

3-(α -Alkyl- α -hydroxyäthyl)-cinchoninsäurelactone und Umwandlungsprodukte

Von

A. Rhomberg und **H. Bretschneider**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 27. November 1965)

Es wird die neuartige Abwandlung einer bei der Lävulinsäure im Prinzip bereits bekannten Grignardsynthese zur Darstellung von γ -Lactonen beschrieben. Die zum Ziel gesetzten γ -Lactone sind aus 3-Acetylcinchoninsäurepiperidid mit Phenylmagnesiumbromid bzw. n-Butylmagnesiumbromid in guter Ausbeute zugänglich. Ferner werden Umwandlungsprodukte dieser γ -Lactone beschrieben, von denen anthelmintische Wirksamkeit erwartet wurde.

Die bekannte anthelmintische Wirkung mancher natürlicher Lactone der Santoninreihe, aber auch die Wirksamkeit einfacherer Verbindungen, wie beispielsweise diejenige des Phthalids und anderer Lactone, veranlaßte uns dazu, die von uns^{1a, b} beschriebene 3-Acetylcinchoninsäure zur Synthese neuer γ -Lactone zu verwenden.

Vorversuche zur Darstellung solcher γ -Lactone wurden mit der ungeschützten 3-Acetylcinchoninsäure und überschüssigem Phenylmagnesiumbromid in Äther oder *THF* durchgeführt, da von Porter² (vgl. auch Leonard³) eine ähnliche Synthese des Isocapro lactons (aus Lävulinsäure mit 2 Mol Methylmagnesiumjodid), beschrieben wurde. Derartige Versuche führten jedoch nicht zu der gewünschten Verbindung; deshalb wurde bei den folgenden die Carboxylgruppe der Säure durch Amidbildung geschützt, indem die 3-Acetylcinchoninsäure über das gemischte Pseudo-3-acetylcinchoninsäure-essigsäure-anhydrid^{1b} in das Piperidid (I) übergeführt wurde; dieses wurde dann in Äther mit 2 Mol

¹ a) K. Hohenlohe-Oehringen, A. Rhomberg und H. Bretschneider, Mh. Chem. **97**, 135 (1966). b) K. Hohenlohe-Oehringen und A. Rhomberg, Mh. Chem. **97**, 203 (1966).

² P. K. Porter, J. Amer. chem. Soc. **45**, 1086 (1923).

³ R. H. Leonard, Ind. Engng. Chem. **48**, 1331 (1956).

Phenylmagnesiumbromid zur Reaktion gebracht (Vers. 1a). Die Hydrolyse der Schutzgruppe des in Vers. 1a gebildeten tertiären Alkohols und die Lactonbildung wurden in einem Arbeitsgang durchgeführt. Das so gebildete Lacton-Hydrochlorid kann durch Neutralisation mit Bicarbonatlösung in das freie Lacton (II) übergeführt werden (Vers. 1b).

Struktur des Lactons II

Für II mußten zunächst zwei mögliche Strukturen in Betracht gezogen werden: Einerseits konnte der durch die Grignardreaktion gebildete tertiäre Alkohol nach Entfernung der Schutzgruppe sich beim Ansäuern sofort zu einem γ -Lacton (II) cyclisieren, andererseits war es auch denkbar, daß infolge der leichten Dehydratisierbarkeit tertiärer Alkohole mittels Säuren ein zu II isomeres δ -Lacton (IIa) unter Addition der Carboxylgruppe an die durch Wasserabspaltung intermediär gebildete Methylengruppe entsteht.

Auf Grund des Infrarotspektrums ($-\text{CO}-$ bei 1770 cm^{-1}) kann dem in Vers. 1b dargestellten Lacton die Struktur II zugeordnet werden, da entsprechende γ -Lactone zwischen 1760 und 1780 cm^{-1} absorbieren (δ -Lactone: 1735 — 1750 cm^{-1}).

N-Methylierung des 3-(α -Phenyl- α -hydroxyäthyl)-cinchoninsäurelactons (II)

Da der Lactonring von II gegen hydrolytische und aminolytische Angriffe äußerst unempfindlich ist (z. B. keine Reaktion mit Hydrazin bei 70°) und keine wasserlöslichen Derivate des Lactons darstellbar waren, sollte durch Quartärisierung am Chinolin-Stickstoff eine zur Salzbildung geeignete, wasserlösliche Verbindung hergestellt werden. Außerdem wurde dadurch eine erhöhte chemische Reaktivität und vielleicht auch eine damit verbundene erhöhte pharmakologische Wirksamkeit erwartet.

Methyljodid oder *p*-Toluolsulfonsäuremethylester erwiesen sich zur *N*-Methylierung als ungeeignet. Decker und Kaufmann⁴ fanden, daß die *N*-Methylierung von substituierten Chinolinen mit Methyljodid nur bei Vorhandensein von Donorsubstituenten möglich ist (z. B. beim 4-Aminochinolin). Durch Acceptorsubstituenten (wie z. B. im Falle des 6,8-Dinitrochinolins) wird die Basizität des Chinolin-Stickstoffes so geschwächt, daß Methyljodid zu keinem Quartärsalz mehr führt. Hier hat sich aber Dimethylsulfat in den meisten Fällen bewährt und auch in unserem Fall konnte mit Dimethylsulfat ein Quartärsalz erhalten werden (III, Vers. 2), welches durch NaCl-Lösung in das Methochlorid (IIIa) übergeführt wurde.

⁴ H. Decker und A. Kaufmann, J. prakt. Chem. [2] **84**, 227 (1911).

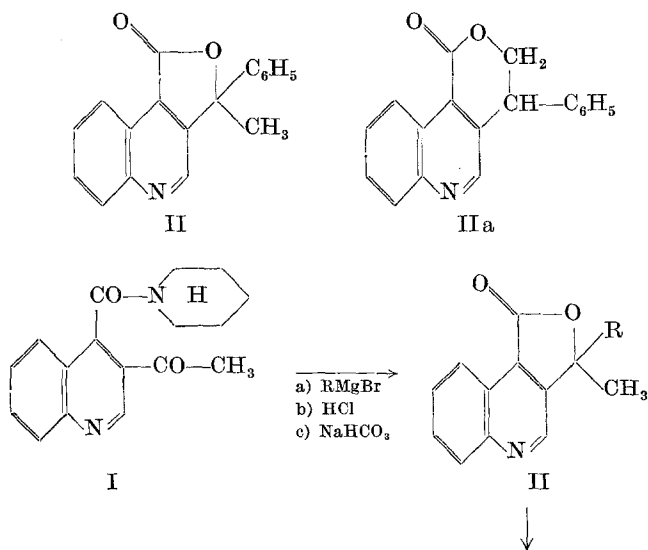
Reaktion der Quartärsalze (III oder IIIa) mit wäßrigen Alkalien

Aus den wäßrigen Lösungen von III oder IIIa fällt bei Zugabe von Bicarbonat- oder Na_2CO_3 -Lösung eine Base aus, die durch Eindampfen mit konz. Salzsäure in das Methochlorid (IIIa) rückverwandelt werden kann. Es handelt sich hierbei um eine Pseudobase (IV), ähnlich denjenigen Verbindungen, die auch aus anderen Quartärsalzen der Chinolin- und Pyridinreihe mit Alkali, jedoch meist unter schärferen Reaktionsbedingungen, darstellbar sind. Zum Beweis der Pseudobasenstruktur wurde IV zum entsprechenden Chinolon V oxydiert (Vers. 3 und 4).

Im Gegensatz zu der in vielen Arbeiten — *Kaufmann* und *Strübin*⁵, *Roser*⁶, *Gadamer*⁷, *Decker*^{4, 8} — beschriebenen Instabilität mancher Pseudobasen ist IV relativ stabil. Sowohl die Rückverwandelbarkeit in das Methochlorid IIIa als auch die Umkristallisierbarkeit aus Alkohol beweisen diese Stabilität. Die Bildung von „Alkoholaten“, wie sie von den genannten Autoren beschrieben werden, konnte nicht festgestellt werden.

3-(α -n-Butyl- α -hydroxyäthyl)-cinchoninsäurelacton und Umwandlungsprodukte

Die in Vers. 1a beschriebene Reaktion von 3-Acetylcinchoninsäurelacton und Phenylmagnesiumbromid kann abgewandelt werden. n-Butyl-

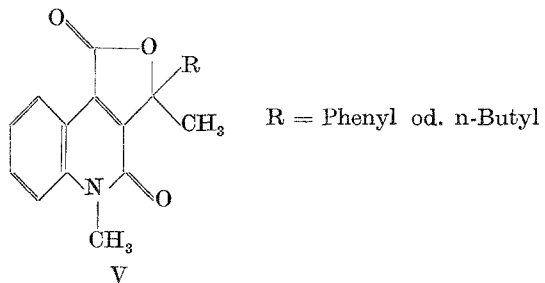
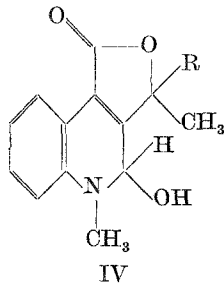
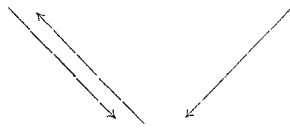
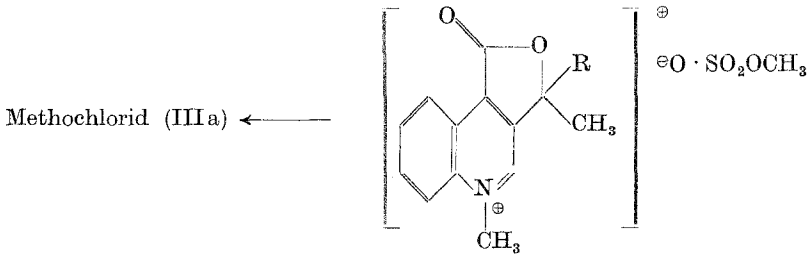


⁵ A. Kaufmann und A. Strübin, Ber. dtseh. chem. Ges. **44**, 680 (1911).

⁶ W. Roser, Ann. Chem. **272**, 221 (1893).

⁷ J. Gadamer, Arch. Pharm. **243**, 12 (1905); **246**, 89 (1908).

⁸ H. Decker, J. prakt. Chem. [2] **47**, 222 (1903).



magnesiumbromid an Stelle von Phenylmagnesiumbromid führt zu 3-(α -n-Butyl- α -hydroxyäthyl)-cinchoninsäurelacton, welches mit Dimethylsulfat ebenfalls methylierbar ist. Methosulfat und Methochlorid konnten nicht kristallin erhalten werden, auch die mit Na_2CO_3 -Lösung dargestellte Pseudobase bildete ein nicht kristallisierbares Harz, welches jedoch bei Oxydation mit Wasserstoffperoxyd in das kristalline Chinolon vom Typ V übergeführt werden konnte.

Einige der beschriebenen Verbindungen, besonders die der n-Butylreihe, zeigten, wenn auch äußerst schwach, anthelmintische Wirksamkeit.

Die Mikroanalysen dieser Arbeit wurden im mikroanalyt. Labor des Physikal.-Chem. Universitätsinstitutes, Wien, Leiter Dr. J. Zak, ausgeführt.

Für die Überlassung größerer Mengen Ketobutyraldehyddimethylacetals zur Darstellung der Ausgangsverbindungen wird den Chem. Werken Hüls, insbes. Dir. Prof. Dr. W. Franke, für verschiedenliche Förderung dieser Arbeit der Hoffmann La Roche AG., Basel und Wien, auch an dieser Stelle verbindlichst gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1 a: 3-(α -Phenyl- α -hydroxyäthyl)-cinchoninsäurelacton bzw. 3-(α -n-Butyl- α -hydroxyäthyl)-cinchoninsäurelacton (Typ II)

In einen mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler ausgerüsteten Dreihalskolben werden 3,25 g vorher mit Jod'aktivierte Magnesiumspäne gebracht und 75 ml absol. Äther zugegeben. Von einer Lösung von 23,6 g frisch dest. Brombenzol in 75 ml absol. Äther wird etwa ein Drittel in den Dreihalskolben gegeben, der Rest nach Anspringen der Reaktion innerhalb von 20 Min. zugetropft. (Die angegeb. Mengen entspr. einem Überschuß von 1,5 Mol $C_6H_5MgBr.$) Dann wird zum Rückfluß erhitzt, bis alles Magnesium gelöst ist, anschließend der Rückflußkühler durch einen kontinuierlichen Extraktor ersetzt, in den 15 g des sorgfältig getrockneten 3-Acetylcinchoninsäurepiperidides⁹ in einer Papierhülse eingebracht werden. Die Grignard-Lsg. wird durch Zugabe von 400 ml absol. Äther verdünnt; unter kräftigem Rühren wird durch 3—4stdg. Rückflußsieden die Extraktion durchgeführt. Der Kolbeninhalt wird durch Einrühren in eine eisgekühlte Lösung von 20 g NH_4Cl in 150 ml Wasser hydrolysiert. Die Ätherphase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, die wäßr. Phase wird noch 3—4mal mit Essigester extrahiert, die Extrakte eingedampft (ca. 19—20 g eines nicht kristallisierbaren, harzigen Produktes).

Nach der gleichen Vorschrift kann analog die entsprechende n-Butylverbindung erhalten werden.

Versuch 1 b: Verseifung und Lactonbildung

Der oben erhaltene, harzige Kolbeninhalt wird mit 150 ml HCl (1:1) überschichtet und am siedenden Wasserbad im Vak. eingedampft. Unter diesen Bedingungen ist die Verseifung des Piperidides vollständig, gleichzeitig bildet sich das Hydrochlorid des Lactons. Durch Zugabe von ca. 300 ml gesätt. Bicarbonatlsg. wird das Lacton in Form einer gelben Kristallmasse in Freiheit gesetzt. Nach Abfiltration und Umkristallisation aus Methanol (Aktivkohle) erhält man ein ziemlich reines Produkt (II, R = Phenyl, Ausb. ca. 60—65%). Schmp. 117—118° C.

$C_{18}H_{13}O_2N.$ Ber. C 78,53, H 4,76, N 5,09.
Gef. C 78,69, H 4,58, N 5,18.

⁹ Darstellung analog Dimethylamid: Mh. Chem. 97, 208 (1966).

Die analoge Butylverbindung fällt als gelbbraunes Öl an, welches mit CHCl_3 oder Essigester extrahiert wird. Die nach Eindampfen erhaltliche Lactonbase ist nur schwer kristallisierbar und wird durch Destillation ($150\text{--}160^\circ$ Luftbadtemp., 1 mm Hg) gereinigt. Nach längerem Stehen kristallisiert das Lacton (II, R=*n*-Butyl, Schmp. 58°).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 75,27, H 6,71. Gef. C 75,07, H 6,54.

Beide Verb. sind nahezu wasserunlöslich. In $2n\text{-NaOH}$ lösen sie sich erst beim Kochen, durch Ansäuern der alkal. Lsg. mit HCl werden die Lactone zurückgebildet.

Versuch 2: N-Methylierung mit Dimethylsulfat

10 g II (R=Phenyl) werden mit 40 ml Dimethylsulfat überschichtet, dann erhitzt man 30 Min. im Ölbad auf $140\text{--}145^\circ$. Das überschüss. Dimethylsulfat wird im Vak. abdestilliert. Soll das Methochlorid (IIIa) dargestellt werden, wird das Methosulfat nicht isoliert, sondern der Eindampfreist sofort weiter verarbeitet*. Andernfalls wird er in wenig Methanol aufgenommen (Erwärmen). Beim Erkalten scheidet sich das Methosulfat (III, R= C_6H_5) kristallin ab; Schmp. $220\text{--}222^\circ$, Ausb. 80%.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NSO}_6$. Ber. C 59,84, H 4,77, N 3,49, S 7,99.
Gef. C 59,18, H 4,71, N 3,57, S 7,99.

Die N-Methylierung des Lactons (II, R=*n*-Butyl) kann nach der gleichen Vorschrift erfolgen, nur gelang es nicht, III und IIIa kristallin zu erhalten, weshalb nach Abdampfen des Dimethylsulfates im Vak. und Lösen des Eindampfreistes in Wasser gleich mit Na_2CO_3 -Lösung die Pseudobase IV ausgefällt wurde; s. Vers. 3.

Versuch 3: Darstellung der Pseudobasen vom Typ IV

Das in Vers. 2 gewonnene III oder IIIa wird in wenig Wasser gelöst und soviel Na_2CO_3 -Lsg. hinzugefügt, bis die Ausfällung der Pseudobase vollständig ist. Die zunächst ölig anfallende Pseudobase (IV, R=Phenyl) kristallisiert leicht und wird aus Methanol umkristallisiert; Ausb. 85%, Schmp. $122\text{--}126^\circ$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Ber. C 74,33, H 5,58, N 4,56.
Gef. C 74,58, H 5,97, N 4,32.

Wenn R=*n*-Butyl, wird der in Vers. 2 gewonnene Dimethylsulfateindampfreist in wenig Wasser gelöst und Na_2CO_3 -Lsg. hinzugefügt, bis die Fällung der Pseudobase vollständig ist. Die Pseudobase fällt als amorpher Niederschlag aus, der nicht gereinigt, sondern als Rohprodukt weiterverarbeitet wird (Vers. 4).

* Der oben gewonnene Eindampfreist wird zur Darstellung des Methochlorides (IIIa) in 25 ml Wasser gelöst und $100\text{--}120$ ml gesätt. NaCl-Lsg. zugegeben. Es fällt ein farbl. Öl aus, welches beim Anreiben kristallisiert und aus Alkohol umkristallisiert wird (IIIa, R=Phenyl). Schmp. $193\text{--}195^\circ$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}$. Ber. N 4,30. Gef. N 4,12.

Versuch 4: Oxydation der Pseudobase IV zum Chinolontyp V.

9 g Pseudobase IV (Rohprodukt) werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung auf 70° erwärmt. Dann werden 35 ml 30proz. H₂O₂ zugegeben und 2—3 Min. bei 70° stehen gelassen. (Die Temp. soll nicht über 80° steigen, Kühlung!) Nach Zugabe von 80 ml Wasser in der Wärme fällt das Chinolon V ölig aus, kristallisiert aber sofort beim Abkühlen. Umkristallisation aus Eisessig ergibt 4,5 g reines Chinolon (V, R=Phenyl); Schmp. 215—219°.

C₁₉H₁₅O₃N. Ber. C 74,74, H 4,95, N 4,59.
Gef. C 74,54, H 4,87, N 4,54.

Wenn R=n-Butyl, Schmp. 140—141°.

C₁₇H₁₉O₃N. Ber. C 71,56, H 6,71. Gef. C 71,54, H 6,59.

Die Chinolone vom Typ V sind in kalter 2*n*-HCl oder NaOH unlöslich. Beim Erwärmen mit 2*n*-NaOH lösen sie sich und können mit Säure unverändert wieder ausgefällt werden.