bei so tiefen Temperaturen war jedoch keine Reduktion von **12d** oder **12e** zu erreichen. **6e** fiel kristallin an und war haltbar. Die 2-Hydroxymethylverbindung **6d** fiel dagegen als Öl an, das sich innerhalb weniger Stunden tiefviolett verfärbte. Die Acetyl-derivate **17d** und **17e** waren kristallin und haltbar.

10d wurde durch saure Hydrolyse aus dem 2-Cyanchinolin **16d** erhalten. **16d** wurde aus dem entsprechenden 2-Chlorchinolin **15d**¹⁷⁾ mit Kupfer(I)-cyanid erhalten; nur in N-Methylpyrrolidon-(2)¹¹⁾ ergab diese Reaktion gute Ausbeuten (weitere versuchte Lösungsmittel: Pyridin, Chinolin, DMF).

Ausgangsprodukt für **10f** war das 4,7-Dimethoxyisatin (**20**). Die Synthese von **20**, die bereits ohne Erfolg auf verschiedene Weise versucht worden war¹²⁾, gelang glatt nach der Methode von *Baeyer*¹³⁾. 5,8-Dimethoxy-4-hydroxy(1H)chinolon-(2) (**18**) wurde zu **19** nitrosiert. Beim Erhitzen von **19** in verd. Schwefelsäure entstand **20** in hoher Ausbeute. **20** lieferte beim Umsetzen mit Aceton bzw. Acetophenon nach der Methode von *Pfitzinger*⁴⁾ 2-Methyl- bzw. 2-Phenyl-5,8-dimethoxychinolin-4-carbonsäure (**10e**) bzw. (**10f**).

6d müßte auch zugänglich sein durch eine Behandlung des Chinolin-N-oxids **21** mit Acetanhydrid¹⁴⁾. Es gelang uns jedoch nicht, aus **2c** auf übliche Weise¹⁴⁾ das N-Oxid **21** zu erhalten. Dieser Mißerfolg beruht wahrscheinlich auf einer sterischen Hinderung der Reaktion durch die 8-Methoxygruppe in **2c**.

Eine direkte Einführung der Hydroxymethylgruppe in die 2- oder 4-Stellung des Chinolins soll durch Umsetzung von Chinolin mit Methanol und Hydroxylamin-O-sulfonsäure gelingen¹⁵⁾. Uns gelang es nicht, auf diese Weise **6d** oder **6e** aus **2a** bzw. **2b** zu erhalten. Eine Erklärung für diesen Mißerfolg könnte der postulierte Reaktionsmechanismus für diese Reaktion liefern¹⁶⁾. Es wird angenommen, daß zunächst eine Reaktion am Chinolinringstickstoff erfolgt unter Bildung einer N-Aminoverbindung.

9 K.W. Rosenmund und F. Zymalkowski, Chem. Ber. 85, 152 (1952).

10 P. Nickel und E. Fink, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 367.

11 M.S. Newman und H. Boden, J. Org. Chem. 26, 2525 (1961).

12 J.M. Gulland, R. Robinson, J. Scott und S. Thornley, J. Chem. Soc. 1929, 2924.

13 Houben-Weyl-Müller 7/4, S. 23, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

14 E. Ochiai, Aromatic Amine Oxides, Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London-New York 1967.

15 M.H. Palmer und P.S. McIntyre, Tetrahedron Lett. 1968, 2147.

16 T. Okamoto, M. Hirobe und T. Yamzaki, Chem. Pharm. Bull. (Tokoi) 14, 512 (1966).

Die Entstehung einer solchen Verbindung könnte, ähnlich wie die Bildung des N-Oxids **21** oder wie die Quaternisierung¹⁷⁾, durch die 8-Methoxygruppe sterisch gehindert werden.

Für eine Unterstützung dieser Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vergl.¹⁾

A) 4,7-Dimethoxyisatin (**20**)

Eine eisgekühlte Lösung von 5.0 g (23 mmol) **18**¹⁸⁾ in 50 ml 2 N HCl wurde tropfenweise mit einer Lösung von 2 g (29 mmol) NaNO₂ in 20 ml Wasser versetzt und anschließend eine Std. gerührt. Der entstandene tiefrote Niederschlag (**19**) wurde gut mit Wasser gewaschen und in 50 ml 2 N NaOH gelöst. Das aus dieser Lösung mit 10 ml Eisessig ausgefällte **19** (Schmp. 219–221°, Zers.) wurde in 150 ml 6 M H₂SO₄ 1 Std. gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde 10 Std. in einem Flüssig-flüssig-Extraktor mit Chloroform extrahiert. Der nach Verjagen des Chloroforms verbleibende Rückstand ergab aus Eisessig tiefrote Kristallwürfel **20** (4.0 g, 84 % d. Th.) vom Schmp. 255–256°.

C₁₀H₉NO₄ (207.3) Ber.: N 6.76 %, Gef.: N 6.83 %

B) 2-Methyl- und 2-Phenyl-5,8-dimethoxychinolin-carbonsäure-(4) (**10e**) bzw. (**10f**) und deren Methylester (**12e**) bzw. (**12f**)

a) 2.1 g (10 mmol) **20**, 10 ml 10 N NaOH und 5 ml Aceton wurden 15 Std. gekocht. Der Ansatz wurde mit 1 N HCl auf pH 3 gebracht. Das ausfallende **10e** wurde als Rohprodukt weiterverarbeitet. Eine Analysenprobe wurde aus 2 N CH₃COOH kristallisiert.

10f wurde auf analoge Weise durch 15 Std. Kochen von 3.5 g (17 mmol) **20**, 3.8 g (32 mmol) Acetophenon, 10 ml 10 N NaOH und 20 ml Äthanol hergestellt.

b) Aus **10e** und **10f** wurden mit Diazomethan¹⁹⁾ die Methylester **12e** bzw. **12f** hergestellt. Analytische Daten S. Tabelle 1.

C) 2-Cyan-5,8-dimethoxy-4-methylchinolin (**16d**)

25.0 g **15d**¹⁰⁾, 20 g CuCN und 100 ml N-Methylpyrrolidon-(2) wurden 30 min. gekocht. Der Ansatz wurde in eine Lösung von 50 g NaCN in 250 ml Wasser gegossen und 1 Std. gerührt. Das ausfallende Produkt wurde durch SC (Al₂O₃/Benzol) und Kristallisation aus Eisessig gereinigt. Analytische Daten s. Tabelle 1.

D) 5,8-Dimethoxy-4-methylchinolin-2-carbonsäure (**10d**) sowie deren Methyl- und Äthylester (**12d**) und (**13d**)

20g **16d** wurden in 150 ml konz. HCl 3 Std. gekocht. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen und mit Ammoniak auf pH 4 gebracht. Das ausfallende **10d** ergab nach Kristallisation aus Wasser hellgrüne Kristalle.

17 P. Nickel und E. Fink, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 442 (1972).

18 P. Nickel, H. Barnickel, L. Preißinger, E. Fink und O. Dann, Arzneim.-Forsch. im Druck.

19 Houben-Weyl-Müller, 7/1, S. 471, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

Tabelle 1: 5,8-Dimethoxychitoline

Nr.	2	4	a)	Edukt	Vorschrift	Ausb. %	Schmp. °	b) Krist. aus	DC c) hRf 1. 2.	Nachweis	Summen- formel	Mol. (Äquiv.) Masse Ber.:	Äquiv.- Masse d) Gef.:
16d	-CN	-CH ₃	-H	15d	C	54	198-200 E		49 gf		C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂	228.3	226.0
10d	-CO ₂ H	-CH ₃	-H	16d	D	79	182-184 W (Zers.)				C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	247.3	246.0
12d	-CO-OCH ₃	-CH ₃	-H	10d	D	46	152-154 BL		50 gf		C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	261.3	262.0
13d	-CO-OC ₂ H ₅	-CH ₃	-H	10d	D	51	100-101 BL		52 gf		C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	275.3	274.0
6d	-CH ₂ OH	-CH ₃	-H	12d	E	73	Öl				C ₁₃ H ₁₅ NO ₃	233.3	e)
17d	-CH ₂ O-COCH ₃	-CH ₃	-H	6d	f)	50	100-102 L		65 bf		C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	275.3	274.0
10e	-CH ₃	-CO ₂ H	-H	20	Ba	92	252-254 EW				C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	247.3	246.0
12e	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-H	10e	Bb	96	133-135 B		48 gf		C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	261.3	263.0
6e	-CH ₃	-CH ₂ OH	-H	12e	E	41	142-144 B		29 bf		C ₁₃ H ₁₅ NO ₃	233.3	232.0
17e	-CH ₃	-CH ₂ O-COCH ₃	-H	6e	f)	34	120-123 L		65 bf		C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	275.3	284.0
10f	-C ₆ H ₅	-CO ₂ H	-H	20	Ba	46	133-134 W (Zers.)				C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	309.3	314.0
12f	-C ₆ H ₅	-CO ₂ CH ₃	-H	10f	Bb	88	130-132 B		57 gf		C ₁₉ H ₁₇ NO ₄	323.4	323.0
7a	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	-H	2a	Fb	61	80-81 L h)		63 67 gf		C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	291.4	290.5
8a	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	-NO ₂	3a	Fa	77	173-174 G		68 64 gel		C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	336.4	335.0
9a	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	-NHAc	4a	Fb	60	203-204 A		38 30 gf		C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	348.4	347.0
14a	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	-NH ₂	9a	g)	80	128-129 T		35 33 gf		C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	306.4	308.0
7c	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH=CH-C ₆ H ₅	-H	2c	Fa	54	154-155 A		65 70 gf		C ₂₇ H ₂₃ NO ₂	393.5	393.0
9c	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH=CH-C ₆ H ₅	-NHAc	4c	Fb	44	219-222 A		59 gf		C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₃	450.5	447.0
14c	-CH=CH-C ₆ H ₅	-CH=CH-C ₆ H ₅	-NH ₂	9c	g)	80	203-206 B		41 of		C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	408.5	413.0
10c	-CO ₂ H	-CO ₂ H	-H	7c	Ga	95	204 (Zers.)				C ₁₃ H ₁₁ NO ₆	277.2	280.0
11c	-COCl	-COCl	-H	10c	Gb	50	123-127 L				C ₁₃ H ₉ NO ₄ Cl ₂	312.1	e)
12c	-CO ₂ CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-H	11c	Gc	67	162-164 M		47 gf		C ₁₅ H ₁₅ NO ₆	305.3	308.0
13c	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	11c	Gc	57	115-116 A		50 gf		C ₁₇ H ₁₉ NO ₆	333.3	336.0

Aus **10d** wurde mit Diazomethan¹⁹⁾ der Methylester **12d** hergestellt. Der Äthylester **13d** wurde durch 5 Std. Kochen von 5 g **10d** in 30 ml wasserfr. Äthanol und 2 ml konz. H_2SO_4 erhalten. Reinigung von **12d** und **13d** durch SC (Al_2O_3 /Benzol). Analytische Daten s. Tabelle 1.

E) 5,8-Dimethoxy-4-hydroxymethyl-2-methylchinolin (**6e**)

2,6 g (10 mmol) **12e** und 0,8 g (21 mmol) $LiAlH_4$ wurden in 100 ml wasserfr. Äther 20 Std. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurden 3 ml Wasser zugetropft. Der Ansatz wurde filtriert, der Rückstand 4 Mal mit je 100 ml Benzol ausgekocht. Aus den stark eingeeengten Benzolextrakten kristallisierte **6e** in Form farbloser Nadeln.

Auf die gleiche Weise wurde **6d** aus **12d** erhalten. **6d** fiel als Öl an, das sich beim Stehen an der Luft nach wenigen Std. violett färbte. Versuche **6c** auf die gleiche Weise aus **10c**, **11c**, **12c** oder **13c** zu erhalten waren nicht erfolgreich. Analytische Daten s. Tabelle 1.

F) 5,8-Dimethoxy-2,4-distyrylchinolin (**7c**)

a) 10 g **2c**, 15 g Benzaldehyd und 15 ml Acetanhydrid wurden 24 Std. gekocht. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen, mit NaOH alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde 2 Std. mit 50 ml 6 N HCl gerührt. Das dabei ausfallende rote Hydrochlorid von **7c** wurde gut mit Aceton gewaschen und durch Suspension in 2 N NaOH in die freie Base überführt.

b) 10 g **2c**, 0,1 g $ZnCl_2$ und 15 g Benzaldehyd wurden 30 min. auf 200° erhitzt. Der abgekühlte Ansatz wurde in Chloroform aufgenommen und wie unter a) weiter behandelt. Analytische Daten s. Tabelle 1.

G) 5,8-Dimethoxychinolin-2,4-dicarbonensäure (**10c**) sowie deren Dichlorid (**11c**) Dimethyl- und Diäthylester (**12c**) bzw. (**13c**)

a) 20 g (50 mmol) **7c** wurden in 200 ml Pyridin und 200 ml Wasser suspendiert und bei 0° unter Rühren mit 45 g (280 mmol) $KMnO_4$ versetzt (1 Std.). Nach weiteren 5 Std. Rühren wurde der Braunstein abfiltriert und 5 mal mit je 250 ml Wasser ausgekocht. Die vereinigten Extrakte wurden auf 150 ml eingeeengt und mit HCl auf pH 2 gebracht. Der ausfallende gelbe Niederschlag wurde getrocknet, 2 mal mit je 250 ml Äther digeriert (zur Entfernung der gebildeten Benzoesäure) und aus 0,5 N HCl umkristallisiert.

b) Durch 20 min. Kochen von 10 g **10c** in 80 ml $SOCl_2$ wurde **11c** (rote Krist.) erhalten.

c) Durch 30 min Kochen von 5 g **11c** in 50 ml wasserfr. Methanol bzw. Äthanol wurden die Ester **12c** bzw. **13c** erhalten (beide orangefarbene Krist.). Analytische Daten S. Tabelle 1.

a) $-NHAc = -NH-CO-CH_3$, $-NHR = -NH-CH(CH_3)(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$.

b) A = Äthanol, B = Benzol, C = Chlorbenzol,

D = Dimethylformamid (DMF), E = Eisessig,

G = Glykolmonomethyläther, L = Ligroin, M = Methanol, T = Toluol, W = Wasser.

c) DC Laufmittel: 1. Benzol/Pyridin 8 + 2, 2. Benzol/Diäthylamin 9 + 1; Nachweis: unter UV-Licht (254 oder 360 nm):

bf = blaue, gf = gelbgrüne, of = orange Fluoreszenz, gel = gelb und F. – Löschung nach Besprühen mit 0,04 proz. Natriumfluoreszeinlösung.

d) Äquiv.-Massen bestimmt durch Titration mit 0,1 N $HClO_4$ (in Dioxan), Lösungsmittel: Eisessig, Acetanhydrid oder Acetonitril.

e) nicht analysiert, als Rohprodukt weiter verarbeitet.

f) Vorschrift Bb in¹⁾.

g) Vorschrift P in¹⁰⁾.

h) Hydrochlorid von **7a** Schmp. 237–240° (Zers.).