

# Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

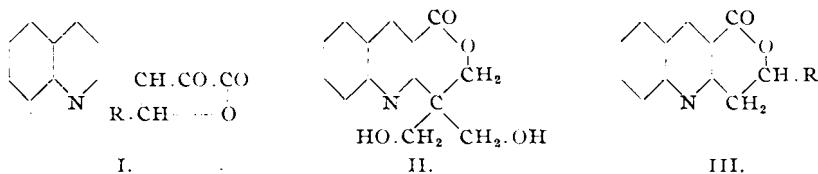
76. Jahrg. Nr. 11. — Abteilung B (Abhandlungen), S. 1099—1160. — 3. November

## 174. Walther Borsche, Wilhelm Doeller und Mechtild Wagner-Roemich: Über tricyclische Lactone aus Chinaldin-carbonsäure-(3)-ester und über [3-Carboxy-chinoly-(2)]-brenztraubensäurediäthylester.

[Aus d. Organ.-Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 15. September 1943.)

Chinaldin-carbonsäure-(3)-äthylester ist jetzt durch Kondensation von [2-Amino-benzal]-*p*-toluidin mit Acetessigester nach W. Borsche und J. Barthenheier<sup>1)</sup> auch in größeren Mengen bequem zugänglich. Wir haben ihn deshalb als Ausgangsmaterial für einige Versuche benutzt, über die wir im folgenden berichten, da wir sie vorläufig nicht fortsetzen können. Sie bezogen sich zunächst auf die Kondensation des Esters mit Aldehyden. Letztere werden von Chinaldinen bekanntlich zu Chinaldylalkinen angelagert, die durch Abspaltung von Wasser leicht in Chinoline mit ungesättigten Seitenketten übergehen. Trägt aber das Alkin an geeigneter Stelle ein Carboxyl, so kann es sich als Lacton stabilisieren. Besonders leicht geschieht das bei der Kondensation von Chinoly-(2)-brenztraubensäureester mit aromatischen Aldehyden, bei der nach W. Borsche und R. Manteuffel ausschließlich Lactone vom Typus I entstehen<sup>2)</sup>.



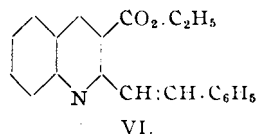
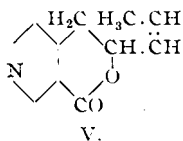
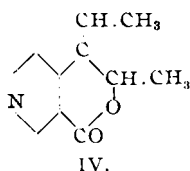
Ein anderer Typus von derartigen Lactonen, in dem aber der Lactonring nicht für sich steht, sondern dem Pyridinring des Alkins als dritter Ring eines kondensierten Systems angegliedert ist, liegt in dem Stoff  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$  (II) vor, den W. Koenigs und F. Stockhausen durch mehrtägiges Erhitzen von Chinaldin-carbonsäure-(3) oder ihrem Äthylester mit Formalin erhielten<sup>3)</sup>. Wir haben entsprechende Versuche mit Acetaldehyd, *n*-Butanal und Oenanthol durchgeführt, aber nur im ersten Fall mit greifbarem Erfolg. Es entstand ein Lacton  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ . Anders als bei dem Ansatz mit Formaldehyd hatte sich

<sup>1)</sup> A. 548, 50 [1941].

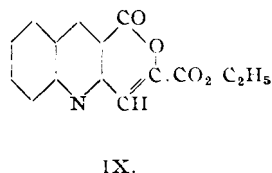
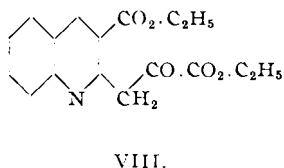
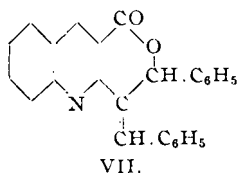
<sup>2)</sup> A. 526, 22 [1936].

<sup>3)</sup> B. 34, 4330 [1901].

also hier nur ein Mol. Aldehyd an der Reaktion beteiligt. Sie war ebenso verlaufen wie die Einwirkung von Acetaldehyd auf 4-Methyl-nicotinsäure<sup>4)</sup> und hatte 2-[ $\beta$ -Oxy-propyl]-chinolin-carbonsäure-(3)-lacton (III, R =  $\text{CH}_3$ ) geliefert. Neben dem Lacton der 4-[ $\beta$ -Oxypropyl]-nicotinsäure  $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$  hat Koenigs noch ein zweites Lacton  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$  aus Acetaldehyd und 4-Methyl-nicotinsäure gewonnen, das augenscheinlich aus einem Molekül der Säure und zwei Molekülen Aldehyd durch Austritt von  $2\text{H}_2\text{O}$  entstanden war. Von den beiden dafür in Frage kommenden Formeln IV und V bevorzugt er V, in der Voraussetzung, daß es seine Entstehung primär gebildetem Crotonaldehyd verdanke.



Wir halten jedoch IV für mindestens ebenso wahrscheinlich. Denn wir haben bei der Kondensation von Chinaldin-carbonsäure-(3)-ester mit Benzaldehyd neben 2-Styryl-chinolin-carbonsäure-(3)-ester (VI) und 2-[ $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -oxy-äthyl]-chinolin-carbonsäure-(3)-lacton (III, R =  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) ein Lacton  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$  aus einem Molekül des Esters und zwei Molekülen Benzaldehyd isoliert, dem aus leicht ersichtlichen Gründen nur die Formel VII zukommen kann.



Es ist uns allerdings unter den von uns angewandten Bedingungen nur in diesem einen Fall gelungen, die erste Stufe der Vereinigung des Esters mit einem aromatischen Aldehyd wenigstens z. Tl. als Lacton abzufangen. Bei weiteren Ansätzen mit Anisaldehyd, Piperonal und 2,4-Dinitro-benzaldehyd erhielten wir ausschließlich die zugehörigen 2-Styryl-chinoline.

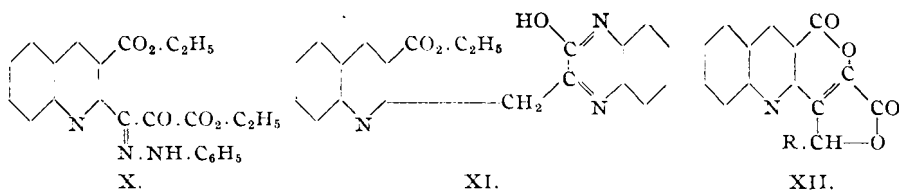
Wir haben auch noch auf einem ganz anderen Wege vom Chinaldin-carbonsäure-(3)-ester aus zu tricyclischen Lactonen zu gelangen versucht, in denen dem Pyridinring ein Lactonring angegliedert ist, nämlich über den [3 - Carboxyäthyl - chinolyl - (2)] - brenztraubensäureäthylester (VIII). Solche heterocyclisch substituierten Brenztraubensäureester sind nach W. Borsche und R. Manteuffel sehr geneigt, in der Enolform mit einem Hydroxyl am  $\beta$ -Kohlenstoff der Seitenkette zu reagieren<sup>5)</sup>. Wir hielten es deshalb nicht für ausgeschlossen, daß sich bei der Kondensation von Chinaldin-carbonsäure-(3)-ester mit Oxalester durch Abspaltung von zwei Molekülen Alkohol sogleich das Lacton IX bilden würde<sup>6)</sup>. Diese Hoffnung wurde

<sup>4)</sup> W. Koenigs, B. **34**, 4336 [1901].

<sup>5)</sup> A. **526**, 22 [1936].

<sup>6)</sup> Über einen ähnlichen Fall (Bildung eines ungesättigten Lactons aus Phenacyl-acetessigester durch Na-äthylat) s. W. Borsche u. A. Fels, B. **39**, 1809 [1906].

indessen nicht erfüllt. Es bildete sich nur der Ester VIII, der sich in seinen charakteristischen Umsetzungen in keiner Weise vom einfachen Chinolyl-(2)-brenztraubensäureester unterscheidet. Er reagiert ebenfalls mit Dinitrophenylhydrazin und Hydroxylamin als Keton, beim Acylieren mit Acetanhydrid oder Benzoylchlorid als Enol, kuppelt mit Diazobenzol zum  $\alpha$ -Phenylhydrazon des [3-Carboxy-chinolyl-(2)]- $\alpha$ - $\beta$ -dioxo-propionsäure-diäthylesters (X) und vereinigt sich mit 1,2-Diaminobenzol zu [3-Carboxyäthyl-chinolyl-(2)]-[3-oxy-chinoxalyl-(2)]-methan (XI).



Unsere Versuche, ihn mit Aldehyden zu tetracyclischen Doppellactonen vom Typus XII zu kondensieren, haben wir leider nicht mehr zu einem eindeutigen Abschluß bringen können.

### Beschreibung der Versuche.

#### I) Chinaldin-carbonsäure-(3)-äthylester und Aldehyde.

[2-Amino-benzal]-*p*-toluidin: Man löst 24 g [2-Nitro-benzal]-*p*-toluidin (0.1 Mol)<sup>7)</sup> in einem 2-l-Kolben in 50 ccm Alkohol und läßt zu der siedenden Lösung in dünnem Strahl unter ständigem Umschütteln anteilsweise eine heiße Lösung von 46 g kryst. Natriumsulfid in 23 ccm Wasser + 23 ccm Alkohol fließen. Nach stürmischer Reaktion krystallisiert das Amin aus der erkaltenden Flüssigkeit in hellgelben Nadelchen, die nach dem Umlösen auf verd. Methanol bei 102—103° schmelzen. Ausb. etwa 19 g.

$C_{14}H_{14}N_2$ . Ber. N 13.33. Gef. N 13.49.

Chinaldin-carbonsäure-(3)-äthylester<sup>8)</sup>: 21 g [2-Amino-benzal]-*p*-toluidin (0.1 Mol) werden mit 15 g Acetessigester und 30 Tropfen Piperidin einen Tag auf dem Wasserbad erhitzt. Dann bläst man die flüchtigen Anteile des Reaktionsgemisches mit Wasserdampf ab und destilliert den Rückstand nach dem Trocknen im Vak. Das Destillat erstarrt schnell und schmilzt dann bei 69—70°. Ausb. etwa 19 g.

Aus dem Ester gewannen wir auf dem üblichen Wege

Chinaldin-carbonsäure-(3)-hydrazid, das aus Alkohol oder Chloroform in farblosen Nadeln vom Schmp. 208° krystallisiert.

$C_{11}H_{11}ON_3$ . Ber. N 20.90. Gef. N 21.08.

<sup>7)</sup> Es krystallisiert aus der heißen alkohol. Lösung der Komponenten in gelben Nadeln vom Schmp. 75°, die sich am Licht dunkelbraun färben.

<sup>8)</sup> Nach Versuchen von Fräulein Dr. Mechthild Wagner-Roemmich. Über die Darstellung des Esters aus 2-Amino-benzaldehyd und Acetessigester s. St. v. Niementowski u. E. Sucharda, B. 52, 490 [1919].

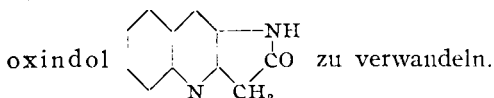
Aus dieser Verbindung wurde das Azid erhalten, ein weißer, kreide-ähnlicher Stoff, der beim Erhitzen verpufft, und daraus Chinaldyl-(3)-carbaminsäureäthylester, aus Methanol + Wasser oder aus Benzol farblose Nadeln, die auch nach häufigem Umkrystallisieren unscharf von 80—85° schmolzen.

$C_{13}H_{14}O_2N_2$ . Ber. N 12.17. Gef. N 12.06.

Pikrat: Verfilzte, gelbe Nadeln (aus Alkohol). Schmp. scharf bei 192°.

$C_{19}H_{17}O_9N_5$ . Ber. N 15.25. Gef. N 15.25.

Wir haben uns vergeblich bemüht, das Urethan durch intramolekulare Esterkondensation mit Na-Staub oder K-Äthylat in 5.6-Benzo-4-aza-



2-[[ $\beta$ -Oxy-propyl]-chinolin-carbonsäure-(3)-lacton (III): Aus 1.1 g Chinaldincarbonsäureester (0.005 Mol) und 5 g Acetaldehyd war nach 24-stdg. Erhitzen auf 100° eine klare rote Lösung entstanden, die nach dem Verdampfen des Aldehyds das Lacton als gelblichen, in Alkohol, Aceton, Benzol, Chloroform leicht löslichen Rückstand hinterließ. Aus Ligroin (Sdp. 120°) erhielten wir es in farblosen, gebüschelten Nadeln vom Schmp. 134—136°. Ausb. 0.9 g.

$C_{13}H_{11}O_2N$ . Ber. C 73.24, H 5.16, N 6.57. Gef. C 73.18, H 5.24, N 6.66.

Kondensation des Chinaldincarbonsäureesters mit aromatischen Aldehyden<sup>9)</sup>.

1) Mit Benzaldehyd: a) durch Piperidin: 4.3 g Chinaldincarbonsäureester (0.02 Mol) wurden mit der gleichen Menge Benzaldehyd (etwa 0.04 Mol) und 3 Tropfen Piperidin 3 Stdn. auf 190° erhitzt. Dann wurde der nicht umgesetzte Aldehyd im Dampfstrom abgetrieben. Der halb feste Rückstand wurde nach dem Abgießen des Wassers mit Äther verrieben und dadurch in einen löslichen Anteil A und einen unlöslichen Anteil B, ein gelbliches Pulver (1.4 g), zerlegt. Es wurde mit 30 ccm Alkohol aus der Hülse extrahiert. Aus der heißen Lösung fielen 0.3 g gelbliche Krystalle vom Schmp. 221—224° aus ( $B_1$ ), beim Abkühlen des Filtrats 0.22 g dunkelgelbe Krystalle vom Schmp. 185—188° ( $B_2$ ). Die Mutterlauge von  $B_2$  lieferte nach starkem Einengen beim Erkalten 0.52 g hellgelbe Körnchen vom Schmp. 95—99° ( $B_3$ ).

$B_1$  bildete nach nochmaliger Extraktion aus der Hülse und anschließender Krystallisation aus Chloroform + Alkohol blaßgelbe Stäbchen vom Schmp. 225—226° und der Zusammensetzung des 2-[[ $\alpha$ -Benzal- $\beta$ -phenyl- $\beta$ -oxy-äthyl]-chinolin-carbonsäure-(3)-lactons (VII).

$C_{25}H_{17}O_2N$ . Ber. C 82.61, H 4.72, N 3.86. Gef. C 82.42, H 4.70, N 3.88.

$B_2$  erhielten wir durch öfteres Umkrystallisieren aus Alkohol (Tierkohle!) in farblosen Nadeln vom Schmp. 186°. Es erwies sich als 2-[[ $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -oxy-äthyl]-chinolin-carbonsäure-(3)-lacton (III, R =  $C_6H_5$ ).

$C_{18}H_{13}O_2N$ . Ber. C 78.51, H 4.76, N 5.09. Gef. C 78.56, H 4.61, N 5.05.

<sup>9)</sup> Nach Versuchen von Hrn. Dr. Wilhelm Doeller.

B<sub>3</sub> war identisch mit A, dem ätherlöslichen Teil des Rohproduktes von der Kondensation. A blieb beim Abdampfen des Äthers als bräunliches halbfestes Harz zurück. Durch häufiges Umlösen aus Methanol ließen sich daraus 2.05 g 2-Styryl-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (VI) in fast farblosen, langgestreckten Plättchen vom Schmp. 99—100° gewinnen.

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 79.21, H 5.65, N 4.62. Gef. C 79.30, H 5.70, N 4.76.

b) durch Acetanhydrid: 2.15 g Chinaldincarbonsäureester (0.01 Mol) wurden mit 1.25 g Benzaldehyd und 5 g Essigsäureanhydrid am Steigrohr 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Dann wurde mit Wasserdampf destilliert und der nicht flüchtige Teil des Reaktionsgemisches durch Krystallisation aus Alkohol (Tierkohle!) gereinigt. Er ergab 1.2 g 2-Styryl-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester, den wir als solchen durch Schmp., Misch-Schmp. mit A (s. o.) und Analyse charakterisierten.

2) Mit Anisaldehyd: Aus 4.3 g des Esters entstand durch 3-stdg. Erhitzen auf 200° mit 3.3 g Anisaldehyd und einigen Tropfen Piperidin ein zähes braunes Harz, das beim Verreiben mit 10 ccm Methanol in ein bräunlichgelbes, bei 103—106° schmelzendes Pulver (4.15 g) überging. Es krystallisierte aus Methanol in gelben Plättchen vom Schmp. 107—108° und war 2-[4'-Methoxy-styryl]-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester.

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 75.64, H 5.75, N 4.21. Gef. C 75.41, H 5.72, N 4.41.

3) Mit Piperonal: Der Versuch wurde mit 3.6 g Piperonal wie vorher argesetzt und aufgearbeitet. Ausb. an rohem 2-[3'.4'-Methylendioxy-styryl]-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester vom Schmp. 113—115° 4.6 g. Nach mehrfachem Umlösen aus Alkohol (Tierkohle!) gelbe Stäbchen vom Schmp. 116°.

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 72.59, H 4.94, N 4.03. Gef. C 72.98, H 4.85, N 4.07.

4) Mit 2.4-Dinitro-benzaldehyd: Ein Ansatz mit 2.15 g Chinaldincarbonsäureester, 2 g 2.4-Dinitro-benzaldehyd und 5 ccm Acetanhydrid lieferte uns nach 4-stdg. Erhitzen auf 150° nahezu die ber. Ausb. an 2-[2'.4'-Dinitro-styryl]-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester. Aus seiner Lösung in heißem Chloroform kam er nach Zugabe von Alkohol in gelben Blättchen von rhombischem Umriß und dem Schmp. 166—168° heraus.

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 61.05, H 3.85, N 10.68. Gef. C 61.38, H 3.94, N 10.84.

Bei einem Parallelversuch mit Piperidin entstand der gleiche Stoff in sehr viel schlechterer Ausbeute.

## II) [3-Carboxyäthyl-chinoly(2)]-brenztraubensäureäthylester (VIII)<sup>10)</sup>.

Darstellung: Eine Lösung von 4 g Kalium in 25 ccm Äther + 18 ccm Alkohol wird unter Eiskühlung mit einer Mischung von 7.5 g Oxalsäure-diäthylester mit der gleichen Menge Äther und 15 Min. darauf mit 10.75 g Chinaldin-carbonsäure-(3)-äthylester (0.05 Mol) gelöst in 75 ccm Äther versetzt. Das Gemisch färbt sich schnell gelb, dann braun und scheidet all-

<sup>10)</sup> Nach Versuchen von Fräulein Dr. Mechtild Wagner-Roemmich.

mählich einen dunkelgelben Niederschlag aus. Es wird 24 Stdn. im Dunkeln verwahrt, dann unter Kühlung mit 150 ccm  $n\text{-H}_2\text{SO}_4$  zerlegt. Die äther. Schicht hinterläßt nach dem Trocknen und Eindampfen etwa 7 g Diäthylester der [3-Carboxy-chinoly1-(2)]-brenztraubensäure in gelben Krystallen, die sich außer in Äther auch gut in Methanol, Aceton, Chloroform und Benzol lösen. Aus Alkohol krystallisiert er in derben Prismen, aus Ligroin (Sdp.  $120^\circ$ ) in Nadeln vom Schmp.  $112^\circ$ . Seine alkohol. Lösung wird durch Eisen(III)-chlorid tief rotbraun gefärbt.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ . Ber. C 64.73, H 5.44, N 4.44. Gef. C 64.55, H 5.22, N 4.70.

Bei manchen Ansätzen, namentlich solchen, die länger als 24 Stdn. gestanden hatten, ehe sie aufgearbeitet wurden, fiel beim Zerlegen mit Schwefelsäure neben dem Ester VIII ein gelbes Pulver aus, das sich weder in Äther löste, noch aus einem andern Lösungsmittel umkrystallisieren ließ. Nach mehrfachem Umfällen aus verd. Ammoniak-Lösung schmolz es bei  $308\text{--}310^\circ$ , gab aber bei der Analyse keine deutbaren Werte. Vermutlich handelte es sich um ein Gemisch von Carboxychinolylbrenztraubensäure mit ihren Monoäthylestern. Denn durch Erwärmen mit chlorwasserstoffhaltigem Alkohol wurde daraus der Diäthylester der Säure zurückgebildet. Aus diesem haben wir — meist nach bekannter Methoden — folgende Derivate gewonnen:

2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon: Gelbe Nadeln vom Schmp.  $168$  bis  $170^\circ$  (aus Alkohol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{N}_5$ . Ber. N 14.14. Gef. N 14.35.

Oxim: Farblose Nadeln vom Schmp.  $163^\circ$  (aus verd. Alkohol oder verd. Aceton).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$ . Ber. N 8.48. Gef. N 8.50.

Diäthylester der  $\alpha$ -Acetoxy- $\beta$ -[3-carboxy-chinoly1-(2)]-acrylsäure: Aus dem Ester VIII und der doppelten Menge Acetanhydrid durch 3-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad, Eindampfen im Vak. und Krystallisation aus Methanol. Braune Nadeln vom Schnp.  $149\text{--}150^\circ$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$ . Ber. N 3.92. Gef. N 4.21.

Diäthylester der  $\alpha$ -Benzoyloxy- $\beta$ -[3-(3-carboxy-chinoly1-(2))-acrylsäure: Aus dem Ester VIII durch Benzoylieren in Pyridin. Gelbe, bei  $191\text{--}192^\circ$  schmelzende Krystalle (aus Alkohol).

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$ . Ber. N 3.34. Gef. N 3.48.

$\alpha$ -Phenylhydrazon des [3-Carboxy-chinoly1-(2)]- $\alpha,\beta$ -dioxopropionsäurediäthylesters (X): Büschel gelber Nadeln, die bei  $132\text{--}133^\circ$  schmelzen (aus Alkohol + Wasser).

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_3$ . Ber. N 10.02. Gef. N 10.27.

[3-Carboxyäthyl-chinoly1-(2)]-[3-oxy-chinoxaly1-(2)]-methan (XI): 1.6 g des Esters VIII (0.005 Mol) wurden mit 0.8 g *o*-Phenylen-diamin 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Dabei verwandelte sich das Gemisch in ein dunkelrotes Pulver, das mehrfach mit Alkohol ausgekocht und danach aus Chlorbenzol oder Nitrobenzol umkrystallisiert wurde. Aus beiden schied es sich in rotbraunen, erst oberhalb  $360^\circ$  schmelzenden Nadeln aus.

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3$ . Ber. C 70.19, H 4.73, N 11.70. Gef. C 69.83, H 4.73, N 11.94.