

Synthesen mit Nitrilen, 6. Mitt.:

Chinoline und Benzonaphthyridine

Von

H. Junek

Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pregl-Laboratorium der
Universität Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 3. Juli 1963)

Durch Reduktion und Cyclisierung von *o*-Nitrobenzalverbindungen des dimeren Malonsäuredinitrils gelangt man zu substituierten Chinolinen bzw. durch einen weiteren Ringschluß zu Benzo[*b*] [1,8]naphthyridinen. Die Struktur dieser Körper wird an Hand von Abbauprodukten diskutiert.

Die Kondensationen von *o*-Hydroxybenzaldehyden mit Malonsäuredinitril und seinem Dimeren (2-Amino-1,1,3-tricyan-propen-[1]) führen, wie in der vorhergegangenen Mitteilung¹ ausgeführt wurde, zu Iminoverbindungen, die leicht zu 3-substituierten Cumarinen verseift werden können. Es ist daher naheliegend, dieselben Reaktionen auch auf *o*-Aminobenzaldehyde auszudehnen, wobei Derivate des Chinolins entstehen. Synthesen dieser Art sind bereits beschrieben worden:

Durch Kondensation von *o*-Aminobenzaldehyd mit Benzyleyanid zum *o*-Amino- α -phenyl-zimtsäurenitril und Ringschluß gelang *R. Pschorr*² die Darstellung von 2-Amino-3-phenyl-chinolin. Nach *H. Rupe* und *A. Heckendorn*³ wird *o*-Nitrobenzaldehyd und Cyanessigester zum *o*-Nitrobenzylidencyanessigester kondensiert, dessen katalytische Hydrierung dann zum 2-Amino-chinolin-3-carbonsäureester führt. Vor kurzem beschrieben *B. C. McKusick* et al.⁴ die Reaktion von *o*-Aminobenzaldehyd mit Malonsäuredinitril, welche 2-Amino- α -cyan-zimtsäurenitril und gleichzeitig 2-Amino-3-

¹ *H. Junek*, Mh. Chem. **94**, 192 (1963).

² *R. Pschorr*, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 1289 (1898), siehe auch *R. Pschorr* und *O. Wolfes*, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 3399 (1899).

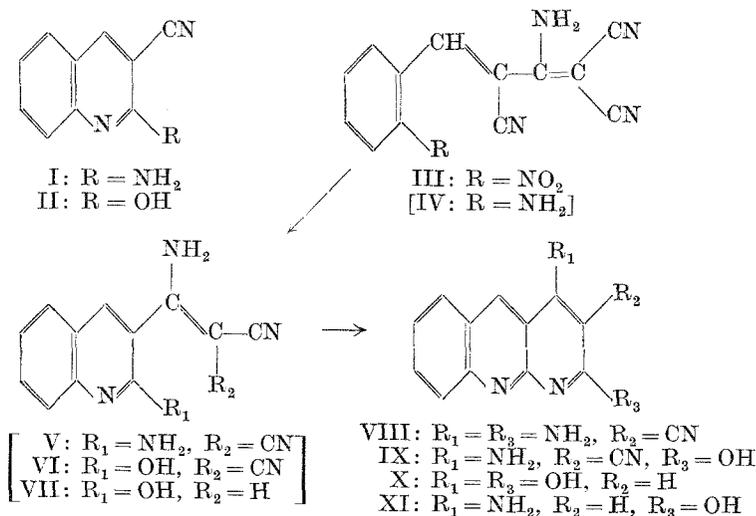
³ *H. Rupe* und *A. Heckendorn*, Helv. chim. acta **9**, 981 (1926).

⁴ *B. C. McKusick*, *R. E. Heckert*, *T. L. Cairns*, *D. D. Coffmann* und *H. F. Mower*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2806 (1958).

cyanchinolin ergibt, eine Umsetzung, die bereits von *L. Horner* und *H. Schwahn*⁵ durchgeführt wurde.

Da *o*-Nitro-benzaldehyd leichter zugänglich ist als die entsprechende Aminoverbindung, wurden die Versuche zuerst mit diesem Aldehyd an gestellt und dessen Kondensationsprodukt mit Malonsäuredinitril, das als 2-Nitro- α -cyan-zimtsäurenitril⁶ bezeichnet werden kann, cyclisiert. Die Reduktion der Nitrogruppe unter gleichzeitigem Ringschluß wird, ähnlich wie sie *C. A. Grob* und *O. Weissbach*⁷ für die Bildung von 2-Amino-3-carbäthoxyindol aus 2-Nitro-phenylcyanessigester angeben, durch Erhitzen in essigsaurer Lösung in Gegenwart von Eisenpulver vollzogen. Das entstandene 2-Amino-3-cyanchinolin (I) kann durch Anwendung heißer Salzsäure und Natriumnitrits leicht in das entsprechende 2-Hydroxy-3-cyanchinolin (II) verwandelt werden.

Von größerem Interesse erscheinen die Kondensationen des *o*-Nitro-benzaldehydes mit dem dimeren Malonsäuredinitril, die zum 2-Nitro- α -(1'-amino-2',2'-dicyan)äthen-zimtsäurenitril(III) führen. Die reduzierende Cyclisierung ergibt in nahezu quantitativer Ausbeute ein gelbgrün gefärbtes, schwerlösliches und hoch schmelzendes Produkt, das in Lösung im UV-Licht sehr stark grünlichweiß fluoresziert.



Es kann angenommen werden, daß zunächst über die nicht gefaßte Aminoverbindung IV das 2-Amino-3-(1'-amino-2',2'-dicyan)äthen-chinolin V gebildet wird, wobei aber nun ein zweitesmal eine Gruppierung vorliegt, die einen weiteren Ringschluß zwischen Amin und Nitril möglich macht.

⁵ *L. Horner* und *H. Schwahn*, Ann. Chem. **591**, 69 (1955).

⁶ *G. Heller* und *P. Wunderlich*, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1617 (1914).

⁷ *C. A. Grob* und *O. Weissbach*, Helv. chim. Acta **44**, 1748 (1961).

Das Endprodukt dieser Reaktionsfolge wäre dann ein 2,4-Diamino-3-cyan-benzo[*b*][1,8]naphthyridin VIII. Beim Erhitzen von dimerem Malonsäuredinitril und o-Aminobenzaldehyd in Eisessig beginnt ebenfalls nach kurzer Zeit die Abscheidung von VIII in schön kristallisierter Form.

*A. Reissert*⁸, der den Namen „1,8-Naphthyridine“ für diese Verbindungsklasse⁹ vorgeschlagen hat, hat bereits Derivate des Benzo[*b*][1,8]naphthyridins dargestellt. Hier sei noch auf die Arbeiten von *G. Koller*¹⁰ hingewiesen, der durch Kondensation von 2-Aminochinolin-3-carbonsäureester mit Natriummalonester zu einem 2,4-Dihydroxy-3-carbonsäuremethylester-benzo[*b*][1,8]naphthyridin gelangte; dazu siehe auch *A. Dornow* et al.^{11, 12}.

Durch kurzes Erhitzen (10 Min.) mit Essigsäureanhydrid bildet VIII nur ein Monoacetylderivat, und in Gegenwart von Salzsäure wird VIII durch salpetrige Säure in IX übergeführt, wobei nur eine Hydroxylgruppe anstelle einer Aminogruppe eintritt. Daher ist nicht auszuschließen, daß die Cyclisierung doch nur bis zur Stufe des Chinolins V abgelaufen ist und daß für die als IX angesprochene Verbindung dann die isomere Struktur des 2-Hydroxy-3-(1'-amino-2',2'-dicyan)äthen-chinolins (VI) angenommen werden muß.

Bei saurer Verseifung von IX (VI) kommt es aber nun, allerdings mit schlechter Ausbeute, zur Eliminierung von nur einer Cyangruppe, und ein weiteres Hydroxyl tritt an die Stelle der noch vorhandenen Aminogruppe. Dies ist mit der Struktur VI nicht vereinbar, und für das Verseifungsprodukt wird daher die Formel eines 2,4-Dihydroxy-benzo[*b*][1,8]naphthyridins (X)¹⁰ angenommen.

Zur weiteren Charakterisierung wurden von VIII (V) sowie zum Vergleich von I die IR-Spektren aufgenommen (s. Abb. 1). Sie ermöglichen zwar keine völlig eindeutige Differenzierung zwischen der Benzo-naphthyridinstruktur und der Chinolinformel, doch ergeben sich auch hier wieder Hinweise für das Vorhandensein der ersteren (VIII). So zeigt das IR-Spektrum u. a. selbst in Dimethylsulfoxydlösung bei hoher spektraler Auflösung keine Aufspaltung der Nitrilbande bei 4,55 μ (C=N-konjug.), wie sie für V zu erwarten wäre.

Aufspaltung von Nitrilbanden wurden z. B. beim dimeren Malonsäuredinitril beobachtet¹³. Hier können drei Banden bei 4,22, 4,51 und 4,55 μ festgestellt werden, welche der einen nicht konjugierten bzw. den zwei konjugierten CN-Gruppen zugeordnet werden. Auch Tetracyanäthylen¹⁴ zeigt

⁸ *A. Reissert*, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 119 (1895).

⁹ Eine allgemeine Übersicht über die Synthesen und Eigenschaften von Naphthyridinen findet sich bei *C. F. H. Allen*, Chem. Rev. **47**, 275 (1950).

¹⁰ *G. Koller* und *E. Strang*, Mh. Chem. **50**, 144 (1928); **53—54**, 952 (1929).

¹¹ *A. Dornow* und *E. Neuse*, Arch. Pharm. **60**, 174 (1955).

¹² *A. Dornow* und *J. v. Loh*, Arch. Pharm. **62**, 136 (1957).

¹³ *R. A. Carboni*, *D. D. Coffmann* und *E. G. Howard*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2838 (1958).

¹⁴ *C. E. Looney* und *J. R. Downing*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2840 (1958).

bei 4,42 und 4,49 μ Nitrilbanden. Eine ähnliche Aufspaltung wurde auch beim 1,1-Bis(dimethylamino)-2,2-dicyanäthylen¹⁵ gefunden.

Das UV-Spektrum von VIII zeigt Absorptionsbanden (λ_{\max}) bei 215, 235,5, 279, 353 und 407 $m\mu$ und ist mit bathochromer Verschiebung durch die Substituenten dem Spektrum des Acridins sehr ähnlich, was ebenfalls für die Formel VIII spricht¹⁶.

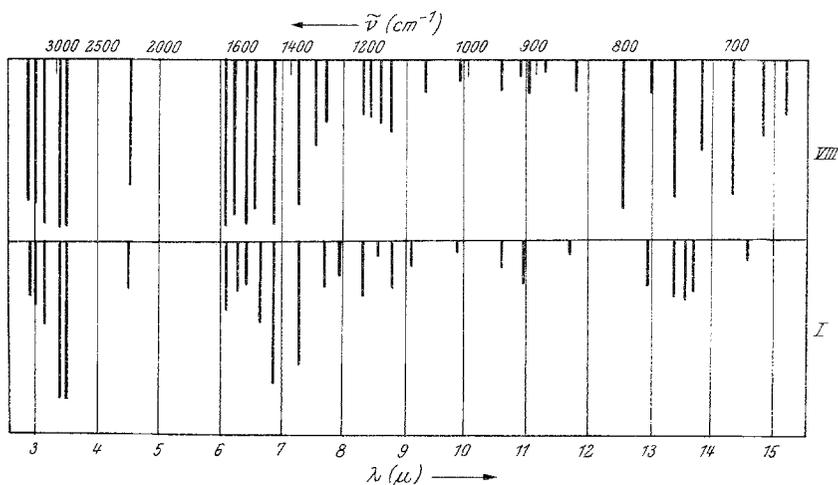
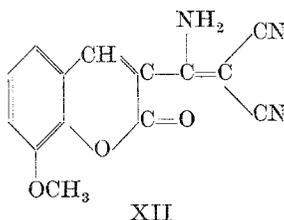


Abb. 1. IR-Spektren von VIII und I (Nujol)

Durch saure Verseifung des 2,4-Diamino-3-cyan-benzo-naphthyrindins (VIII) wird XI erhalten. Auch hier ist durch die Abspaltung nur einer Cyangruppe und Umwandlung der Amino- in eine Hydroxylgruppe Formel XI gegenüber VII vorzuziehen, da Dinitrile des Typus V relativ schwer verseifbar sind, wie bereits berichtet wurde¹⁷, auch führt z. B. eine unter denselben Bedingungen durchgeführte Hydrolyse des 3-(1'-Amino-2',2'-dicyanäthen)-8-methoxy-cumarins (XII)¹ nur zu amorphen Produkten.



G. Heller und P. Wunderlich⁶ stellten bei der Hydrolyse von 2-Nitro- α -cyanzimtsäurenitril fest, daß keine Nitrilgruppe abgespalten, sondern nur

¹⁵ E. Allenstein und P. Quis, Chem. Ber. **96**, 1035 (1963).

¹⁶ A. Albert, Chemie der Heterocyclen, Verlag Chemie **1962**, 300, 317.

¹⁷ H. Junek, Mh. Chem. **93**, 684 (1962).

eine davon in die Säureamidgruppe verwandelt wird, die selbst durch Kochen mit HCl und NaNO₂ nicht weiter verseift werden kann. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch *E. Campaigne et al.*¹⁸.

Wird nicht XI, sondern VII als das Hydrolyseprodukt angesehen, so müßte das gebildete einfache Säurenitril weiter verseift werden können (über die Verseifung von Zimtsäurenitrilen siehe *J. Ghosez*¹⁹), und außerdem ist in Formel VII eine einem *o*-Hydroxy-zimtsäurenitril ähnliche Gruppierung gegeben, welche sich mit Piperidin in Alkohol leicht zum entsprechenden Iminocumarin cyclisieren müßte¹; dies ist aber nicht gelungen.

Daß bei der erwähnten Hydrolyse von VIII zu XI eine Aminogruppe in eine Hydroxylgruppe umgewandelt wird, obwohl α,γ -Aminopyridine durch Säuren bei 100° bekanntlich noch nicht angegriffen werden²⁰, kann durch den elektronenanziehenden Effekt der *o*-ständigen Nitrilgruppe erklärt werden, welcher die Hydrolyse erleichtert und der dann bei Verseifung und Abspaltung der Cyangruppe wegfällt.

Auf eine Aufnahme des IR-Spektrums von XI wurde verzichtet, obwohl bei Vorliegen der Struktur XI gegenüber VII keine Nitrilbande auftreten dürfte. Es ist aber bekannt, daß bei Vorhandensein von Sauerstoff im Molekül die Nitrilbande keine deutliche Absorption aufweisen muß²¹.

Die Derivate I und II sowie VIII bis XI wurden papierchromatographisch auf ihre Reinheit geprüft. Es wurde aufsteigend auf Schlei-

Tabelle 1

Substanz	<i>R_F</i> -Wert	Fluoreszenzfarbe*	
		in <i>DMF</i>	am Papier
2-Amino-3-cyanchinolin I	5,5	blau	blau
2-Hydroxy-3-cyanchinolin II	9,6	blauviolett	blauviolett
2,4-Diamino-3-cyan-benzo-[<i>b</i>] [1,8]naphthyridin VIII	4,7	grünlichweiß	gelbgrün
2-Hydroxy-3-cyan-4-aminobenzo[<i>b</i>] [1,8]-naphthyridin IX	9,5	bläulich	gelb
2,4-Dihydroxy-benzo[<i>b</i>] [1,8]naphthyridin X	8,6	blauviolett	violett
2-Hydroxy-4-amino-benzo[<i>b</i>] [1,8]naphthyridin XI	8,5	gelb	blau

* Die Fluoreszenz wurde in Dimethylformamid (*DMF*) als Lösungsmittel und am feuchten Chromatogramm (Butanol—HCl) beobachtet.

¹⁸ *E. Campaigne, G. F. Bulbenko, W. E. Kreighbaum und D. R. Maudling, J. Org. Chem.* **27**, 4428 (1962).

¹⁹ *J. Ghosez, Bull. Soc. Chim. Belgique* **41**, 477 (1932).

²⁰ *A. Albert, l. c.*¹⁶, u. zw. Seite 81.

²¹ *J. Mollin, J. Ševčík, J. Rubin und E. Ružička, Mh. Chem.* **92**, 1201 (1961).

cher & Schüll-Papier 2043 b gearbeitet. Als Laufmittel diente mit verd. HCl gesättigtes Butanol. Die R_F -Werte sowie die Fluoreszenzfarben im UV-Licht sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Über die Umsetzung von Malondinitril und dessen Dimeren mit o-Hydroxy- und o-Amino-arylketonen soll getrennt berichtet werden.

Der Firma J. R. Geigy AG, Basel, sei für die Unterstützung der Arbeit, besonders für die Aufnahme der Spektren, gedankt.

Experimenteller Teil

1. 2-Amino-3-cyan-chinolin (I)

1 g 2-Nitro- α -cyan-zimtsäurenitril wird mit 1,25 g Eisenpulver in 20 ml Eisessig 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Das nicht verbrauchte Fe wird abgesaugt und das Filtrat mit viel Wasser versetzt. Die ausgefallenen Nadeln (0,7 g) werden abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Platten aus Chlorbenzol vom Schmp. 223°.

$C_{10}H_7N_3$. Ber. N 24,84. Gef. N 24,73.

2. 2-Hydroxy-3-cyan-chinolin (II)

0,4 g I werden in 30 ml verd. HCl gelöst und in der Siedehitze 0,2 g $NaNO_2$ in 5 ml Wasser dazugetropt. Die Lösung wird noch 15 Min. erhitzt und schließlich abgesaugt. Ausb. 0,25 g. Platten aus Nitrobenzol vom Schmp. 310°.

$C_{10}H_6N_2O$. Ber. N 16,46. Gef. N 16,38.

3. 2-Nitro- α -(1-amino-2',2'-dicyan)äthen-zimtsäurenitril (III)

3 g o-Nitrobenzaldehyd werden mit 2,6 g dimerem Malonsäuredinitril (Schmp. 170°) in 20 ml Äthanol mit 4 Tropfen Piperidin 1 Stde. am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus Eisessig oder Dioxan umkristallisiert. Flache Spieße vom Schmp. 218°. Ausb. 3,7 g.

$C_{13}H_7N_5O_2$. Ber. C 58,87, H 2,66. Gef. C 59,09, H 2,62.

4. 2,4-Diamino-3-cyan-benzo[b][1,8]naphthyridin (VIII)

a) 2,4 g Benzalverbindung III werden mit 2 g Eisenpulver in 40 ml Eisessig ganz kurz zum Sieden erhitzt, worauf die Umsetzung stürmisch einsetzt. Nach weiteren zwei Minuten wird vom Fe dekantiert und noch 10 Min. am Wasserbad erhitzt, wobei die Kristallisation beginnt. Man saugt ab, wäscht mit Alkohol und trocknet. Ausb.: 2,1 g.

Schmp. über 300°. Gelbe Nadeln, etwas löslich in Dimethylformamid, löslich in heißer HCl. Zur Analyse wird mit Dioxan ausgekocht.

$C_{13}H_9N_5$. Ber. C 66,37, H 3,85. Gef. C 66,61, H 4,01.

b) 0,6 g o-Aminobenzaldehyd werden mit 0,7 g dimerem Malonsäuredinitril in 5 ml Eisessig 10 Min. am Wasserbad erhitzt, wobei der Kolbeninhalt

durch den ausfallenden Niederschlag völlig erstarrt. Man saugt ab und wäscht mit Alkohol. Ausb.: 0,8 g.

$C_{13}H_9N_5$. Ber. C 66,37, H 3,85, N 29,77.
Gef. C 66,31, H 3,81, N 29,66.

Zur *Acetylierung* werden 0,4 g Benzonaphthyridin VIII mit 10 ml Essigsäureanhydrid 10 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei sofort die Kristallisation des Acetats beginnt. Die heiße Lösung wird abgesaugt und der Niederschlag mit Alkohol gewaschen. Ausb.: 0,3 g. Aus Nitrobenzol grünliche, flache Spieße, Schmp. über 300°. In verd. HCl ist das Produkt leicht löslich, die Lösung in DMF fluoresziert im UV-Licht blaugrün.

$C_{15}H_{11}N_5O$. Ber. C 64,97, H 3,99, N 25,26.
Gef. C 64,56, H 4,10, N 25,06.

5. 2-Hydroxy-3-cyan-4-amino-benzo[b][1,8]naphthyridin (IX)

0,4 g VIII werden in 30 ml verd. HCl durch Erhitzen gelöst (beim Erkalten kristallisiert in langen Nadeln das Hydrochlorid aus) und in der Siedehitze 0,2 g $NaNO_2$ in 5 ml Wasser tropfenweise zugesetzt. Man hält noch 15 Min. im Sieden, bis die N_2 -Entwicklung beendet ist, und saugt heiß ab. Ausb.: 0,2 g. Das Rohprodukt enthält, wie am Papierchromatogramm ersichtlich ist, noch Nebenprodukte. Reinigung durch mehrmalige Umkristallisation aus Nitrobenzol. Nadeln vom Schmp. über 300°. Löslich in NaOH oder viel heißer HCl.

$C_{13}H_8N_4O$. Ber. C 66,09, H 3,41, N 23,72.
Gef. C 65,84, H 3,45, N 23,23.

6. 2,4-Dihydroxy-benzo[b][1,8]naphthyridin (X)

0,5 g IX werden mit 3 ml Wasser und 3 ml konz. H_2SO_4 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird in Eiswasser gegossen und der Niederschlag abgesaugt. Ausb.: 0,4 g. Nadeln aus Dimethylformamid—Wasser vom Schmp. über 300°. Leicht löslich in Na_2CO_3 -Lösung.

$C_{12}H_8N_2O_2$. Ber. N 13,20. Gef. N 12,99.

7. 2-Hydroxy-4-amino-benzo[b][1,8]naphthyridin (XI)

0,5 g VIII werden mit 3 ml Wasser und 3 ml konz. H_2SO_4 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann auf Eis gegossen. Der Niederschlag (0,2 g) wird getrocknet und aus DMF—Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. über 300°. Löslich in Na_2CO_3 -Lösung oder HCl.

$C_{12}H_9N_3O$. Ber. C 68,26, H 4,29, N 19,90.
Gef. C 68,06, H 4,13, N 19,72.