

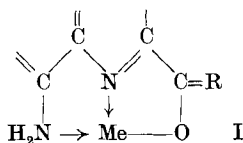
129. Über einige Derivate der 8-Aminochinaldinsäure.

Metallionen und biologische Wirkung, 25. Mitteilung¹⁾

von R. Roth und H. Erlenmeyer.

(14. IV. 54.)

Gegenüber den zahlreichen zweizähligen Komplexbildnern ist die Zahl der bisher untersuchten dreizähligen sehr gering. Da uns im Zusammenhang mit Untersuchungen über die biologischen Eigenschaften von Komplexbildnern und über die Strukturbedingtheit der Stabilität von Metallkomplexen eine Untersuchung solcher Verbindungen von Interesse erschien, haben wir die 8-Aminochinaldinsäure und einige ihrer Derivate hergestellt, die eine dreizählige, zur Komplexbildung befähigte Struktur (I) aufweisen.



Bei unseren Synthesen gingen wir von 8-Nitrochinaldin (II) aus, welches wir aus *o*-Nitranilin durch Modifikation der *Döbner-Miller*-schen Synthese²⁾ in 20-proz. Ausbeute gewannen. Durch katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel gelangten wir zum 8-Aminochinaldin (III)²⁾, welches zum Schutze der Aminogruppe acetyliert wurde. Das 8-Acetyl-amino-chinaldin (IV) wurde mit Benzaldehyd kondensiert, und das so erhaltene 2-Styryl-8-aminochinolin (V) – die Acetylgruppe wurde bei der Aufarbeitung verseift – mit Kaliumpermanganat zur 8-Aminochinaldinsäure (VII) oxydiert, welche über das Kupfersalz isoliert wurde. Als weiteres Derivat stellten wir noch 2-Styryl-8-acetyl-amino-chinolin (VI) dar.

Da die Ausbeute an Styrylverbindung V nur sehr gering war, stellten wir 8-Aminochinaldinsäure noch auf anderem Wege dar.

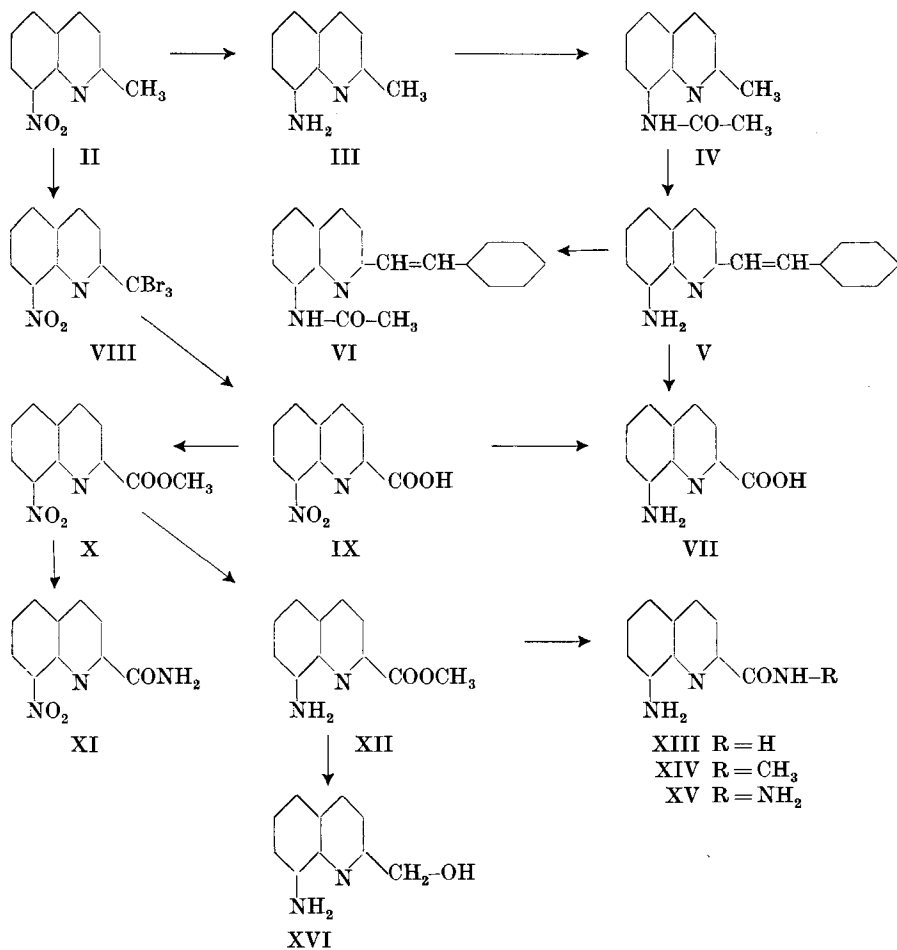
Durch Bromieren von 8-Nitrochinaldin (II) und Verseifung des so erhaltenen ω -Tribrom-chinaldins (VIII) gelangten wir zur 8-Nitrochinaldinsäure (IX), welche bereits von *D. L. Hammik*³⁾ beschrieben wurde. Allerdings ergibt die Bromierung nach dem von diesem Autor angegebenen Verfahren zum grössten Teil ω -Dibrom-8-nitrochinaldin. Durch Modifikation der Vorschrift konnten wir bessere Resultate erzielen.

¹⁾ 24. Mitteilung: *P. Lauser, S. Fallab & H. Erlenmeyer, Helv. 37, 1050 (1954).*

²⁾ *O. Dobner & W. v. Miller, B. 17, 1700 (1884).*

³⁾ *Soc. 1926, 1303.*

Durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel erhielten wir aus der Nitrosäure IX 8-Aminochinaldinsäure (VII). Veresterung der Nitrosäure mit Diazomethan führte zum 8-Nitrochinaldinsäure-methylester (X), welcher durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel in den 8-Aminochinaldinsäure-methylester (XII) übergeführt wurde. Durch Umsatz von X mit NH_3 wurde noch das Säureamid XI erhalten.



Durch Einwirkung von wässrigem Ammoniak bzw. Methylamin auf XII gelangten wir zum Amid XIII und zum Methylamid XIV der 8-Aminochinaldinsäure. Die Darstellung des Hydrazids XV muss bei tiefer Temperatur vorgenommen werden, weil sonst Nebenprodukte die Reinigung schwierig gestalten.

Als weiteren dreizähligen Komplexbildner dieser Reihe stellten wir noch 2-Oxymethyl-8-aminochinolin (XVI) aus 8-Aminochinaldinsäure-methylester (XII) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid her.

Über die komplexchemischen und biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen soll später berichtet werden.

Experimenteller Teil¹⁾.

8-Nitrochinaldin (II)²⁾. 46 g o-Nitranilin werden in einem 1-l-Kolben mit 70 cm³ konz. HCl gut gemischt. Im Eisbad wird auf ca. 10° gekühlt. Unter Rühren werden 50 cm³ 38-proz. Paraldehyd zugegeben. Man lässt 1—2 Std. stehen, wobei die Temperatur 30—35° nicht übersteigen soll. Wenn keine weitere Selbsterwärmung eintritt, erhitzt man noch 5 Std. auf dem Wasserbad, wobei der Kolben mit einem langen Rückflusskühler versehen wird. Durch letzteren werden von Zeit zu Zeit noch einige cm³ Paraldehyd zugegeben. Das braune Reaktionsgemisch wird dann in ca. 750 cm³ kaltes Wasser gegossen und über Nacht stehengelassen. Man filtriert von den harzigen Bestandteilen ab und macht das Filtrat mit konz. NaOH alkalisch, wobei sich ein schmieriger brauner Niederschlag abscheidet. Das Ganze wird mehrmals mit Benzol extrahiert. Das nach Abdampfen des Benzols zurückbleibende Nitrochinaldin wird in Methanol gelöst und längere Zeit mit Tierkohle gekocht. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Smp. 129—131°³⁾. Ausbeute 10—15 g (15—23%).

8-Aminochinaldin (III)⁴⁾. Zu einer Suspension von 6 g 8-Nitrochinaldin in 100 cm³ Methanol gibt man einen Spatel Raney-Nickel und hydriert unter Atmosphärendruck. Man filtriert durch ein Celite-Filter und kocht das Filtrat mit Tierkohle. Nach Abdampfen des Methanols bleibt ein Öl zurück, welches bei längerem Stehen kristallisiert. Aus Petroläther Smp. 57—58°. Ausbeute 3,5 g (68%).

8-Acetylamino-chinaldin (IV)⁵⁾. 8-Aminochinaldin (III) wird mit einem Überschuss von Essigsäureanhydrid $\frac{1}{2}$ Std. stehengelassen. Man giesst in kaltes Wasser und neutralisiert mit Soda. Das sich abscheidende Öl wird in Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers bleibt eine kristalline Substanz zurück, welche durch Umkristallisieren aus Ligroin und Destillation im Vakuum gereinigt wird. Smp. 77—78°.

4,339 mg Subst. gaben 0,513 cm³ N₂ (26°; 731 mm)

C₁₂H₁₂ON₂ Ber. N 13,99% Gef. N 14,20%

2-Styryl-8-aminochinolin (V). 11,6 g 8-Acetylamino-chinaldin (IV), 7 g Benzaldehyd und 4 g Essigsäureanhydrid werden 24 Std. auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen giesst man in 40 cm³ 10-proz. NaOH und kocht $\frac{1}{2}$ Std. Beim Ansäuern mit konz. HCl fällt ein gelber Niederschlag aus, der beim Erwärmen wieder in Lösung geht. Die zurückbleibenden harzigen Bestandteile werden von der Lösung abgetrennt. Der beim Abkühlen sich abscheidende Niederschlag wird abfiltriert und wieder mit NaOH behandelt. Die alkalische Suspension wird mehrmals mit Äther extrahiert, und der Ätherrückstand wird im Hochvakuum destilliert (110°/0,06 mm). Das Destillat erstarrt zu langen gelben Nadeln. Aus Methanol-Wasser Smp. 129—130°. Ausbeute ca. 100 mg.

4,170 mg Subst. gaben 0,441 cm³ N₂ (22°; 730 mm)

C₁₇H₁₄N₂ Ber. N 11,37% Gef. N 11,78%

8-Aminochinaldinsäure (VII). Zu 2 g 2-Styryl-8-aminochinaldin (V), suspendiert in 100 cm³ Wasser, werden langsam 5 g Kaliumpermanganat in 100 cm³ Wasser unter Rühren und Kühlen mit Eis zugetropft. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 1 Std. bei Zimmertemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Braunstein ab und dampft das Filtrat auf ein kleines Volumen ein. Man bringt mit Salpetersäure auf pH 1—2 und entfernt durch Ausäthern die entstandene Benzoesäure. Mit Ammoniak wird auf pH 5—6

¹⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

²⁾ O. Döbner & W. v. Miller, l. c.

³⁾ Misch-Smp. mit einem nach O. Döbner & W. v. Miller, l. c., durch Nitrierung von Chinaldin erhaltenen Produkt vom Smp. 128—130° ohne Depression.

⁴⁾ Vgl. O. Döbner & W. v. Miller, l. c.

⁵⁾ Vgl. E. Ochiai & K. Satake, J. Pharm. Soc. Japan **71**, 1078 (1951); Chem. Abstr. **46**, 5045 (1952).

gestellt und mit einer gesättigten Kupferacetatlösung versetzt, wobei ein Überschuss möglichst zu vermeiden ist. Nach längerem Stehen bei 0° scheidet sich ein blaugraues Kupfersalz ab, welches in heisser wässriger Suspension mit H₂S zersetzt wird. Man filtriert vom Kupfersulfid ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit heissem Ligroin extrahiert. Die in der Kälte ausfallenden Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert. Smp. 161–163°, Misch-Smp. mit dem aus 8-Nitrochinaldinsäure erhaltenen Produkt (vgl. unten) ohne Depression.

2-Styryl-8-acetylamino-chinolin (VI). 800 mg 2-Styryl-8-aminochinolin (V) werden mit 400 mg Essigsäureanhydrid 15 Min. am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in Wasser gegossen und mit Soda neutralisiert. Das ausfallende Acetylderivat wird aus Äthanol und Ligroin umkristallisiert. Smp. 101–102°.

4,243 mg Subst. gaben 0,359 cm³ N₂ (22°; 741 mm)
C₁₉H₁₆ON₂ Ber. N 9,72% Gef. N 9,55%

ω -Tribrom-8-nitrochinaldin (VIII)¹⁾. 7 g 8-Nitrochinaldin (II) werden in 150 cm³ Eisessig gelöst und die Lösung mit wasserfreiem Natriumacetat heiss gesättigt. Darauf wird mit 7 cm³ Brom in 50 cm³ Eisessig versetzt. Nun wird auf dem *Babo*-Trichter 15 Min. zum Sieden erhitzt, wobei sich Natriumbromid abscheidet. Nach dem Erkalten filtriert man vom Natriumbromid ab. Das Filtrat wird mit Wasser versetzt, wobei ω -Tribrom-8-nitrochinaldin (VIII) als gelbe amorphe Masse ausfällt. Aus Äthanol und Ligroin Smp. 130–131°. Ausbeute 16 g.

8-Nitrochinaldinsäure (IX)¹⁾. 15 g ω -Tribrom-8-nitrochinaldin (VIII) werden mit 500 cm³ 20-proz. H₂SO₄ 24 Std. gekocht. Nach dem Abkühlen wird von harzigen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat bis ca. pH 3 mit Soda versetzt, wobei die Säure flockig ausfällt. Smp. 181–182°. Ausbeute 1,2 g.

8-Nitrochinaldinsäure-methylester (X). 1,6 g 8-Nitrochinaldinsäure (IX) werden in 50 cm³ abs. Äther suspendiert und so lange mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Nach mehrstündigem Stehen wird der Äther abdestilliert und der zurückbleibende Ester aus Methanol umkristallisiert. Smp. 125–126°, Ausbeute 1,2 g.

4,515 mg Subst. gaben 9,448 mg CO₂ und 1,431 mg H₂O
3,918 mg Subst. gaben 0,430 cm³ N₂ (21°; 733 mm)
C₁₁H₈O₂N₂ Ber. C 56,90 H 3,47 N 12,07%
Gef. „ 57,11 „ 3,55 „ 12,29%

8-Nitrochinaldinsäure-amid (XI). 8-Nitrochinaldinsäure-methylester (X) wird mit überschüssiger 25-proz. Ammoniaklösung ca. 6 Std. geschüttelt. Das Amid scheidet sich als weisse Kristallmasse ab, welche durch Sublimieren im Vakuum und Umkristallisieren aus Aceton gereinigt wird. Farblose Prismen vom Smp. 256–257°.

4,120 mg Subst. gaben 8,382 mg CO₂ und 1,140 mg H₂O
2,280 mg Subst. gaben 0,398 cm³ N₂ (22°; 730 mm)
C₁₀H₇O₃N₃ Ber. C 55,30 H 3,25 N 19,35%
Gef. „ 55,52 „ 3,10 „ 19,45%

8-Aminochinaldinsäure (VII). 1 g 8-Nitrochinaldinsäure (IX) wird in 50 cm³ Methanol aufgeschlämmt und unter Zusatz von *Raney*-Nickel bei Atmosphärendruck hydriert. Nach Abtrennen vom Katalysator wird die methanolische Lösung mit Tierkohle gekocht. Die nach Abdampfen des Methanols zurückbleibende amorphe Masse wird aus Ligroin und Wasser umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Smp. 162–164°. Ausbeute 600 mg.

4,128 mg Subst. gaben 9,684 mg CO₂ und 1,684 mg H₂O
C₁₀H₈O₂N₂ Ber. C 63,82 H 4,29% Gef. C 64,02 H 4,56%

8-Aminochinaldinsäure-methylester (XII). 2 g 8-Nitrochinaldinsäure-methylester (X) werden in 100 cm³ Methanol suspendiert und nach Zusatz einer Spatelspitze *Raney*-Nickel unter Atmosphärendruck hydriert. Durch ein Celite-Filter wird vom Katalysator abgetrennt. Die Lösung wird mit Tierkohle gekocht, das Methanol am Va-

¹⁾ D. L. Hammik, Soc. 1926, 1303.

kuum abgedampft und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Gelbe Prismen vom Smp. 97–98°. Ausbeute 1,4 g.

4,270 mg Subst. gaben 10,242 mg CO₂ und 1,832 mg H₂O

3,596 mg Subst. gaben 0,441 cm³ N₂ (22°; 733 mm)

C₁₁H₁₀O₂N₂ Ber. C 65,33 H 4,98 N 13,86%
Gef. „ 65,46 „ 4,80 „ 13,69%

8-Aminochinaldinsäure-amid (XIII). 8-Aminochinaldinsäure-methylester (XII) wird in Methanol gelöst und mit überschüssigem 25-proz. Ammoniak 3 Std. stehen gelassen. Man dampft im Vakuum zur Trockne und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Gelbliche Nadeln vom Smp. 153–156°. Die Analyse zeigt, dass das Amid $\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser enthält.

4,110 mg Subst. gaben 9,241 mg CO₂ und 1,841 mg H₂O

C₁₀H₉ON₃· $\frac{1}{2}$ H₂O Ber. C 61,20 H 5,10% Gef. C 61,36 H 5,01%

Durch Hochvakuumsublimation kann das Kristallwasser entfernt werden. Die Substanz schmilzt dann bei 174–176°.

2,261 mg Subst. gaben 0,460 cm³ N₂ (22°; 725 mm)

C₁₀H₉ON₃· $\frac{1}{2}$ H₂O Ber. N 21,42%

C₁₀H₉ON₃ Ber. „ 22,45% Gef. N 22,46%

8-Aminochinaldinsäure-methylamid (XIV). 8-Aminochinaldinsäure-methylester (XII) wird in wenig Methanol gelöst und mit überschüssiger Methylaminlösung versetzt. Falls eine Trübung auftritt, gibt man Methanol zu, bis sich wieder alles klar gelöst hat. Man lässt 1 Std. bei Zimmertemperatur stehen und erhitzt dann noch $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbad. Im Vakuum wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Hochvakuumsublimation und Umkristallisieren aus Methanol-Wasser gereinigt. Smp. 149–150°.

1,744 mg Subst. gaben 0,333 cm³ N₂ (22°; 725 mm)

C₁₁H₁₁ON₃ Ber. N 20,88% Gef. N 21,08%

8-Aminochinaldinsäure-hydrazid (XV). 8-Aminochinaldinsäure-methylester (XII) wird in Methanol gelöst, auf –20° gekühlt und mit einer methanolischen Hydrazinhydratlösung versetzt, welche ebenfalls auf –20° gekühlt ist. Nach längerem Stehen bei –15° scheidet sich das Hydrazid in langen gelben Nadeln ab. Man sublimiert im Hochvakuum und kristallisiert aus Äthanol um. Smp. 203–205°.

3,850 mg Subst. gaben 8,370 mg CO₂ und 1,714 mg H₂O

C₁₀H₁₀ON₄ Ber. C 59,39 H 4,98% Gef. C 59,33 H 4,98%

2-Oxymethyl-8-aminochinolin (XVI). Zu einer Suspension von 0,15 g LiAlH₄ in 20 cm³ abs. Äther wird in einem mit Rührer, Tropftrichter und Kühler versehenen 250-cm³-Kolben unter kräftigem Rühren eine ätherische Lösung von 1 g Methylester XII getropft. Sodann erwärmt man noch 15 Min. auf dem Wasserbad und versetzt vorsichtig unter Kühlung mit Wasser. Man säuert mit 10-proz. H₂SO₄ bis zur klaren Lösung an und macht darauf mit NaOH kräftig alkalisch. Die ätherische Schicht wird abgetrennt und die wässrige Lösung noch zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Ligroin umkristallisiert. Smp. 92–94°, Ausbeute 300 mg.

4,260 mg Subst. gaben 0,615 cm³ N₂ (25°; 734 mm)

C₁₀H₁₀ON₂ Ber. N 16,08% Gef. N 16,04%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. den Mikroanalytischen Laboratorien der CIBA-Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt (E. Thommen).

SUMMARY.

Starting from 8-nitroquinaldine we synthesized 2-carboxy-8-aminoquinoline and some derivatives on two different ways.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.