

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 561–568 (1978)

Fritz Eiden, Ralf Wendt und Helmut Fenner

Chinolylden-Derivate¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 15. Juli 1977)

Die 4- bzw. 2-Chinolone **1a–h**, **2** und **19a** bzw. **11** und **12** reagieren mit CH-aciden Verbindungen zu den Chinolylden-Derivaten **7a–i**, **8a**, **8b**, **9a–d**, **10a**, **10b** und **22** sowie **13a**, **13b** und **14**. Die Salzbildung einiger Chinolydene mit Säuren und Basen wird untersucht.

Quinolydene Derivates¹⁾

The 4- and 2-quinolones **1a–h**, **2**, **19a** and **11**, **12** react with CH-acidic compounds to yield the quinolydene derivatives **7a–i**, **8a**, **8b**, **9a–d**, **10a**, **10b**, **22** and **13a**, **13b**, **14**, respectively. The formation of salts by some quinolydenes with acids and bases is investigated.

Da sich 4-Pyridyliden-Derivate einfach durch Erhitzen von 4-Pyridonen mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid gewinnen lassen²⁾, haben wir das Verhalten von 4-Chinolonen (4-Hydroxychinolinen) bei Umsetzungen dieser Art untersucht.

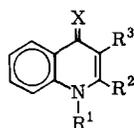
Wir fanden, daß die Chinolone **1a–h** mit den CH-aciden Verbindungen **3a** und **3b**, **4a** und **4b**, **5** und **6** in angegebener Weise unter Bildung der kristallinen, gelben bis orangefarbenen 4-Chinolylden-Derivate **7a–i**, **8a** und **8b**, **9a–d** sowie **10a** und **10b** reagierten.

7c ließ sich unter gleichen Reaktionsbedingungen auch aus dem Chinolin-4-thiol **2**³⁾ durch Reaktion mit **3a** gewinnen. **7a** und **9a** entstanden auch durch Hydrolyse von **7f** bzw. **9d** und anschließendes Erhitzen der Carbonsäuren **7e** bzw. **9c**.

1 74. Mitt. über Pyrone und Pyridone; 73. Mitt.: F. Eiden und W. Hirschmüller, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 516 (1978).

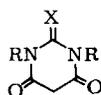
2 F. Eiden und P. Peter, Arch. Pharm. (Weinheim) 297, 1 (1964); 299, 131 (1966); F. Eiden und A. Engelhardt, ibid. 300, 211 (1967).

3 Nach J. Roos, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 619 (1888), jedoch unter Verwendung von Äthylenglykol-dimethyläther oder besser, nach E. Rosenhauer, H. Hoffmann und W. Heuser, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 2734 (1929).



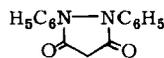
1: X = O, 2: X = S

| | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|-----------------|----------------------------------|----------------|
| 1a | H | H | H |
| b | CH ₃ | H | H |
| c | H | CH ₃ | H |
| d | CH ₃ | CH ₃ | H |
| e | H | COOH | H |
| f | H | COOC ₂ H ₅ | H |
| g | H | C ₆ H ₅ | H |
| h | H | H | Br |
| 2 | H | CH ₃ | H |



3: X = O, 4: X = S

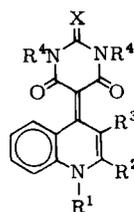
| | R |
|-------------|-------------------------------|
| 3/4a | CH ₃ |
| b | C ₂ H ₅ |



5



6



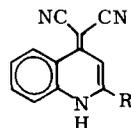
7: X = O, 8: X = S

| | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ |
|-------------|---------------------|----------------|----------------|-------------------------------|
| 7a-h | wie bei 1a-h | | | CH ₃ |
| i | wie bei 1c | | | C ₂ H ₅ |
| 8a | wie bei 1c | | | CH ₃ |
| b | wie bei 1c | | | C ₂ H ₅ |



9

| | R |
|-----------|----------------------------------|
| 9a | H |
| b | CH ₃ |
| c | COOH |
| d | COOC ₂ H ₅ |



10

| | R |
|------------|----------------------------------|
| 10a | H |
| b | COOC ₂ H ₅ |

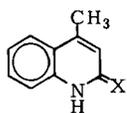
Formelschema 1

4-Chinolyriden-Derivate sind bereits dargestellt worden, und zwar durch Reaktion von 4-Chlor-chinolinen mit CH-aciden Verbindungen bzw. ihren Natriumsalzen⁴⁾.

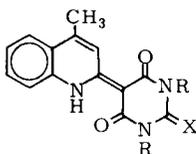
Auch das 4-Methyl-2-chinolon (2-Hydroxy-4-methylchinolin) **11** ließ sich mit CH-aciden Verbindungen durch Erhitzen in Acetanhydrid/Eisessig zu Chinolyriden-

4 A. Meyer und G. Bouchet, C. R. Acad. Sci. 227, 345 (1948); W. D. Podemore, J. Med. Chem. 11, 731 (1968).

Derivaten kondensieren: aus **11** und **3a** bzw. **3b** sowie **4b** entstanden die 1,2-Dihydro-2-chinolylden-barbitursäure-Derivate **13a**, **13b** und **14**. **13a** ließ sich auch aus dem Chinolin-2-thiol **12**⁵⁾ und **3a** darstellen.

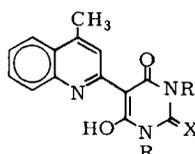


11: X = O, **12:** X = S



A

13: X = O, **14:** X = S



B

| | R |
|------------|-------------------------------|
| 13a | CH ₃ |
| b | C ₂ H ₅ |
| 14 | C ₂ H ₅ |

Formelschema 2

Chinolin-Derivate vom Typ **13** sind auch aus 1,2-Dihydro-1-methyl-2-chinolinon und CH-aciden Verbindungen unter Einwirkung von Phosphoroxychlorid und Triäthylamin erhältlich⁶⁾, aus Chinolin-N-oxiden, CH-aciden Verbindungen und Acetanhydrid⁷⁾ oder aus 2-Chlorchinolin und Alkalisalzen CH-acider Verbindungen⁸⁾.

Die ¹H-NMR-Spektren vergleichbarer 4- und 2-Chinolylden-Derivate sind sehr ähnlich, sie unterscheiden sich deutlich nur durch die Lage des Chinolin-3H-Signals, z. B. **7c** (CF₃COOD, δ-Werte, ppm): 3.10 (s, CH₃), 3.68 (s, 2 x NCH₃), 7.9–8.4 (m, 5H_{arom.}); **13a**: 2.97 (s, CH₃), 3.64 (s, 2 x NCH₃), 7.6–8.4 (m, 4H_{arom.}), 9.1 (s, 1H-3).

Die UV-Spektren der 4- und 2-Chinolylidene sind auffallend verschieden, wie der Vergleich der Spektren von **7i** und **13b** zeigt (Tab. 1). Die unterschiedlich starke Verschiebung der langwelligen Maxima in Dioxan bzw. Perchlorsäure/Essigsäure und der Vergleich mit den Spektren von **7b** (N-methyliert) und **15** spricht dafür, daß die 4-Yliden-Verbindungen in neutraler Lösung nach **7** zu formulieren sind, in saurer Lösung als Chinoliniumsalze **16**, die 2-Yliden-Derivate jedoch in neutralem Medium eher nach **13 B**, in saurer Lösung nach **17**.

Beim Erhitzen von **7a** bzw. **7c** mit Diäthylamin entstanden farblose, kristalline Substanzen, die den ¹H-NMR-Spektren zufolge aus je einem Äquivalent der Reaktionspartner bestanden. Da sich die Ausgangsubstanzen nach Säurezugabe zurückgewinnen ließen, sind die Reaktionsprodukte als Ammoniumsalze **18a**, **18b** zu formulie-

5 E. Rosenhauer, H. Hoffmann und W. Heuser, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *62*, 2730 (1929).

6 H. Bredereck und K. Bredereck, Chem. Ber. *94*, 2278 (1961).

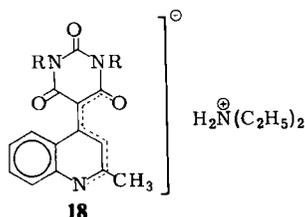
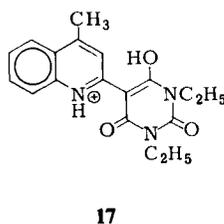
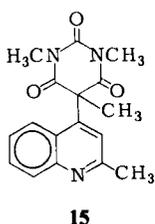
7 M. Hamana und M. Yamazaki, Chem. Pharm. Bull. *11*, 415 (1963).

8 A. L. Borrer und A. F. Haerberer, J. Org. Chem. *30*, 243 (1965).

Tab. 1: UV-Spektren von 7i, 7b, 15 und 13b

| Substanz | λ_{\max} nm in Dioxan | (log ϵ) in HClO ₄ /CH ₃ COOH |
|----------|----------------------------------|---|
| 7i | 465 (3.9) | 366 (3.8) |
| 7b | 486 (4.2) | 320 (4.0) |
| 15 | 318 (3.9) | 325 (4.0) |
| 13b | 408 (4.4) | 390 (4.4) |

ren. Auch beim Erwärmen von 7c mit Kalilauge entstand eine farblose Lösung, aus der nach dem Ansäuern wieder 7c ausfiel.



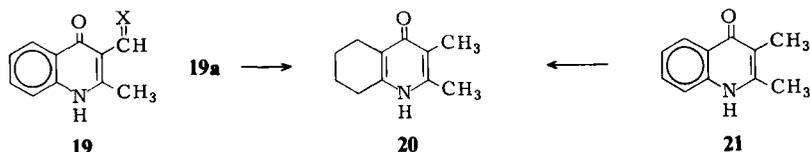
a: R = H

b: R = CH₃

Formelschema 3

Das 4-Chinolon 1c ließ sich nach dem *Reimer-Tiemann*-Verfahren in das 3-Formyl-2-methyl-4-chinolon 19a überführen. Die Aldehydgruppe war mit Hilfe des NMR-Spektrums (DMSO-D₆, δ = 11.1 ppm) und durch Bildung des Oxims 19b sowie des Phenylhydrazons 19c nachweisbar. Die 3-Stellung der Formylgruppe wurde durch das NMR-Spektrum (es fehlt das 3H-Signal – im Spektrum von 1c in CF₃COOD bei 7,22 ppm) auf folgendem Wege bewiesen: Beim katalytischen Hydrieren von 19a entstand das Dimethyl-tetrahydrochinolon 20; ¹H-NMR (CF₃COOD) δ (ppm) = 2.0 (s, breit, 4H), 2.41 (s, CH₃), 2.7 üs, CH₃), 2.6–3.2 (m, 4H), H_{arom./olefin} fehlt. 20 ließ sich auch nach dem Hydrieren des 2,3-Dimethyl-4-chinolons 21⁹⁾ isolieren.

9 M. Conrad und L. Limpach, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 2290 (1891).

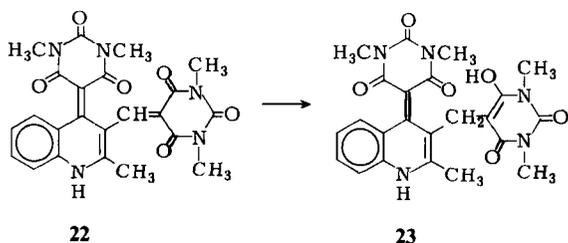


| | |
|------------|----------------------------------|
| | X |
| 19a | O |
| b | NOH |
| c | NNHC ₆ H ₅ |

Formelschema 4

19a setzte sich mit **3a** in Acetanhydrid/Eisessig zu einer kristallinen, orangefarbenen Substanz um, deren Summenformel zu einer Kondensation mit zwei Äquivalenten **3a** paßt.

Das Elektronenspektrum zeigt, daß hier, im Gegensatz zum 3-Formylchromon¹⁰⁾, nicht nur die Aldehydgruppe reagiert hatte, sondern auch ein Chinolytiden-Derivat entstanden war (Methanol, $\lambda_{\max} = 435$ nm, $\log \epsilon = 3.6$; zum Vergl. das UV-Spektrum von **7c** in Methanol: $\lambda_{\max} = 420$ nm, $\log \epsilon = 4.2$), und auch das ¹H-NMR-Spektrum (CF₃COOD) paßt zur Formel **22**: δ (ppm) = 3.0 (s, CH₃), 3.48 und 3.60 (s/s, 4 x NCH₃), 8.0–8.3 (m, 4H_{arom.}), 8.80 (s, 1H_{olefin.}). **22** ließ sich durch katalytisches Hydrieren in **23**, eine gelbe, kristalline Substanz, überführen. Dem ¹H-NMR-Spektrum zufolge ist die Verbindung in CF₃COOD enolisiert ($\delta = 3.92$ ppm, s, breit, 2H).



Formelschema 5

Dem Fonds der chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit, Frau A. Huber-Loth für ihre interessierte und fleißige Mitarbeit beim Experimentieren.

Experimenteller Teil

1,4- bzw. 1,2-Dihydro-4- bzw. -2-chinolytiden-Derivate **7**, **8**, **9**, **10**, **13**, **14**. – Allgemeine Vorschrift

10 F. Eiden und H. Fenner, Chem. Ber. *101*, 2894 (1968); F. Eiden und W. Schikorr, Arch. Pharm. (Weinheim) *305*, 187 (1972).

Jeweils 10 mmol Chinolon 1, 2, 11, 12 und CH-acide Verbindung 3, 4, 5, 6 wurden in 20 ml Acetanhydrid/Eisessig (2 : 1) 2 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. auf die Hälfte eingengt, gekühlt und aus Eisessig oder Dioxan umkristallisiert. Ausb. 50–65 % d. Th.

5-(1,4-Dihydro-4-chinolylden)-barbitursäure-Derivate 7a–i, 8a, 8b

| Substanz Summenformel (Mol.-Masse) | Farbe Schmp.° | Ber.: | | Analysen | |
|---|---------------------------------|----------------|--------------|----------------|----------------------|
| | | Gef.: C | H | N | |
| 7a C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ (283.3) | orangegeleb, ab 345° (Zers.) | 63.62 63.49 | 4.63 4.95 | 14.84 14.86 | |
| 7b C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ (297.3) | orangegeleb, 360° | 64.64 64.91 | 5.09 4.90 | 14.14 14.21 | |
| 7c C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ (297.3) | orangegeleb, ab 350° (Zers.) | 64.64 64.29 | 5.09 4.87 | 14.14 14.02 | |
| 7d C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ (311.4) | orangerot, ab 300° (Zers.) | 65.58 65.46 | 5.50 5.59 | 13.49 13.57 | |
| 7e C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₅ (327.3) | rot, ab 300° (Zers.) | 58.74 58.51 | 4.00 3.89 | 12.84 12.92 | |
| 7f C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅ (355.4) | rotviolett, 283–285° | 60.84 60.57 | 4.82 4.74 | 11.83 11.91 | |
| 7g C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ (359.4) | rot, 347° | 70.18 70.34 | 4.77 4.59 | 11.69 11.77 | |
| 7h C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O ₃ (362.2) | rot, 245° | 49.74 50.09 | 3.34 3.41 | 11.60 11.49 | Br 22.06 Br 21.57 |
| 7i C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ (325.3) | orange, oberh. 340° | 66.45 65.72 | 5.89 5.62 | 12.95 12.78 | |
| 8a C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (313.4) | gelborange, ab 320° (Zers.) | 61.32 61.21 | 4.83 4.89 | 13.41 13.34 | S 10.23 S 9.75 |
| 8b C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S (341.4) | tiefgelb, oberh. 320° | 63.32 63.26 | 5.61 5.72 | 12.31 12.32 | S 9.39 S 9.22 |

4-(1,4-Dihydro-4-chinolylden)-3,5-dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidin-Derivate 9a-d

| Substanz Summenformel (Mol.-Masse) | Farbe, Schmp.° | Ber.: Gef.: C | Analysen | |
|--|-------------------|------------------|----------|-------|
| | | | H | N |
| 9a | orange gelb, | 75.97 | 4.52 | 11.07 |
| $C_{24}H_{17}N_3O_2$ (379.4) | 340–345° (Zers.) | 76.08 | 4.64 | 11.16 |
| 9b | orange gelb, | 76.32 | 4.87 | 10.69 |
| $C_{25}H_{19}N_3O_2$ (393.5) | 285–290° (Zers.) | 76.41 | 4.72 | 10.53 |
| 9c | gelbbraun, | 70.91 | 4.05 | 9.92 |
| $C_{25}H_{17}N_3O_4$ (423.4) | 265° | 70.78 | 4.13 | 10.05 |
| 9d | rot, | 71.83 | 4.69 | 9.31 |
| $C_{27}H_{21}N_3O_4$ (451.5) | 280–282° | 71.98 | 4.58 | 9.19 |

(1,4-Dihydro-4-chinolylden)-dicyanomethylen-Derivate 10a, 10b

| Substanz Summenformel (Mol.-Masse) | Farbe, Schmp.° | Ber.: Gef.: C | Analysen | |
|--|-------------------|------------------|----------|-------|
| | | | H | N |
| 10a | gelb, | 74.60 | 3.65 | 21.75 |
| $C_{12}H_7N_3$ (193.2) | ab 280° (Zers.) | 74.78 | 3.52 | 21.62 |
| 10b | orange gelb, | 67.92 | 4.18 | 15.84 |
| $C_{15}H_{11}N_3O_2$ (265.3) | 283–285° | 68.11 | 4.07 | 15.71 |

5-(1,2-Dihydro-4-methyl-2-chinolylden)-barbitursäure-Derivate 13a, 13b, 14

| Substanz Summenformel (Mol.-Masse) | Farbe, Schmp.° | Ber.: Gef.: C | Analysen | |
|--|-------------------|------------------|----------|--------------|
| | | | H | N |
| 13a | gelb, | 64.64 | 5.09 | 14.14 |
| $C_{16}H_{15}N_3O_3$ (297.3) | 284–285° | 64.55 | 5.10 | 14.16 |
| 13b | gelb, | 66.45 | 5.89 | 12.95 |
| $C_{18}H_{19}N_3O_3$ (325.3) | 208° | 66.15 | 5.90 | 12.91 |
| 14 | gelb, | 63.32 | 5.61 | 12.31 S 9.39 |
| $C_{18}H_{19}N_3O_2S$ (341.4) | 239° | 63.36 | 5.71 | 12.25 S 9.27 |

5-(2-Methyl-4-chinoly)-1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (15)

Je 10 mmol 4-Chlor-1-methylchinolin und 1,3,5-Trimethylbarbitursäure wurden in 50 ml Eisessig und 3 ml Pyridin 2 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft, der feste Rückstand in Wasser gelöst, mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde i. Vak. eingedampft und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 237–238°; Ausb. 71 % d. Th. $C_{17}H_{17}N_3O_3$ (311.3) Ber.: C 65.58 H 5.50 N 13.50; Gef.: C 65.49 H 5.58 N 13.41.

3-Formyl-2-methyl-1,4-dihydro-4-chinolon (19a)

10.0 g **1c** wurden in 100 ml 15 proz. Natronlauge gelöst. Dann wurden zur siedenden Lösung innerhalb von 2 h 20.0 g $CHCl_3$ gegeben. Nach insges. 5 h rückfließendem Erhitzen wurde nicht umgesetztes $CHCl_3$ abdestilliert, gekühlt, mit 250 ml Wasser versetzt, filtriert und mit Essigsäure ausgefällt. Gelbe Nadeln (Äthanol), Schmp. 273–275°; Ausb. 38 % d. Th. $C_{11}H_9NO_2$ (187.2) Ber.: C 70.58 H 4.85 N 7.48; Gef.: C 70.72 H 4.69 N 7.40.

Oxim (**19b**): Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. ab 300° (Zers.). $C_{11}H_{10}N_2O_2$ (202.2) Ber.: C 65.34 H 4.99 N 13.85; Gef.: C 65.26 H 5.09 N 13.81.

Phenylhydrazon (**19c**): Gelbe Nadeln (Äthanol), Schmp. 258–260° (Zers.). $C_{17}H_{15}N_3O$ (277.3) Ber.: C 73.63 H 5.45 N 15.15; Gef.: C 73.69 H 5.51 N 15.03.

2,3-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-chinolon (20)

150 mg **19a** bzw. **21** und 15 mg Pd/C (10 %) oder Pt/C (10 %) wurden in 50 ml Eisessig etwa 14 h bei 60° mit Wasserstoff geschüttelt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. ab 300° (Zers.). $C_{11}H_{15}NO$ Ber.: C 74.59 H 8.47 N 7.90 Mol.-Masse 177.2; Gef.: C 74.37 H 8.12 N 8.04 Mol.-Masse 177 (ms).

5-[2-Methyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-5-pyrimidyliden-methyl)-(1,4-dihydro-4-chinolylden)]-1,3-dimethyl-2,4,5-trioxo-hexahydro-pyrimidin (22)

10 mmol **19a** und 20 mmol **3c** wurden in 30 ml Acetanhydrid/Eisessig (2 : 1) 2 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der rotbraune Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Es wurde mit heißem Äthanol ausgekocht und i. Vak. bei 150° getrocknet. Orange gelbe Kristalle, Schmp. 284–286° (Zers.); Ausb. 64 % d. Th. $C_{23}H_{21}N_5O_6$ (463.5) Ber.: C 59.60 H 4.56 N 15.11; Gef.: C 59.11 H 4.55 N 14.65.

5-[2-Methyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-5-pyrimidinyl-methyl)-(1,4-dihydro-4-chinolylden)]-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin (23)

10 mmol **22** wurden in 100 ml Eisessig mit 300 mg Pd/C (10 %) bei 70° mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Nachlassen der Hydriergeschwindigkeit wurde abfiltriert, i. Vak. eingedampft, der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert und bei 150° i. Vak. getrocknet. Gelbe Kristalle, Schmp. 255–258° (Zers.); Ausb. 85 % d. Th. $C_{23}H_{23}N_5O_6$ (465.5) Ber.: C 59.35 H 4.91 N 15.04; Gef.: C 58.99 H 4.82 N 14.72.