

Notiz über eine neue Synthese des *as*-Triazino[5,6-*c*]chinolins und der mit ^{14}C -markierten Verbindung

Gábor Zólyomi* und Edit Berényi

Institut für Arzneimittelforschung Budapest, Postfach 82*, H-1325 Budapest, Ungarn, und EGYT Pharmakochemische Werke Budapest, Postfach 100, H-1475 Budapest, Ungarn

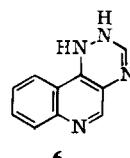
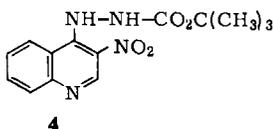
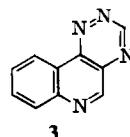
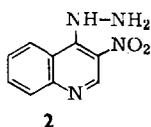
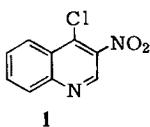
Eingegangen am 20. Oktober 1975

as-Triazino[5,6-*c*]chinolin (**3**) – eine entzündungshemmende Substanz mit antimikrobieller Aktivität – wurde von Berényi und Mitarbeitern^{1,2)} synthetisiert.

Die bekannte Verbindung **1**³⁾ kann mit Hydrazin nach Fleet und Fleming⁴⁾ zu **2** umgesetzt werden, welches bei der Kondensation mit Orthoameisensäurester und nachfolgender katalytischer Reduktion **3** gibt. Dieselbe Verbindung wurde auch bei der Kondensation von **1** mit Formohydrazid und nachfolgender katalytischer Reduktion in Gegenwart von Säure erhalten.

Für pharmakologische Untersuchungen wurde ^{14}C -markiertes **3** benötigt, das aber auf den oben genannten Wegen nicht rationell hergestellt werden konnte. Ein ähnliches Ringsystem, das 2-Methyl-1,2-dihydropyrimido[5,4-*e*]-*as*-triazin wurde von Taylor und Mitarbeitern⁵⁾ aus 5-Amino-4-hydrazino-6-methylpyrimidin mittels Ameisensäure hergestellt.

1 reagierte mit *tert*-Butylcarbazat zu **4**, welches durch katalytische Hydrierung und nachfolgende Hydrolyse zu 3-Amino-4-hydrazinochinolin (**5**) umgesetzt wurde. Die Hydrolyse wurde mit HCl/Isopropylalkohol vorgenommen, das isolierte Dihydrochlorid von **5** sodann mit Ameisensäure gekocht, wobei 1,2-Dihydro-*as*-triazino[5,6-*c*]chinolin-hydrochlorid (**6** · HCl) entstand. Aus dem letzteren wurde die Base in situ freigesetzt und mit Kalium-hexacyanoferrat(III) zu **3** oxidiert.



Zur Herstellung von ^{14}C -markiertem **3** wurde [^{14}C]Natriumformiat eingesetzt. Es ergab mit **5** · 2HCl in wäbr. Salzsäure radioaktives **6** · HCl, das ohne Isolierung mit einer Lösung von Kalium-hexacyanoferrat(III) in Ammoniumhydroxid oxidiert wurde.

¹⁾ EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár (Erf. E. Berényi, L. Petőcz, P. Benkó, P. Görög, Z. Budai und E. Kiszelly), Ung. Pat. 165677 (1972); D. O. S. 2322294 [C. A. **80**, 27300m (1974)].

²⁾ EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár (Erf. E. Berényi, L. Petőcz, P. Benkó, P. Görög, Z. Budai und E. Kiszelly), Ung. Pat. 165678 (1972); D. O. S. 2322418 [C. A. **80**, 27303q (1974)].

³⁾ A. R. Surrey und R. A. Cutler, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2415 (1951).

⁴⁾ G. W. J. Fleet und J. Fleming, J. Chem. Soc. C **1969**, 1758.

⁵⁾ E. C. Taylor, J. W. Barton und W. W. Pander, J. Org. Chem. **26**, 4961 (1961).

[¹⁴C]Natriumformiat wurde auf dem bekannten Wege⁶⁾ aus [¹⁴C]Kaliumcyanid durch Hydrolyse hergestellt, die resultierende Lösung passierte aber eine Dowex 50[H⁺]-Säule. Die Ameisensäure wurde mit Wasser eluiert, das Eluat mit Natronlauge neutralisiert und eingedampft.

Dr. László Buda sind wir für die Aufnahme und Auswertung der Spektren zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind nicht korrigiert. — UV-Spektren: Unicam SP 800. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 157 G. — Die Radioaktivität wurde mit einem Packard Tri-Carb Gerát bestimmt.

*N*²-(3-Nitro-4-chinoly)carbazydsäure-*tert*-butylester (4): Die Lösung von 6.6 g (50 mmol) *tert*-Butylcarbazat in 100 ml Äthanol wird mit 4.25 g (50 mmol) NaHCO₃ und 10.4 g (50 mmol) **1** versetzt. Aus der Lösung kristallisiert **4** in dunkelroten Kristallen, welche aus Methanol umkristallisiert werden. Ausb. 13.0 g (86%), Schmp. 173–175°C.

IR (KBr): 1310, 1535 (NO₂), 1700 cm⁻¹ (NHCO). — UV (DMF/Äthanol): λ_{max} (lg ε) = 275 (4.20), 298 (4.15), 390 nm (3.62).

C₁₄H₁₆N₄O₄ (304.3) Ber. C 55.25 H 5.30 N 18.41 Gef. C 54.98 H 5.33 N 18.66

3-Amino-4-hydrazinochinolin-dihydrochlorid (5 · 2 HCl): 13 g (43 mmol) **4** wird in 200 ml Äthanol bei Raumtemp. in der Gegenwart von Pd/C-Katalysator hydriert. Die Lösung wird unter Inertatmosphäre zur Trockene eingedampft. Ausb. 9.00 g, Schmp. 180–182°C (aus Äthanol). Das Produkt wird 2 h in 90 ml 15% HCl enthaltendem Isopropylalkohol gekocht. Ausb. 6.84 g (65%) farblose Kristalle vom Schmp. 289–290°C (aus 10proz. Salzsäure).

IR (KBr): 1645 (NH₃⁺), 2800–3400 cm⁻¹ (NH₃⁺). — UV (0.1 N HCl/Äthanol): λ_{max} (lg ε) = 387 (3.80), 313 nm (3.30).

as-Triazino[5,6-*c*]chinolin (3): 2.47 g (10 mmol) 5 · 2 HCl werden in 5 ml Ameisensäure 1 h gekocht. Beim Abdampfen der Lösung bleibt 6 · HCl in dunkelvioletten Kristallen zurück (Schmp. 273–275°C). Das fein gepulverte rohe 6 · HCl wird portionsweise in eine Lösung von 6.59 g (20 mmol) Kalium-hexacyanoferrat(III) in 25 ml Wasser und 2.5 ml konz. Ammoniumhydroxid eingetragen und bei Raumtemp. 2 h gerührt. Die erhaltenen gelben Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in 50 ml Chloroform gelöst. Die über Magnesiumsulfat getrocknete Lösung wird mit Aktivkohle filtriert und eingengt. Ausb. 1.53 g (84%), Schmp. 159–160°C. Nach Umkristallisieren aus der 35fachen Menge Äthanol: 1.42 g (78%), Schmp. 162–163°C (Lit.^{1,2)} 162–164°C). R_F 0.68 [DC, Kieselgel HF₂₅₄₋₃₆₆, Chloroform/Äthylacetat/Essigsäure (50:30:20)].

IR (KBr): 3065, 3040 (CH arom.), 1604, 1580, 1510, 1491 cm⁻¹ (CC arom.). — UV (Äthanol): λ_{max} (lg ε) = 270 (4.16), 350 nm (3.65).

C₁₀H₆N₄ (182.2) Ber. C 65.92 H 3.32 N 30.76 Gef. C 65.89 H 3.66 N 30.94

[3-¹⁴C]*as*-Triazino[5,6-*c*]chinolin: 0.480 g (6.0 mmol) [¹⁴C]Natriumformiat (40 mCi, 6.66 mCi/mmol) werden in 1.5 ml 5 N HCl gelöst, mit 1.483 g (6.0 mmol) 5 · 2 HCl versetzt und 2 h gekocht. Zu der abgekühlten Lösung wird unter Eiskühlung eine Lösung von 7.9 g (24 mmol) Kalium-hexacyanoferrat(III) in 7 ml konz. Ammoniumhydroxid und 20 ml Wasser zugetropft. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemp. 4 h gerührt, die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und 3 mal mit 5 ml Wasser gewaschen. Die getrocknete Substanz wird in 30 ml Chloroform aufgenommen, mit Aktivkohle filtriert und eingedampft. Die erhaltenen gelben Kristalle liefern aus 30 ml Äthanol 0.742 g (4.07 mmol, 68%) vom Schmp. 162–164°C. Aktivität: 26.62 mCi (35.9 mCi/g, 6.54 mCi/mmol). Radiochemische Ausb. (auf [¹⁴C]Natriumformiat berechnet): 67%.

⁶⁾ A. Murray und D. L. Williams, *Organic Syntheses with Isotopes*, S. 31, Interscience, New York 1958.