

Darstellung einiger 2-substituierter Chinolin-derivate

M. Jančevska und V. Prisađanec

Chemisches Institut der Naturwissenschaftlich-Mathematischen Fakultät, Universität,
Skopje, 91000 Skopje, Macedonien, Jugoslawien

Eingegangen am 2. April 1973

Heterocyclische Verbindungen, die ein oder mehrere Stickstoff-Atome enthalten, haben während des letzten Jahrzehnts¹⁻⁴ wegen ihrer karcinogenen Wirkung erhebliche wissenschaftliche Bedeutung erlangt. Unser Ziel war es die Eigenschaften der substituierten heterocyclischen Verbindungen mit einem Stickstoff-Atom zu erforschen. Nach der Methode⁵ von Pfitzinger kann man Ketone, die nach Friedel-Crafts dargestellt wurden, mit Isatin in wässriger Kalilauge cyclisieren. Die erhaltenen 2-substituierten Cinchoninsäuren (Tabelle I) gehen in Anwesenheit von Kupferchromoxyd in die entsprechenden Chinolinderivate (Tabelle II) über.

Einige 2-substituierte Cinchoninsäurechloride geben mit *p*-Toluidin die entsprechenden 2-substituierten Cinchoninsäuretoluide (Tabelle III), die durch Reaktion mit P₂S₅, nach der bekannten Schwefelungsmethode^{6,7} in die 2-substituierten Cinchoninsäurethioltoluide (Tabelle IV) übergeführt werden können.

Für die Identifikation der 2-substituierten Cinchoninsäuretoluide und der 2-substituierten Cinchoninsäurethioltoluide wurden mikroanalytische Bestimmungen gemacht und ausserdem auch ihre ir.-Spektren aufgenommen. Die Valenzschwingung der N-H-Gruppe ist im Bereich von 3070 bis 3100 cm⁻¹ und von C=O im Bereich von 1665 bis 1700 cm⁻¹ zu ermitteln. In den 2-substituierten Cinchoninsäurethioltoliden sind die Banden der N—H Gruppe im selben Bereich, jedoch erhält man keine charakteristischen Banden der C=O Gruppe. Die Banden im Bereich von 740 bis 770 cm⁻¹ bestätigen den Austausch des O-Atoms gegen das S-Atom.

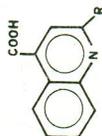
EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte (Schmp.) sind nicht korrigiert. Für die Darstellung der in der Tabelle I angeführten Cinchoninsäuren wurden folgende Ketone verwendet: 4'-Heptyl-acetophenon^{8,9}, 4'-Octyl-acetophenon^{8,9}, 4'-Nonyl-acetophenon^{8,9}, 4'-Dodecyl-acetophenon⁹, 5-Acetyl-hydrinden¹⁰, 2-Acetyl-fluoren¹¹, 2-Acetyl-phenothiazin^{12,13}, 2-Acetyl-carbazol^{11,14}.

2-substituierte Cinchoninsäure (Tabelle I)

Das Gemisch von 0,02 Mol Keton⁸⁻¹⁵, 0,02 Mol Isatin und 0,06 Mol Kalilauge in 10—20 ml Äthanol wurde bei 70—80 °C 24 Stunden gelinde erwärmt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der feste Rückstand wurde im Wasser gelöst und mit 50% Essigsäure bei pH 3—4 angesäuert. Der voluminöse Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die weitere Reinigung wurde durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt.

TABELLE I



2-Substituierte Cinchoninsäure

| No | R | Ausbeute % (Roh- produkt) | Aussehen | Schmp. °C | Brutto- formel | Anal. Gef. | | Ber. Gef. | |
|------|---|------------------------------------|--|--------------|--|----------------|--------------|--------------|-----|
| | | | | | | % C | % H | % C | % H |
| I | $p\text{-C}_3\text{H}_4\text{---}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ | 95 | farblose Prismen aus Essigsäure | 158—159 | $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ | 79,50 79,56 | 7,25 7,30 | 4,03 4,15 | |
| II | $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ | 92 | ziegelrote Kristalle aus Essigsäure | 152—153 | $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ | 79,74 79,70 | 7,53 7,60 | 3,88 3,97 | |
| III | $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ | 96 | orangerote Platten aus Äthanol | 143—144 | $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ | 79,96 79,87 | 7,79 8,00 | 3,73 3,91 | |
| IV | $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ | 90 | ziegelrote Platten aus Essigsäure | 109—110 | $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ | 80,83 80,79 | 8,46 8,50 | 3,35 3,34 | |
| V | | 80 | dunkelbraune Platten aus Essigsäure | 216—217 | $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ | 78,87 78,95 | 5,23 5,32 | 4,84 4,89 | |
| VI | | 96 | orangerote Platten aus Äthanol | 153—154 | $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ | 81,88 81,79 | 4,48 4,50 | 4,15 7,57 | |
| VII | | 88 | dunkelrote Platten aus Äthanol | > 225 | $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ | 71,41 71,50 | 3,81 3,89 | 7,52 8,28 | |
| VIII | | 78 | orangerote Platten aus Essigsäure | > 244 | $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ | 78,09 78,19 | 4,17 4,12 | 4,23 8,35 | |

TABELLE II



2-Substituierte Chinoline

| No | R | Ausbeute o/o (Roh- produkt) | Aussehen | Schmp. °C | Brutto- formel | Ber. Gef. | | |
|------|---|--------------------------------------|----------------------------|--------------|--|----------------|--------------|--------------|
| | | | | | | o/o C | o/o H | o/o N |
| IX | $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ | 80 | gelbe Platten | 43—44 | $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}$ | 87,14 87,11 | 8,24 8,26 | 4,62 4,70 |
| X | $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ | 85 | gelglitzernde Blättchen | 31—32 | $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}$ | 87,02 86,98 | 8,57 8,50 | 4,41 4,34 |
| XI | $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ | 82 | gelglitzernde Blättchen | 32—33 | $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}$ | 86,96 86,87 | 8,82 8,70 | 4,23 4,41 |
| XII | $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{---}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ | 82 | gelbbraune Platten | 36—37 | $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}$ | 86,81 86,90 | 9,44 9,50 | 3,75 3,67 |
| XIII | | 75 | gelbe Nadeln | 81—82 | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}$ | 88,13 88,11 | 6,16 6,23 | 5,71 5,71 |
| XIV | | 80 | gelbbraune Prismen | 209—210 | $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}$ | 90,07 90,18 | 5,15 5,23 | 4,78 4,72 |
| XV | | 50 | gelbe Blättchen | 80—81 | $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ | 77,37 77,27 | 4,33 4,51 | 8,59 8,64 |
| XVI | | 78 | gelbe Nadeln | 254—255 | $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2$ | 85,69 85,80 | 4,79 4,85 | 9,52 9,65 |

2-substituirte Chinoline (Tabelle II)

0.001 Mol 2-substituirte Cinchoninsäure wurde unter verminderten Druck in Anwesenheit des Katalysators Kupferchromoxyd destilliert. Bei der Destillation scheidet sich ein festes Produkt aus, das nach Umkristallisierung aus Methanol die entsprechenden Chinolinderivate gibt.

2-substituirte Cinchoninsäuretoluidide (Tabelle III)

In einer Lösung von 0,8 g (0,005 Mol) *p*-Toluidin in Pyridin wurde unter kräftigem Rühren und Kühlen 0,005 Mol 2-substituiertes Cinchoninsäurechlorid im Laufe von 20 Minuten zugetropft. Danach wurde es 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen und in Eiswasser gegossen. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

2-substituirte Cinchoninsäurethiotoluidide (Tabelle IV)

Zu der warmen Lösung von 0,01 Mol Toluidid im 10 ml Pyridin wurden 0,88 g (0,004 Mol) P_2S_5 portionsweise zugefügt. Das Gemisch wurde 20–30 Minuten unter gelindem Sieden erhitzt, etwas abgekühlt und in 200 ml Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Produkt erstarrte alsbald zu einer Kristallmasse, die abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet wurde. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus geeigneten Lösungsmitteln erhält man entsprechende Kristalle.

LITERATUR

1. G. R. Clemo und W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **125** (1924) 1609.
2. N. P. Buu-Hoi, O. Roussel und P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.* (1964) 708.
3. N. P. Buu-Hoi, F. Perin und P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.* (1962) 146.
4. R. T. Parfitt, M. W. Partridge und H. J. Vipond, *J. Chem. Soc.* (1963) 3062.
5. W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.* **38** (1888) 583.
6. J. Stieglitz, *Chem. Ber.* **22** (1889) 3159.
7. E. Klingsberg und D. Papa, *J. Amer. Chem. Soc.* **73** (1951) 4988.
8. C. Weygand, L. Mensdorf und F. Strobelt, *Chem. Ber.* **68** (1935) 1825.
9. C. G. Overberger, C. Frazier, J. Mandelman und H. Schmith, *J. Amer. Chem. Soc.* **75** (1953) 3326.
10. J. Braun, G. Kirschbaum und H. Schumann, *Chem. Ber.* **53** (1920) 1155.
11. K. Dziewonski und J. Schnayder, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett. Cl. Math. Natur. Ser A* (1930) 525, *Chem. Abstr.* **25** (1931) 5416.
12. Baltzly, M. Harfenist und F. J. Webb, *J. Amer. Chem. Soc.* **68** (1946) 2673.
13. J. Michels und E. Amstuts, *J. Amer. Chem. Soc.* **72** (1950) 888.
14. W. Borsche und M. Feise, *Chem. Ber.* **40** (1907) 378.

SAŽETAK

Sinteza nekih 2-supstituiranih hinolinskih derivata

M. Jančevska i V. Prisažanec

Koristeći se metodom Pfitzingera, ketoni su prevedeni u odgovarajuće cinhonske kiseline koje se u prisustvu katalizatora bakar-hrom-oksida dekarboksilišu u odgovarajuće 2-supstituirane hinolinske derivate.

Toluididi nekih cinhonskih kiselina u reakciji sa fosfor(V)-sulfidom daju odgovarajuća tiojedinjenja.