

810. Hans Wojahn und Heinrich Kramer:

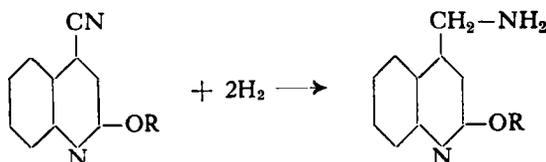
Alkoxychinolin-Verbindungen mit anästhesierender Wirkung.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel.)

Eingegangen am 8. März 1938.

Vor längerer Zeit berichtete der eine von uns (W.)¹⁾ über 2-Alkoxychinolin-Verbindungen, die auf der Zunge starke Lokalnästhesie hervorrufen. Da Diäthylamide, Aminoäthanolester der 2-Alkoxy-cinchoninsäuren, aber auch 2-Alkoxy-4-aminomethylchinoline anästhesierend wirken, muß die im Pyridinring stehende Alkoxygruppe für den pharmakologischen Effekt von größter Bedeutung sein. In den orientierenden Vorversuchen zeigte das 2-Butyloxy-4-aminomethylchinolin ein stärkeres Anästhesievermögen als die entsprechende Äthoxyverbindung. Es wurde deshalb untersucht, wie durch weitere Veränderung der Alkoxygruppe die Wirkungsintensität der einzelnen Verbindungen beeinflusst wird.

Ausgangsstoffe für die Aminomethylverbindungen sind die 2-Alkoxy-4-cyanchinoline, die aus dem 2-Chlor-4-cyanchinolin mit Alkoholaten in fast quantitativer Ausbeute zu erhalten sind. Die 2-Alkoxy-4-cyanchinoline werden in Eisessig gelöst und bei Gegenwart von Palladium-Bariumsulfat-Katalysator in einer Schüttelente hydriert:



Um annehmbare Ausbeuten zu erzielen, muß darauf geachtet werden, daß die Reduktion bei 30 bis 40° vorgenommen und nach einem Wasserstoffverbrauch von 2 Mol sofort unterbrochen wird. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahme ist die Ausbeute an den gewünschten Basen nie größer als 45%. Die Hydrierungsversuche beim 2-Trimethylmethoxy-4-cyanchinolin waren vollständig negativ. Weder bei Zimmertemperatur noch beim Erwärmen konnte eine Hydrierung beobachtet werden. Der tertiäre Butyloxyrest erfährt eine Hydrolyse; im Reaktionsgemisch wurden 2-Oxy-Verbindungen festgestellt.

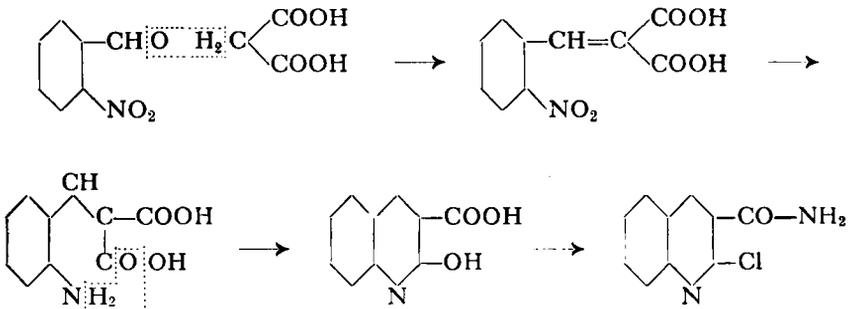
Es wurden folgende 2-Alkoxy-Verbindungen erhalten:

1. 2-Methoxy-4-aminomethylchinolin,
2. 2-Propyloxy-4-aminomethylchinolin,
3. 2-Isopropyloxy-4-aminomethylchinolin,
4. 2-Isobutyloxy-4-aminomethylchinolin,
5. 2-[α -Methyl-propyloxy-]4-aminomethylchinolin,
6. 2-Isobutyl-methoxy-4-aminomethylchinolin.

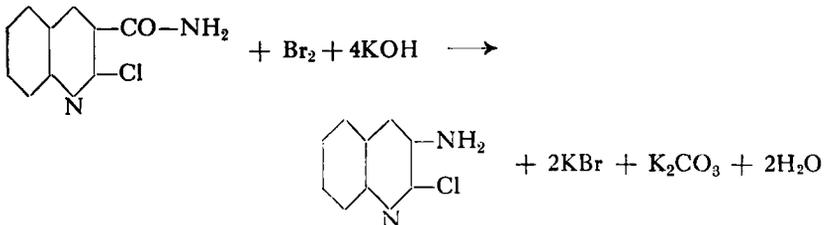
¹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1931, 422; 1936, 83.

Die durch Vakuumdestillation gereinigten Amine sind niedrig schmelzende Substanzen; ihre Wasserlöslichkeit nimmt mit Molekülvergrößerung der Alkoxygruppe stetig ab. Während das Methoxyderivat noch in 600 Teilen Wasser löslich ist, löst sich die Verbindung 6 erst in 4500 Teilen Wasser. Die gesättigten Lösungen der Basen besitzen ein $pH = 8.7$. Die Monochlorhydrate sind leicht wasserlöslich; die Wasserstoffionenkonzentration der mol/200-Lösungen schwankt zwischen 5.5 bis 6.8. Der pH -Wert der Dichlorhydrate liegt bei 2.3.

Da von isomeren Verbindungen nicht immer eine gleichartige Wirkung erwartet werden kann, wurde die Herstellung von Derivaten versucht, in denen die Alkoxygruppe in 2- und die charakteristische basische Gruppe in 3-Stellung stehen. Die für diese Verbindungen erforderliche 2-Oxy-3-chinolinkarbonsäure wurde durch Reduktion des aus Malonsäure und o-Nitrobenzaldehyd gebildeten Kondensationsproduktes hergestellt²⁾. Diese Säure wurde über die 2-Chlor-Verbindung in das entsprechende Säureamid umgesetzt:



Das Fehlen der anästhesierenden Wirkung bei 2-Alkoxy-4-aminochinolinen³⁾ kann auf ihre geringe Basizität oder ihre geringe Wasserlöslichkeit (etwa 1 : 20 000) zurückgeführt werden. Es sollte deshalb untersucht werden, ob die 2-Alkoxy-3-aminochinoline ebenfalls schwer löslich sind:



²⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 7, 459.

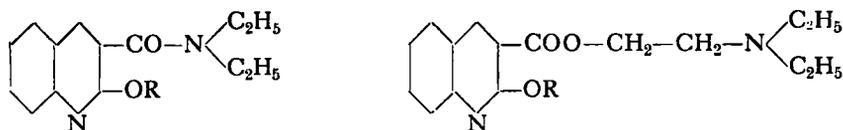
³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 460; J. chem. Soc., London 97, 745.

⁴⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1936, 83.

Die Amine werden durch Hofmannschen Abbau der betreffenden Säureamide gewonnen. Die Bereitung der Hypobromitlauge muß so vorgenommen werden, daß auf 1 Mol Säureamid nur 1 Mol Brom verwendet wird. Bei einer größeren Menge von Brom bilden sich bromhaltige Nebenprodukte, die die Ausbeute stark beeinträchtigen. Der Hofmannsche Abbau der 2-Alkoxy-3-chinolincarbonensäureamide ergibt in allen Fällen nur eine 20%ige Aminaussbeute. Wird dagegen das 2-Chlor-3-aminochinolin, das aus dem 2-Chlor-Säureamid in guter Ausbeute bereitet werden kann, im Autoklaven mit den entsprechenden Alkoholaten behandelt, so ist die Umsetzung zu 2-Alkoxy-3-aminochinolin bedeutend besser. Die Wasserlöslichkeit dieser Amine ist noch geringer als bei den analogen 2,4-Verbindungen; die Äthoxyverbindung löst sich im Verhältnis 1 : 11 000 und das Butyl-derivat nur bei 1 : 187 000. Diese Präparate zeigen keine anästhesierende Eigenschaften.

Zur Herstellung der 2-Alkoxy-3-aminomethylchinoline wird das 2-Chlor-3-cyanchinolin in die 2-Alkoxy-3-cyanchinoline umgesetzt, die dann in ähnlicher Weise, wie oben beschrieben wurde, katalytisch reduziert werden. Die Nitrilreduktion ist sehr unvollständig. Bei Zimmertemperatur findet überhaupt keine Wasserstoffaufnahme statt; erst bei einer Versuchstemperatur von 40 bis 50° tritt eine Hydrierung ein. Es ist darauf zu achten, daß die Temperatur unter keinen Umständen 50° übersteigt, da sonst, wie besonders beim Butyloxyderivat bewiesen werden konnte, infolge Hydrolyse aus dem Nitril das Säureamid entsteht. Die Ausbeuten betragen trotz größter Vorsicht nie mehr als 20%. Die durch Vakuumdestillation gereinigten Amine sind niedrig schmelzende Substanzen; nur das Butyloxyderivat bildet ein gelbliches Öl. Die Monochlorhydrate sind leicht wasserlöslich und lassen sich aus verdünntem Alkohol umkristallisieren.

Da die Diäthylamide und die Diäthylaminoäthanolester der 2-Alkoxy-4-chinolincarbonensäuren anästhesierende Eigenschaften zeigen, wurden die gleichen Verbindungen der 2-Alkoxy-3-chinolincarbonensäuren hergestellt:



Die Diäthylamide lassen sich in 90%iger Ausbeute aus 2-Chlor-3-chinolincarbonensäurediäthylamid mit den entsprechenden Alkoholaten herstellen. Die Stoffe sind entweder niedrig schmelzende Verbindungen oder zähflüssige Öle. Die Äthoxyverbindung ist im Verhältnis 1 : 3000, das Butyloxyderivat im Verhältnis 1 : 7000 löslich. Die Dialkylamide wirken anästhesierend; ihre Wirkungsintensität ist geringer als bei den 2-Alkoxy-3-aminomethylchinolinen.

Die Diäthylaminoäthanolester werden aus den 2-Alkoxy-3-chinolincarbonensäurechloriden und Diäthylaminoäthanol gewonnen. Die Herstellung der 2-Alkoxy-3-chinolincarbonensäuren aus dem Chlorderivat mit Natriumalkoholaten ist wenig befriedigend, da die letzte

Verbindung in Alkoholen sehr schwer löslich und somit eine Umsetzung gering ist. Gute Ausbeuten wurden erhalten, wenn das 2-Chlor-3-chinolincarbonsäurechlorid mit der Alkoholatlösung erhitzt wird. Zur Herstellung der Säurechloride werden die entsprechenden Alkoxysäuren in Benzol oder alkoholfreiem Chloroform gelöst und unter Kühlung mit Thionylchlorid versetzt. Sobald nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad die Säure wieder in Lösung gegangen ist, wird im Vakuumexsikkator zur Trockene abgesaugt. Der Rückstand mit Benzol aufgenommen, wird, wie im Versuchsteil beschrieben, mit Diäthylaminoäthanol zur Umsetzung gebracht. Die Ausbeute an Ester beträgt 70%. Die Monochlorhydrate sind leicht wasserlöslich und lassen sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren. Die Verbindungen wirken anästhesierend.

Über die Wirkungsintensität der Alkoxychinoline und ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften wird binnen kurzem berichtet.

Versuchsteil.

1. 2-Methoxy-4-cyan-chinolin.

1.15 g metallisches Natrium werden in absolutem Methylalkohol gelöst. Nachdem das Natrium in Lösung gegangen ist, werden auf einmal 9.9 g 2-Chlor-4-cyan-chinolin zugesetzt. Unmittelbar nach dem Zusatz tritt eine lebhaftere Reaktion ein, die durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen vervollständigt wird. Der Methylalkohol wird abgedampft; der in der Kälte fest werdende Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und abgesaugt. Die Substanz wird aus 70%igem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 134°.

5.210 mg Sbst.: 13.92 mg CO₂; 2.09 mg H₂O. 2.229 mg Sbst.: 0.2935 ccm N₂ (25°, 752 mm).

Ber.: C 71.75. H 4.38. N 15.21.

Gef.: C 71.70. H 4.41. N 15.13.

2. 2-Propyloxy-4-cyan-chinolin.

Darstellung aus 2-Chlor-4-cyan-chinolin und Natriumpropylat. Nach Beendigung der Reaktion wird der Propylalkohol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, abgesaugt, getrocknet und im Vakuumsäbelkolben destilliert. Aus verdünntem Alkohol wird umkristallisiert. Schmp. 58°.

4.68 mg Sbst.: 12.72 mg CO₂; 2.15 mg H₂O. 2.29 mg Sbst.: 0.2594 ccm N₂ (25°, 752 mm).

Ber.: C 73.55. H 5.66. N 13.21.

Gef.: C 73.40. H 5.52. N 13.30.

3. 2-Isopropyl-4-cyan-chinolin.

Darstellung aus 2-Chlor-4-cyan-chinolin und Natriumisopropylat. Aufarbeitung wie bei Verbindung 2. Aus verdünntem Alkohol wird umkristallisiert. Schmp. 73°.

4.89 mg Sbst.: 13.11 mg CO₂; 2.51 mg H₂O. 4.01 mg Sbst.: 0.454 ccm N₂ (23°, 756 mm).

Ber.: C 73.55. H 5.66. N 13.21

Gef.: C 73.12. H 5.75. N 12.99

4. 2-Isobutyloxy-4-cyan-chinolin.

Darstellung wie vorher. Das Reaktionsprodukt destilliert bei Sdp.₁₀ 182°. Es läßt sich aus verdünntem Alkohol umkristallisieren. Schmp. 84°.

5.16 mg Sbst.: 14.08 mg CO₂; 2.94 mg H₂O.

Ber.: C 74.35. H 6.20.

Gef.: C 74.40. H 6.36.

5. 2-(α -Methyl-propyloxy-)4-cyan-chinolin.

Die unter den gleichen Bedingungen wie vorher hergestellte Verbindung destilliert bei Sdp.₁₆ 175°. Aus verdünntem Alkohol wird umkristallisiert. Schmp. 84°.

10.78 mg Sbst.: 29.18 mg CO₂; 5.86 mg H₂O. 9.98 mg Sbst.: 1.05 ccm N₂ (18°, 760 mm).

Ber.: C 74.3. H 6.2. N 12.4.

Gef.: C 73.9. H 6.1. N 12.3.

6. 2-Trimethyl-methoxy-4-cyan-chinolin.

Darstellung aus dem 2-Chlor-4-cyan-chinolin mit tertiärem Butylalkohol und Natrium. Nach der üblichen Aufarbeitung wird destilliert. Sdp.₁₂ 178°. Umkristallisiert aus Alkohol. Schmp. 80°.

5.22 mg Sbst.: 14.22 mg CO₂; 2.82 mg H₂O.

Ber.: C 74.35. H 6.19.

Gef.: C 74.31. H 6.04.

7. 2-Isobutyl-methoxy-4-cyan-chinolin.

Darstellung aus Chlorcyanchinolin, Gärungsamylalkohol und metallischem Natrium. Gelb gefärbtes Öl vom Sdp.₁₅ 197°.

8. 2-Methoxy-4-aminomethyl-chinolin.

4.62 g 2-Methoxy-4-cyan-chinolin werden in 50 g Eisessig gelöst und mit Palladium-Bariumsulfat-Katalysator reduziert. Die Wasserstoffaufnahme wird durch schwaches Erwärmen auf etwa 40° unterstützt und nach einem Verbrauch von 2 Mol H₂ unterbrochen. Es ist darauf zu achten, daß die Hydrierung nicht schnell erfolgt; besonders beim stärkeren Erhitzen der Eisessiglösung ist dieses zu beobachten. Nach der Reduktion wird vom Katalysator abfiltriert; das Filtrat wird unter Kühlung in überschüssige Kalilauge gegeben. Es wird ausgeäthert; der Ätherrückstand wird im Vakuum destilliert. Das Destillat erstarrt in der Vorlage und läßt sich aus verdünntem Alkohol oder mittelsiedendem Ligroin umkristallisieren. Schmp. 89°.

Monochlorhydrat: Die Base wird in 1 Mol wässriger Salzsäure gelöst und in der Kristallisierschale zu Trockene eingedampft. Bei der Umkristallisation aus absolutem Alkohol scheidet sich das Monochlorhydrat in weißen Nadeln aus, das in Wasser leicht löslich ist. Die wässrige Lösung reagiert neutral gegen Kongorot und Methylorange. Schmp. 205°.

Dichlorhydrat: Die Base wird in überschüssiger, alkoholischer Salzsäure gelöst und mit absolutem Äther gefällt. Zur Reinigung wird in absolutem Alkohol gelöst und in der Hitze mit Aceton gefällt. Schmp. über 250°.

Analyse der Base:

5.312 mg Sbst.: 13.690 mg CO₂; 2.950 H₂O. 3.136 mg Sbst.: 0.407 ccm N₂
(23°, 758 mm).

Ber.: C 70.21. H 6.38. N 14.90.
Gef.: C 70.29. H 6.31. N 14.92.

9. 2-Propyloxy-4-aminomethyl-chinolin.

2-Propyloxy-4-cyan-chinolin wird in Eisessig gelöst und unter denselben Bedingungen, wie bei Verbindung 8 angegeben ist, reduziert. Die im Vakuum destillierte Base bildet nach dem Umkristallisieren aus mittelsiedendem Ligroin glänzende Nadeln vom Schmp. 48°. Das Monochlorhydrat wird aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 217°.

Analyse der Base:

4.974 mg Sbst.: 13.190 mg CO₂; 3.300 mg H₂O. 3.278 mg Sbst.: 0.369 ccm N₂
(25°, 758 mm).

Ber.: C 72.22. H 7.40. N 12.97.
Gef.: C 72.32. H 7.42. N 12.95.

10. 2-Isopropyloxy-4-aminomethyl-chinolin.

Darstellung wie bei Verbindung 8. Die im Vakuum destillierte Verbindung erstarrt in der Vorlage und zeigt nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol einen Schmp. 61°. Das Monochlorhydrat bildet weiße Nadeln vom Schmp. 219°.

Analyse der Base:

4.842 mg Sbst.: 12.845 mg CO₂; 3.150 mg H₂O. 3.217 mg Sbst.: 0.362 ccm N₂
(24°, 758 mm).

Ber.: C 72.22. H 7.407. N 12.97.
Gef.: C 72.34. H 7.27. N 12.90.

11. 2-Isobutyloxy-4-aminomethyl-chinolin.

Das Amin siedet bei Sdp.₁₅ 226°. Die Base wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert; sie hat einen Schmp. 44°. Der Schmelzpunkt des Monochlorhydrates liegt bei 223°.

4.422 mg Sbst.: 10.160 mg CO₂; 3.010 mg H₂O.

Ber.: C 63.16. H 7.14.
Gef.: C 63.60. H 7.60.

12. 2-(*α*-Methyl-propyloxy-)4-aminomethyl-chinolin.

Nach der Vakuumdestillation wird das Amin aus mittelsiedendem Ligroin umkristallisiert. Es bildet weiße Nadeln vom Schmp. 70°. Schmp. des Monochlorhydrates 214°.

Analyse der Base:

4.819 mg Sbst.: 12.9 mg CO₂; 3.37 mg H₂O. 2.926 mg Sbst.: 0.312 ccm N₂
(24.5°, 758 mm).

Ber.: C 73.04. H 7.82. N 12.18.
Gef.: C 73.01. H 7.82. N 12.20.

13. 2-Isobutyl-methoxy-4-aminomethyl-chinolin.

Bei Sdp.₁₅ 205° destilliert die Base als helle Flüssigkeit, die sich bei längerem Stehen etwas verfärbt. Das Monochlorhydrat läßt sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren und zeigt einen Schmp. 207°.

Analyse des Monochlorhydrates:

4.868 mg Sbst.: 11.455 mg CO₂; 3.34 mg H₂O. 18.901 mg Sbst.: 9.495 mg AgCl.

Ber.: C 64.17. H 7.49. Cl 12.66.
Gef.: C 64.18. H 7.68. Cl 12.43.

14. 2-Methoxy-3-chinolincarbonsäureamid.

1.1 g Natrium werden in absolutem Methylalkohol gelöst. Dieser Lösung werden 10 g 2-Chlor-3-chinolincarbonsäureamid zugesetzt. Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Kochen wird der Alkohol verdampft; der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und abgesaugt. Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol. Zur Analyse wird aus Toluol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Schmp. 172°. Ausbeute 95%.

5.249 mg Sbst.: 12.570 mg CO₂; 2.410 mg H₂O. 3.125 mg Sbst.: 0.379 ccm N₂ (24.5°, 758 mm).

Ber.: C 65.35. H 4.95. N 13.86.
Gef.: C 65.31. H 5.25. N 13.89.

15. 2-Äthoxy-3-chinolincarbonsäureamid.

0.9 g Natrium werden in absolutem Alkohol gelöst; zu der Lösung werden 8 g 2-Chlor-3-chinolincarbonsäureamid zugesetzt. Nach der Aufarbeitung, wie unter Verbindung 14 angegeben ist, wird das Amid aus Toluol umkristallisiert. Schmp. 157.5°.

5.457 mg Sbst.: 13.335 mg CO₂; 2.850 mg H₂O. 2.886 mg Sbst.: 0.325 ccm N₂ (23.5°, 758 mm).

Ber.: C 66.54. H 5.55. N 12.96.
Gef.: C 66.66. H 5.84. N 13.22.

16. 2-Butyloxy-3-chinolincarbonsäureamid.

1.2 g metallisches Natrium werden in absolutem Butylalkohol gelöst und 12 g 2-Chlor-3-chinolincarbonsäureamid hinzugefügt. Nach der Aufarbeitung wird die getrocknete Substanz einmal aus Toluol und dann aus Ligroin umkristallisiert. Schmp. 137°.

4.653 mg Sbst.: 11.730 mg CO₂; 2.790 mg H₂O. 3.279 mg Sbst.: 0.328 ccm N₂ (23°, 759 mm).

Ber.: C 68.85. H 6.55. N 11.47.
Gef.: C 68.76. H 6.70. N 11.52.

17. 2-Chlor-3-amino-chinolin.

8 g 2-Chlor-3-chinolincarbonsäureamid werden mit 150 g Hypobromitlösung übergossen, die 8 g Natriumhydroxyd und 6 g Brom enthält. Es wird solange geschüttelt, bis auf einen kleinen Rest alles in Lösung gegangen ist. Nach dem Filtrieren wird auf dem kochenden Wasserbad erhitzt. Nach kurzer Zeit trübt sich die Lösung und das Amin fällt in weißen Flocken aus. Die abgesaugte Substanz wird unter Zusatz von Tierkohle in heißem Alkohol gelöst und nach dem Filtrieren mit Wasser gefällt. Zur Analyse wird aus Toluol umkristallisiert. Schmp. 170.5°.

4.619 mg Sbst.: 10.205 mg CO₂; 1.660 mg H₂O. 3.025 mg Sbst.: 0.49 ccm N₂ (26°, 750 mm).

Ber.: C 60.67. H 3.93. N 15.73.
Gef.: C 60.33. H 4.02. N 15.30.

18. 2-Methoxy-3-amino-chinolin.

7.5 g der Verbindung 14 werden mit 200 g einer Hypobromitlauge versetzt, die 12 g Kaliumhydroxyd und 6 g Brom enthält. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Verbindung 17. Das Amin wird aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute nur 20%. Schmp. 87.5°.

4.997 mg Sbst.: 12.595 mg CO₂; 2.690 mg H₂O. 3.059 mg Sbst.: 0.424 ccm N₂ (23.5°, 757 mm).

Ber.: C 68.96. H 5.8. N 16.09.
Gef.: C 68.77. H 6.0. N 15.90.

19. 2-Äthoxy-3-amino-chinolin.

0.58 g Natrium werden in absolutem Alkohol gelöst und mit 4.46 g 2-Chlor-3-amino-chinolin (Verb. 17) versetzt. Das Gemisch wird $\frac{3}{4}$ Stunde lang im Autoklaven bei 115° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Alkohol verdampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgesaugt und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Das Amin bildet weiße Kristallnadeln vom Schmp. 75°.

4.275 mg Sbst.: 11.125 mg CO₂; 2.480 mg H₂O. 3.760 mg Sbst.: 0.507 ccm N₂ (25°, 721 mm).

Ber.: C 70.21. H 6.38. N 14.89.
Gef.: C 70.98. H 6.49. N 14.66.

20. 2-Butyloxy-3-amino-chinolin.

Die Herstellung erfolgt aus Natriumbutylat und 2-Chlor-3-amino-chinolin unter den gleichen Bedingungen, wie unter 19 angegeben ist. Nach dem Abdampfen des Butylalkohols (Vakuum) und der Aufarbeitung wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 84°. Ausbeute 50%.

5.170 mg Sbst.: 13.635 mg CO₂; 3.510 mg H₂O. 3.002 mg Sbst.: 0.340 ccm N₂ (22°, 751 mm).

Ber.: C 72.22. H 7.41. N 12.96.
Gef.: C 71.93. H 7.59. N 12.95.

21. 2-Chlor-3-cyan-chinolin.

Das 2-Chlor-3-chinolincarbonensäureamid wird in der siebenfachen Menge Thionylchlorid so lange am Rückflußkühler erhitzt, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids wird das Reaktionsprodukt in Wasser gegossen und abgesaugt. Zur Entfernung von entstandenen 2-Oxy-Verbindungen wird die Masse zerkleinert und mit starker Natronlauge geschüttelt. Die abgesaugte Substanz wird nach dem Trocknen aus hochsiedendem Ligroin umkristallisiert. Die in Ligroin schwerlösliche Verbindung besteht aus unverändertem Ausgangsmaterial und kann zur Nitrilherstellung wieder benutzt werden. Die Ausbeute beträgt 45%. Zur Analyse wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Das Nitril bildet gelblichweiße Nadeln vom Schmp. 166.5°.

4.632 mg Sbst.: 10.880 mg CO₂; 1.260 mg H₂O.

Ber.: C 63.7. H 2.80.
Gef.: C 64.0. H 3.04.

22. 2-Methoxy-3-cyan-chinolin.

0.46 g Natrium werden in absolutem Methylalkohol gelöst. Nachdem das Natrium in Lösung gegangen ist, werden 3.76 g 2-Chlor-3-cyan-chinolin zugesetzt. Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Kochen auf dem Wasserbad ist die Umsetzung beendet. Nach dem Abdampfen des Methylalkohols wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und abgesaugt. Die getrocknete Substanz wird zur Reinigung aus einem Vakuumsäbelkolben destilliert und dann aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Sdp.₃₇ 228°. Weiße Nadeln vom Schmp. 74°. Ausbeute 90%.

5.323 mg Sbst.: 13.935 mg CO₂; 2.080 mg H₂O. 2.240 mg Sbst.: 0.295 ccm N₂ (25.5°, 752 mm).

Ber.: C 71.75. H 4.38. N 15.21.
Gef.: C 71.40. H 4.37. N 14.90.

23. 2-Äthoxy-3-cyan-chinolin.

Die Herstellung erfolgt unter den gleichen Bedingungen, wie bei Verbindung 22 angegeben ist. Nach der Vakuumdestillation (Sdp.₁₂ 178°) wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 74°. Ausbeute 90%.

4.803 mg Sbst.: 12.750 mg CO₂; 2.160 mg H₂O. 2.020 mg Sbst.: 0.246 ccm N₂ (23°, 752 mm).

Ber.: C 72.69. H 5.08. N 14.14.
Gef.: C 72.40. H 5.03. N 13.90.

24. 2-Propyloxy-3-cyan-chinolin.

Herstellung wie bei Verbindung 22. Nach der Destillation (Sdp.₁₃ 178°) wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Das Nitril bildet weiße Nadeln vom Schmp. 58°. Ausbeute 90%.

4.689 mg Sbst.: 12.75 mg CO₂; 2.160 mg H₂O. 2.303 mg Sbst.: 0.260 ccm N₂ (25°, 752 mm).

Ber.: C 73.55. H 5.66. N 13.21.
Gef.: C 73.38. H 5.70. N 12.80.

25. 2-Isopropyloxy-3-cyan-chinolin.

Herstellung und Aufarbeitung wie bei Verbindung 22. Zur Reinigung wird das Nitril im Vakuum (Sdp.₁₄ 178°) destilliert und dann aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 57°. Ausbeute 75%.

5.313 mg Sbst.: 14.245 mg CO₂; 2.730 mg H₂O. 3.020 mg Sbst.: 0.342 ccm N₂ (23°, 756 mm).

Ber.: C 73.55. H 5.66. N 13.21.
Gef.: C 73.12. H 5.74. N 12.99.

26. 2-Butyloxy-3-cyan-chinolin.

Darstellung und Aufarbeitung wie bei Verbindung 22. Das Nitril siedet bei Sdp.₁₂ 202°. Weiße Nadeln nach dem Umlösen aus verdünntem Alkohol vom Schmp. 54°. Ausbeute 90%.

5.452 mg Sbst.: 14.760 mg CO₂; 3.210 mg H₂O. 2.847 mg Sbst.: 0.306 ccm N₂ (24°, 758 mm).

Ber.: C 74.33. H 6.19. N 12.39.
Gef.: C 73.84. H 6.50. N 12.31.

27. 2-Methoxy-3-aminomethyl-chinolin.

2-Methoxy-3-cyan-chinolin wird in 50 ccm Eisessig gelöst und mit Palladium-Bariumsulfat-Katalysator hydriert. Bei Zimmertemperatur wird kaum Wasserstoff aufgenommen, sondern erst beim Erwärmen auf etwa 40°. Die Hydrierung ist nach etwa 3 Stunden beendet. Vom Katalysator wird dann abfiltriert, die essigsäure Lösung in starke Kalilauge eingetragen und das Ganze ausgeäthert. Der Ätherrückstand destilliert bei Sdp.₁₃ 178°. Das Destillat läßt sich aus verdünntem Alkohol umkristallisieren. Der Schmelzpunkt liegt bei 85°.

Monochlorhydrat. Zur Bildung des Monochlorhydrates wird das Amin in absolutem Alkohol gelöst und mit 1 Mol alkoholischer Salzsäure versetzt. Zur Reinigung wird das Chlorhydrat in absolutem Alkohol gelöst und mit Ather gefällt. Schmp. 195°. Schmelzpunkt des **Monopikrates** liegt bei 218°.

Analyse des Pikrats:

4.485 mg Sbst.: 8.095 CO₂; 1.360 mg H₂O. 4.485 mg Sbst.: 0.5121 ccm N₂ (27°, 721 mm).

Ber.: C 48.92. H 3.59. N 16.78.

Gef.: C 49.23. H 3.39. N 16.10.

28. 2-Äthoxy-3-aminomethyl-chinolin.

Die Reduktion des entsprechenden Nitrils (Verb. 23) wird bei 50° vorgenommen. Das Reaktionsgemisch wird, wie unter Verbindung 27 angegeben ist, aufgearbeitet. Der Ätherrückstand destilliert bei Sdp.₁₃ 186°. Das in der Vorlage allmählich fest werdende Amin läßt sich aus mittelsiedendem Ligroin umkristallisieren. Weiße Nadeln vom Schmp. 82°.

Monochlorhydrat: Zur Bildung des Monochlorhydrates wird das Amin in absolutem Alkohol gelöst und mit 1 Mol alkoholischer Salzsäure versetzt. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird der Rückstand mehrmals mit Aceton digeriert. Schmp. 108°.

Analyse der Base:

4.490 mg Sbst.: 12.730 mg CO₂; 2.800 mg H₂O.

Ber.: C 71.29. H 6.93.

Gef.: C 71.00. H 6.46.

29. 2-Butyloxy-3-aminomethyl-chinolin.

Bei der Hydrierung des 2-Butyloxy-3-cyan-chinolins darf die Temperatur 50° nicht überschreiten, da es dann zur Bildung des Butyloxychinolincarbonensäureamids kommt. Die Ausbeute an Amin wird dadurch stark beeinträchtigt. Nach Beendigung der Reduktion wird vom Katalysator abfiltriert; das Filtrat wird mit Kalilauge alkalisch gemacht und dann ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Der salzsaure Auszug wird dann wiederum alkalisch gemacht, ausgeäthert und eingedampft. Der Ätherrückstand destilliert bei Sdp.₉ 205°. Die Base bildet ein gelbes Öl. Ausbeute 25%.

Zur Bildung des **Monochlorhydrates** wird das Amin in absolutem Alkohol gelöst und mit 1 Mol alkoholischer Salzsäure versetzt. Weiße Kristalle nach der Umkristallisation aus verdünntem Alkohol vom Schmp. 186°.

Analyse des Monochlorhydrates:

5.100 mg Sbst.: 11.565 mg CO₂; 3.28 mg H₂O.

Ber.: C 63.00. H 7.13.

Gef.: C 61.9. H 7.19.

30. 2-Chlor-3-chinolincarbonsäurechlorid.

2-Chlor-3-chinolincarbonsäure wird mit der 3fachen Menge Thionylchlorid solange erhitzt, bis alles in Lösung gegangen ist, was ungefähr 12 Stunden dauert. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand im Ölbad auf 150° erhitzt, bis er vollkommen flüssig geworden ist. Das Rohprodukt löst sich in Benzol; aus wenig Benzol läßt es sich umkristallisieren. Schmp. 172°.

31. 2-Chlor-3-chinolincarbonsäurediäthylamid.

In 50 g Benzol werden 7.3 g Diäthylamin und 11.2 g 2-Chlor-3-chinolincarbonsäurechlorid gelöst; das Gemisch wird $\frac{1}{2}$ Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt. Das Benzol wird dann abgedampft. Das Reaktionsprodukt bildet eine ölige Flüssigkeit, die sich nicht destillieren läßt. Die ungereinigte Verbindung kann direkt zur Weiterverarbeitung benutzt werden.

32. 2-Äthoxy-3-chinolincarbonsäurediäthylamid.

Verbindung 31 wird mit der äquivalenten Menge Natriumäthylat $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Der Alkohol wird abgedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und das Gemisch ausgeäthert. Der Ätherrückstand destilliert im Vakuum bei Sdp.₁₃ 222°. Das Destillat bildet ein öliges Produkt von stark bitterem Geschmack und zeigt anästhesierende Eigenschaften. Nach längerer Aufbewahrung im Eisschrank erstarrt das Amid und läßt sich dann aus mittelsiedendem Ligroin umkristallisieren. Schmp. 81°.

4.743 mg Sbst.: 12.260 mg CO₂; 3.130 mg H₂O. 2.896 mg Sbst.: 0.264 ccm N₂ (22°, 745 mm.)
Ber.: C 70.59. H 7.35. N 10.27.
Gef.: C 70.50. H 7.38. N 10.46.

33. 2-Propyloxy-3-chinolincarbonsäurediäthylamid.

Die Darstellung erfolgt aus Verbindung 31 und Natriumpropylat. Nach dem Abdestillieren des Propylalkohols wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äthers wird der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp.₁₁ 232°. Das Destillat ist ein dickflüssiges Öl von gelblicher Farbe. Zur Analyse wird nochmals destilliert. Ausbeute 95%.

4.877 mg Sbst.: 12.735 mg CO₂; 3.320 mg H₂O.
Ber.: C 71.24. H 7.62.
Gef.: C 71.33. H 7.69.

34. 2-Isopropyloxy-3-chinolincarbonsäurediäthylamid.

Die Darstellung erfolgt analog der Verbindung 32. Bei der Destillation des Ätherrückstandes geht bei Sdp.₁₁ 221° ein gelblich gefärbtes Öl über.

5.211 mg Sbst.: 3.590 mg CO₂; 3.610 mg H₂O.
Ber.: C 71.33. H 7.69.
Gef.: C 71.15. H 7.75.

35. 2-Butyloxy-3-chinolincarbonsäurediäthylamid.

Die Darstellung erfolgt wie bei Verbindung 32. Bei Sdp.₁₃ 233° geht ein schwach gelb gefärbtes, zähflüssiges Öl über. Ausbeute 95%.

5.127 mg Sbst.: 13.410 mg CO₂; 3.810 mg H₂O. 3.293 mg Sbst.: 0.271 ccm N₂ (24.5°, 762 mm.)
Ber.: C 72.00. H 8.00. N 9.33.
Gef.: C 71.40. H 8.30. N 9.45.

36. 2-Äthoxy-3-chinolincarbonsäure- β -diäthylaminoäthano-lester.

2-Äthoxy-3-chinolincarbonsäure wird in der 3fachen Menge Chloroform gelöst und mit 2 Mol Thionylchlorid versetzt. Es wird nun solange auf dem Wasserbad erhitzt, bis alles in Lösung gegangen ist, was nach $\frac{1}{4}$ stündigem Erwärmen der Fall ist. Im Vakuum-Schwefelsäure-Exsikkator wird das Thionylchlorid und Chloroform abgesaugt. Der feste Rückstand wird in Chloroform gelöst und tropfenweise in eine wässrige Lösung von 2 Mol Diäthylaminoäthanol eingetragen. Unter Erwärmen setzt eine lebhaftere Reaktion ein; die durch gute Kühlung gedämpft wird. Nach Zusatz des Säurechlorids wird das Gemisch mit Natriumkarbonatlösung alkalisch gemacht. Die Chloroformschicht wird von der wässrigen Phase getrennt, eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp.₁ 188°. Das Destillat ist eine gelbe, zähe Flüssigkeit.

Monochlorhydrat: Zur Bildung des Monochlorhydrates wird der Ester in absolutem Alkohol gelöst, mit der entsprechenden Menge alkoholischer Salzsäure versetzt und mit Äther gefällt. Zur Reinigung wird das Monochlorhydrat in absolutem Alkohol gelöst; die heiße Lösung wird bis zur ersten Trübung mit Äther versetzt. Beim Abkühlen fällt das Monochlorhydrat aus. Schmp. 164°.

Analyse des Monochlorhydrates:

5.059 mg Sbst.: 11.230 mg CO₂; 3.300 mg H₂O. 2.877 mg Sbst.: 1.84 ccm N₂ (22.5°, 759 mm).

Ber.: C 61.28. H 7.09. N 7.94.

Gef.: C 60.54. H 7.29. N 7.40.

37. 2-Butyloxy-3-chinolincarbonsäure.

5 g 2-Chlor-3-chinolincarbonsäurechlorid werden mit überschüssigem Natriumbutylat längere Zeit zum Sieden erhitzt. Das ausgefallene Natriumsalz der 2-Butyloxy-3-chinolincarbonsäure wird abgesaugt, getrocknet und schließlich in Wasser gelöst. Die Lösung wird dann mit verdünnter Essigsäure schwach angesäuert; nach längerem Stehen hat sich die Säure abgeschieden. Zur Reinigung wird aus Toluol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 81.5°. Ausbeute 60%.

38. 2-Butyloxy-3-chinolincarbonsäure- β -diäthylaminoäthano-lester.

Der Ester wird in ähnlicher Weise, wie im Versuch 36 beschrieben ist, hergestellt. Bei der Destillation im Hochvakuum geht bei Sdp.₆ 230° ein gelb gefärbtes, zähes Öl über. Das Monochlorhydrat wird aus wenig absolutem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 145°.

Analyse des Monochlorhydrates:

4.946 mg Sbst.: 11.385 mg CO₂; 3.380 mg H₂O.

Ber.: C 63.07. H 7.62.

Gef.: C 62.78. H 7.64.