

Gegen Malaria wirksame 6-Aminochinoline, II¹⁾

6-[ω -Diäthylamino-alkylamino]- und 6-[ω -Amino-alkylamino]-5,8-dimethoxy-chinaldine

von Peter Nickel, Leopold Schrimpl²⁾, Ernst Fink und Otto Dann

Aus dem Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
D-852 Erlangen

Eingegangen am 22. September 1970

Zwölf in 6-Stellung basisch alkylierte 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldine mit den Seitenketten $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ ($n = 2, 3$; **15**, **16**) und $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHR}-\text{NH}-$ ($n = 1-9$, $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$; **21a-k**) wurden synthetisiert, um den Einfluß der basischen Seitenkette auf Malaria-Wirksamkeit und Toxizität der 6-Amino-chinoline zu untersuchen.

Antimalarial 6-Aminoquinolines, II¹⁾. 6-[ω -Diethylaminoalkylamino]- and 6-[ω -Aminoalkylamino]-5,8-dimethoxyquinaldines

Twelve derivatives of 6-amino-5,8-dimethoxyquinaldine with the basic side chains $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}$ ($n = 2, 3$; **15**, **16**) and $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHR}-\text{NH}-$ ($n = 1-9$, $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$; **21a-k**) in the 6-position are prepared with the aim of studying the influence of the basic side chain on malarial activity and toxicity of the 6-aminoquinolines.

Das erste gegen Vogel malaria wirksame substituierte 6-Amino-chinolin **1** wurde von Schönhöfer³⁾ beschrieben.

Drei weitere basisch substituierte 6-Amino-chinoline wurden während des zweiten Weltkrieges gegen Vogel malaria geprüft^{4,5)}: 6-[4-Diäthylamino-1-methylbutylamino]-chinolin (SN 11.529), 6-[3-Diäthylamino-propylamino]-8-methoxy-chinolin (SN 3.354) und 6-[3-(4-Morpholiny)-propylamino]-8-methoxy-chinolin (SN 3.309). Nur die Verbindung SN 11.529 zeigte eine geringe Wirkung gegen Vogel malaria⁴⁾, vergleichbar derjenigen von **1**.

Bei einer Wiederaufnahme der Arbeiten über 6-Amino-chinoline fanden Schönhöfer und Schulemann⁶⁾, daß die Einführung einer Methoxygruppe in die 5-Stellung

1) I. Mitteilung: E. Fink, P. Nickel und O. Dann, Arzneimittel-Forsch. **20**, 1775 (1970).

2) L. Schrimpl, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1968.

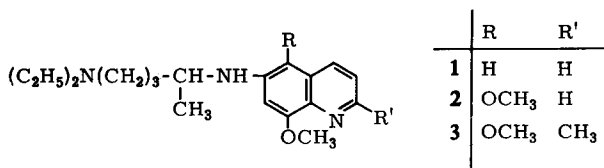
3) F. Schönhöfer, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **274**, 1 (1942).

4) F. Y. Wiselogle, A Survey of Antimalarial Drugs 1941–1945, J. W. Edwards, Ann Arbor/Michigan 1946.

5) G. R. Coatney, W. C. Cooper, N. B. Eddy und J. Greenberg, Survey of Antimalarial Agents, Public Health Monograph No. 9, Public Health Serv. Publ. No. 193, U. S. Government Printing Office, Washington 1953.

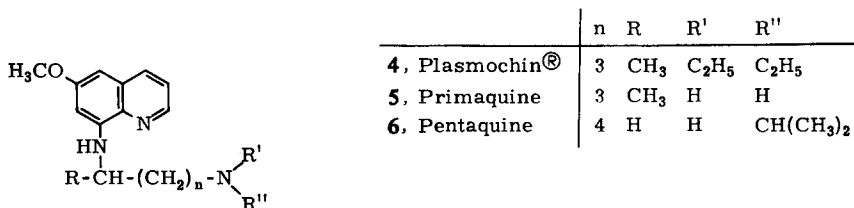
6) F. Schönhöfer und W. Schulemann, Dtsch. Bundes-Pat. 1186861 v. 7. 10. 1965; Franz. Pat. M 2433 [C. A. **61**, 13290 (1964)].

von **1** die Malaria-Wirksamkeit außerordentlich erhöht. **2** und **3** sind den malaria-wirksamen 4- und 8-Amino-chinolininen überlegen, da sie im Gegensatz zu diesen Vogel malaria heilen können.



Das 6-[4-Diäthylamino-1-methylbutylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldin (**3**; Prüfname B 505) erwies sich als hoch wirksam gegen verschiedene tierpathogene Plasmodien^{1,6)}, unter anderem gegen *Plasmodium cynomolgi* in Affen^{7,8)}. Die hohe Giftigkeit gegen Säugetiere erlaubte jedoch keine Prüfung von **3** am Menschen.

Aus den umfangreichen Arbeiten über 4-Amino-4,5,9) und 8-Amino-chinoline^{4,5,9,10)} sowie über 9-Amino-acridine^{4,5,11,12)} ist bekannt, daß die *Struktur der basischen Seitenkette* einen starken Einfluß auf Malaria-Wirksamkeit und Toxizität hat. Für die Malariawirksamkeit ist eine Kettenlänge von 4–6 C-Atomen zwischen den beiden N-Atomen optimal. In der Reihe der 8-Amino-chinoline führte der Ersatz der endständigen Diäthylamino-Gruppe im Plasmochin® (**4**) durch eine *freie Aminogruppe* (Primaquine, **5**) oder durch eine Isopropyl-amino-Gruppe (Pentaquine, **6**) zu einer besseren Verträglichkeit beim Menschen^{4,9,10)}.



Wir haben in Fortsetzung der Arbeiten von *Schönhöfer* und *Schulemann*⁶⁾ die basische Seitenkette von **3** variiert, um deren Einfluß auf die biologische Aktivität der 6-Amino-chinoline zu untersuchen. Bei der biologischen Prüfung der hier beschriebenen basisch alkylierten 6-Amino-chinoline wurde der erwartete starke Einfluß der Seitenkette auf die Malaria-Wirksamkeit und die Toxizität festgestellt¹³⁾.

7) W. Schulemann, Privatmitteilung.

8) L. J. Bruce-Chwatt, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. **59**, 126 (1965).

9) J. Hill, in R. J. Schnitzer und F. Hawking, Experimental Chemotherapy, Bd. 1, Academic Press, New York 1963.

10) G. M. Findlay, Recent Advances in Chemotherapy, Bd. 2, J. & A. Churchill Ltd., London 1951.

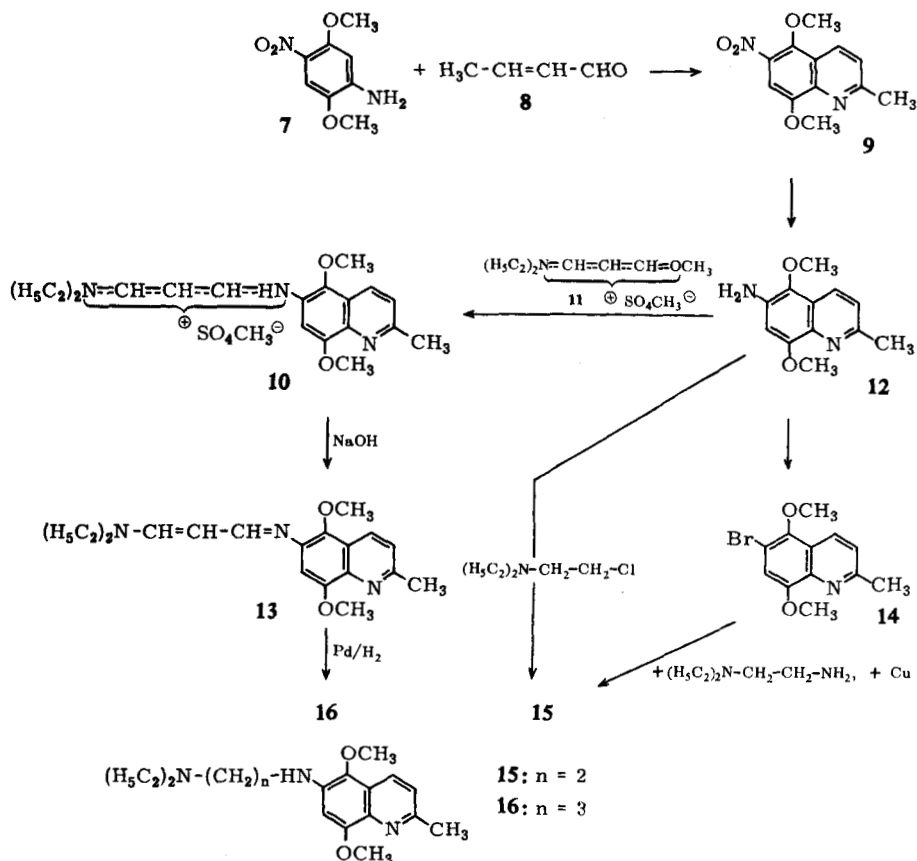
11) H. Mauss, Acridinverbindungen als Malariamittel, in Medizin und Chemie, Bd. 4, S. 60, Verlag Chemie, Berlin 1942.

12) Bekannteste Arzneimittel aus diesen Reihen sind die in den Farbenfabriken Bayer entwickelten Präparate Resochin®, Plasmochin® und Atebrin®.

13) Über die Ergebnisse der biologischen Prüfung wird an anderer Stelle berichtet werden.

6-[ω -Diäthylamino-alkylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldine

Als Vertreter dieses Typs wurden nur die gut zugänglichen Verbindungen **15** und **16** mit kurzen Seitenketten hergestellt.



Die Umsetzung von 4-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (**7**) mit Crotonaldehyd (**8**) nach Doebner- v. Müller¹⁴⁾ lieferte in guter Ausbeute 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinaldin (**9**). Die Reduktion von **9** zu 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinaldin (**12**) wurde katalytisch mit Raney-Nickel als Katalysator in Aceton als Lösungsmittel durchgeführt. Dieses Verfahren war allen anderen ausprobierten Reduktionsmethoden¹⁵⁾ überlegen. Eine reduktive Alkylierung von **12** wurde dabei nicht beobachtet.

¹⁴⁾ R. H. Manske, Chem. Reviews **30**, 113 (1942).

¹⁵⁾ R. Schröter, Amine durch Reduktion, in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 11/1, S. 341 ff., Thieme-Verlag, Stuttgart 1957.

9 und **12** sind bereits von *Schönhöfer* und *Schulemann*⁶⁾ ohne Angabe präparativer Einzelheiten beschrieben worden.

6-[2-Diäthylamino-äthylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldin (**15**) entstand in glatter Reaktion durch Umsetzen von **12** mit 2-Diäthylamino-äthylchlorid in verschiedenen Lösungsmitteln (Äthanol, Dimethylformamid, Phenol). Orientierende Versuche zeigten, daß **15** auch durch Reaktion von 6-Brom-5.8-dimethoxy-chinaldin (**14**) mit 2-Diäthylamino-äthylamin in Gegenwart von Kupferpulver zugänglich ist¹⁶⁾. **14** wurde über eine Sandmeyer-Reaktion aus **12** hergestellt.

6-[3-Diäthylamino-propylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldin (**16**) war elegant zugänglich analog einem von *Bredereck* und Mitarbeitern¹⁷⁾ beschriebenen Verfahren. Das sich aus 3-Diäthylamino-acrolein¹⁸⁾ und Dimethylsulfat spontan bildende Addukt 1-Methoxy-3-diäthylimonio-propen-(1)-methylsulfat (**11**) reagierte bei Raumtemperatur mit **12** zu 1-[5.8-Dimethoxy-chinaldyl-(6)-amino]-3-diäthylimonio-propen-(1)-methylsulfat (**10**). Aus **10** konnte mit Lauge das stabile vinyloge Amidin, 1-Diäthylamino-3-[5.8-dimethoxy-chinaldyl-(6)-imino]-propen-(1) (**13**), erhalten werden. **13** ließ sich glatt zu **16** hydrieren. Dabei trat als Nebenreaktion eine Spaltung an der Imino-Gruppierung auf, denn im Hydrieransatz war stets **12** nachweisbar. Der Anteil an **12** war am geringsten bei der katalytischen Hydrierung von **13** mit Kuhn-Katalysator¹⁹⁾ in Methanol; er war erheblich höher bei der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel oder bei der Reduktion mit Natriumborhydrid in verschiedenen Lösungsmitteln.

Die Synthesen der Basen **15** und **16** auf anderem Wege und die ihrer Salze mit β -Resorcyssäure sind kürzlich beschrieben worden²⁰⁾.

6-[ω -Amino-alkylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldine

Als Modell für die Synthese der Verbindungen **21a—k** dienten die von mehreren Arbeitskreisen²¹⁾ ausgearbeiteten Verfahren zur Herstellung von 8-[ω -Amino-alkylamino]-chinolinen.

Die bekannten Bromalkyl-phthalimide **19a—k** wurden durch Umsetzen von frisch hergestelltem²²⁾ Phthalimid-kalium (**17**) mit einem Überschuß des Dibromids **18** in

¹⁶⁾ Vgl. dazu *M. Moll*, *Acta polon. pharmac.* **26**, 111 (1969) [*C. A.* **71**, 38767j (1969)].

¹⁷⁾ *H. Bredereck*, *F. Effenberger* und *D. Zeyfang*, *Angew. Chem.* **77**, 219 (1965); *H. Bredereck* und *K. A. Hirsch*, *Chem. Ber.* **101**, 4036 (1968); **103**, 222 (1970).

¹⁸⁾ *Badische Anilin- & Soda-Fabrik* (Erf. *H. Pasedach*, *M. Seefelder*, *H. Spänig* und *A. Weickmann*), *Dtsch. Bundes-Pat.* 948871 vom 6. 9. 1956 [*C. A.* **53**, 3066 (1959)].

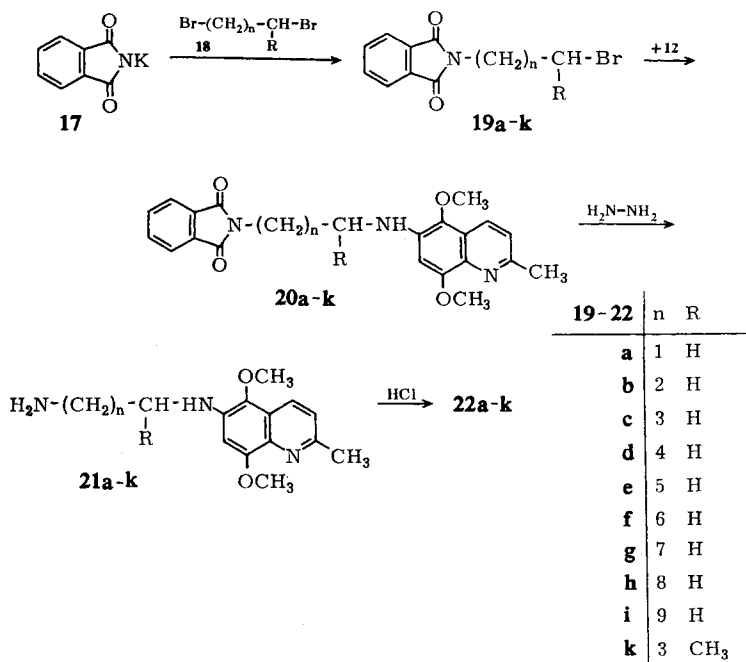
¹⁹⁾ *R. Kuhn* und *H. J. Haas*, *Angew. Chem.* **67**, 785 (1955).

²⁰⁾ *E. F. Elsager*, *M. P. Hutt* und *L. M. Werbel*, *J. heterocycl. Chem.* **6**, 99 (1969).

²¹⁾ ^{21a)} *R. C. Elderfield*, *W. J. Gensler*, *T. H. Bembry*, *F. Brody*, *L. Wiederhold III* und *B. Newman*, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1568 (1946). — ^{21b)} *R. C. Elderfield*, *H. E. Mertel*, *R. T. Mitch*, *I. M. Wempen* und *E. Werble*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4816 (1955), dort Hinweise auf frühere Arbeiten.

²²⁾ *J. Reitmann*, in *Houben-Weyl-Müller*, *Methoden der organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. 8, S. 658, Thieme-Verlag, Stuttgart 1952.

siedendem Aceton²³⁾, in Dimethylformamid bei Raumtemperatur²⁴⁾ oder ohne Lösungsmittelzusatz²⁵⁾ dargestellt. Analog der Arbeitsweise von *Elderfield* und Mitarbeitern²¹⁾ wurden **19a–k** mit 2 Mol **12** in äthanolischer Lösung umgesetzt. Zur Trennung der entstandenen 6-[ω-Phthalimido-alkylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldine **20** vom Ausgangsprodukt **12** kann man vorteilhaft den unterschiedlichen lipophilen Charakter von **20** und **12** ausnutzen. So lassen sich **20a–k** aus saurer Lösung (pH 1) mit Chloroform ausschütteln, nicht dagegen **12**. Die Phthalimide **20** sind mit Ausnahme von **20k** gut kristallisierende Substanzen. **20g** zeigte Dimorphismus, eine Erscheinung, die auch bei dem ähnlichen 8-[2-Phthalimido-1-methyläthylamino]-6-methoxy-chinolin beobachtet wurde^{21b)}.



Die Spaltung der Phthalimide **20a–k** mit Hydrazinhydrat (Methode von *Ing* und *Manske*²⁶⁾) lieferte die 6-[ω-Amino-alkylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldine **21a–k** in hoher Ausbeute.

²³⁾ N. L. Drake und J. A. Garman, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2425 (1949).

²⁴⁾ E. F. Elslager, A. M. Moore, F. W. Short, M. J. Sullivan und F. H. Tendick, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4702 (1957).

²⁵⁾ A. Müller und P. Krause, Mh. Chem. **61**, 219 (1932).

²⁶⁾ H. R. Ing und R. H. F. Manske, J. chem. Soc. [London] **1926**, 2348; G. Spielberger, in *Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. 11/1, S. 96, Thieme-Verlag, Stuttgart 1957.

Eigenschaften der synthetisierten Basen

Die freien Basen **15**, **16**, und **21a–k** sind mit Ausnahme von **21a**, **f**, **i** zähe, gelbe Öle, die sich an der Luft relativ schnell verfärben. Salze dieser Basen sind dagegen stabil. Die mehrfach versuchte Herstellung von Dihydrochloriden führte stets zu wenig kristallisationsfreudigen, äußerst hygroskopischen Produkten. Die *Monohydrochloride* waren dagegen gut kristallisierende, nicht-hygroskopische Substanzen. Das gleiche unterschiedliche Verhalten von Mono- und Dihydrochloriden wurde auch bei 8-[ω -Amino-alkylamino]-chinolinen beobachtet²⁷⁾. Von **16** wurde das Salz mit 1 Mol Naphthalin-disulfonsäure-(1.5) hergestellt. Diese Säure zeichnet sich dadurch aus, daß sie mit fast allen Basen feste Salze liefert²⁸⁾.

Eine Spende der *Stiftung Volkswagenwerk* hat den Bau und die Einrichtung eines biologischen Prüfungslaboratoriums am Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ermöglicht. — Die Versuche wurden von der *Weltgesundheitsorganisation* finanziell unterstützt.

Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte*, bestimmt im Kupferblock nach Lindström, sind nicht korrigiert. — Für *Dünnschichtchromatogramme* (DC) wurden Glasplatten mit Kieselgel G nach Stahl (Merck) verwendet; als Fließmittel dienten: A = Benzol-Pyridin (9 + 1), B = Benzol-Diäthylamin (9 + 1), C = Benzol-Diäthylamin (8 + 2). Die Chromatogramme wurden im UV-Licht (254 oder 360 nm) ausgewertet. Als Sprühreagenz wurde eine wäßr. 0.04proz. Natriumfluoreszein-Lösung verwendet; nicht-fluoreszierende Substanzen erscheinen dann als dunkle Flecken auf leuchtendem Untergrund. — Für die *Säulenchromatographie* wurde neutrales Aluminiumoxid (Aktiv.-Stufe I; Woelm) verwendet. — Die *Halogenid-Bestimmungen* wurden durch potentiometrische Titration mit 0.1 *n* AgNO₃ unter Verwendung eines Universal-pH-Meters 22 (Radiometer, Kopenhagen) durchgeführt. — Die Bestimmung der *Äquivalentgewichte* der Basen erfolgte durch Titration mit 0.1 *n* HClO₄ in Dioxan²⁹⁾ mit einem Titriergerät der Fa. Radiometer, Kopenhagen; als Lösungsmittel dienten Eisessig, Acetanhydrid und speziell gereinigtes³⁰⁾ Acetonitril.

6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinaldin (9). — Zu der auf 70° (Wasserbad) erwärmten Mischung aus 60 g (0.3 Mol) **4-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (7)**, 400 ccm konz. *Salzsäure*, 100 ccm Wasser und 36 ccm *Arsensäure* ließ man unter Rühren 45 ccm *Crotonaldehyd* tropfen. Nach 3stdg. Rühren bei 70° wurde mit 3 l Wasser verdünnt und mit 250 ccm konz. Ammoniak teilweise neutralisiert. Nach Zusatz von 10 g Aktivkohle wurde von den ausgefallenen Harzen abfiltriert. Das Filtrat wurde durch Zusatz weiterer 100 ccm Ammoniak auf pH 6 gebracht, das ausgeschiedene Produkt abfiltriert und in einer Mischung aus 50 ccm konz. *Salzsäure* und 3 l Wasser gelöst. Die unter Zusatz von Aktivkohle filtrierte Lösung wurde mit Ammoniak auf pH 6 gebracht, das ausgefallene gelbe Produkt abfiltriert und noch feucht aus 300 ccm

²⁷⁾ N. L. Drake und R. J. Krag, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1320 (1954).

²⁸⁾ F. Schönhöfer, Privatmitteilung.

²⁹⁾ P. Nickel, Pharmaz. Ztg. **113**, 1609 (1968).

³⁰⁾ J. F. Coetzee, G. P. Cunningham, D. K. McGuire und G.-R. Padmanabhan, Analytic. Chem. **34**, 1139 (1962).

Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 47 g (63 %) gelbe Prismen vom Schmp. 156–158° (Lit. 155–157°⁶⁾, 158–160°²⁰⁾). DC: $hR_f = 43$ (A), 59 (B), 62 (C); gelb, Fluoreszenzlöschung.

6-Amino-5.8-dimethoxy-chinaldin (**12**). — 15 g (60 mMol) **9** wurden in 300 ccm Aceton mittels Raney-Nickels bei Normaldruck hydriert, bis nach DC (A) kein **9** mehr nachweisbar war. Das Filtrat wurde mit 100 ccm Wasser versetzt und i. Vak. auf 100 ccm eingengt. Dabei fiel **12** feinkristallin aus. Es wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 12.5 g (95 %) gelbliches krist. Pulver vom Schmp. 156–158° (Lit. 149–151°⁶⁾, 155–157°²⁰⁾). Eine Kristallisation aus Benzol erbrachte keine Änderung des Schmelzpunkts. DC: $hR_f = 14$ (A); 26 (B); 35 (C); intensiv gelbgrüne Fluoreszenz.

6-Brom-5.8-dimethoxy-chinaldin (**14**). — Zu einer Lösung von 3.8 g (55 mMol) $NaNO_2$ in 40 ccm konz. Schwefelsäure wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 11 g (50 mMol) **12** in 50 ccm Eisessig so getropft, daß die Temperatur 20° nicht überstieg. Es wurde noch 15 Min. gerührt, dann 1 g Harnstoff zugefügt und die Diazoniumsalz-Lösung langsam in eine Lösung von 0.1 Mol Kupfer(I)-bromid (frisch hergestellt³¹⁾) in 250 ccm 48proz. Bromwasserstoffsäure gegossen. Anschließend wurde 30 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt, mit 1 l Wasser verdünnt und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene Produkt wurde in Benzol. Lösung durch Chromatographie an 50 g Al_2O_3 gereinigt. Eine Kristallisation aus Ligroin lieferte farblose Kristallnadeln vom Schmp. 135–137°; Ausbeute 7.2 g (51 %). DC: $hR_f = 49$ (A), 63 (B), 65 (C); farblos, schwache Fluoreszenzlöschung.

$C_{12}H_{12}BrNO_2$ (282.2) Gef. Äquiv.-Gew. 282.3

6-[2-Diäthylamino-äthylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldin (**15**). — a) 11 g (50 mMol) **12**, 10.3 g (60 mMol) 1-Chlor-2-diäthylamino-äthan-hydrochlorid und 30 ccm Äthanol wurden 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit 100 ccm Wasser verdünnt, mit 20 ccm 10 n NaOH versetzt und mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolauszüge wurden mit Wasser gewaschen und i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz eingedampft. Das zurückbleibende grüne Öl wurde mit 100 ccm Cyclohexan ausgekocht; dabei blieben 2 g noch vorhandenes **12** ungelöst. Die kalte Cyclohexanlösung wurde über eine Säule aus 50 g Al_2O_3 chromatographiert. Eluiert wurde mit 200 ccm Cyclohexan, anschließend mit 200 ccm Benzol. In allen Eluat-Fractionen war nach DC (B) nur ein Stoff (**15**) enthalten. Beim Eindampfen i. Vak. wurden aus der Cyclohexanlösung 7.6 g, aus der Benzollösung 1.2 g **15** (zusammen 8.8 g = 67 %, bez. auf umgesetztes **12**) als gelbes Öl erhalten. DC: $hR_f = 5$ (A), 52 (B), 66 (C); intensiv grünblaue Fluoreszenz.

$C_{18}H_{27}N_3O_2$ (317.4) Ber. Äquiv.-Gew. 317.4, 158.7

Gef. 316.0, 158.2 (Acetonitril); 157.8 (Eisessig)

Die ölige Base **15** geht beim Stehenlassen an der Luft allmählich in ihr Dihydrat über; hellgelbe Nadeln vom Schmp. 65–67°.

$C_{18}H_{27}N_3O_2 \cdot 2 H_2O$ (353.5) Ber. H_2O 10.2 Gef. H_2O 10.9 (nach K. Fischer)

Ber. Äquiv.-Gew. 353.5, 176.7

Gef. 357, 178 (Acetonitril); 175.7 (Eisessig)

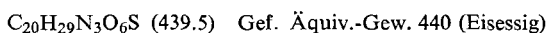
³¹⁾ Organikum, 6. Aufl., S. 521, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1967.

Monohydrochlorid: Hergestellt aus **15** wie die S. 128 beschriebenen Monohydrochloride **22**; orangegelbe, hygroskopische Kristalle vom Schmp. 146—149°.

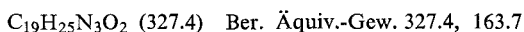


b) 0.1 g **14**, 0.05 g Kupfer-Pulver und 2 ccm *N,N*-Diäthyl-äthylendiamin wurden 2 Stdn. gekocht. Mittels DC (B) konnte die Bildung von **15** nachgewiesen werden. Da gleichzeitig mehrere Nebenprodukte entstanden, wurde diese Reaktion nicht im präparativen Maßstab durchgeführt.

1-[5.8-Dimethoxy-chinaldyl-(6)-amino]-3-diäthylimonio-propen-(1)-methylsulfat (10). — 5.1 g (40 mMol) *3-Diäthylamino-acrolein*¹⁸⁾ wurden mit 5.1 g (40 mMol) Dimethylsulfat versetzt; unter Erwärmung entstand ein zähes rotes Öl (**11**). Zu diesem gab man nach 1 Stde. unter Rühren eine Lösung von 13.2 g (60 mMol) **12** in 100 ccm absol. Äthanol + 300 ccm Äther. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das ausgeschiedene Produkt abfiltriert und aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Man erhielt 10.5 g (60%) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 199—202°.

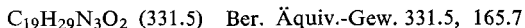


1-Diäthylamino-3-[5.8-dimethoxy-chinaldyl-(6)-imino]-propen-(1) (13). — Die wäßr. Lösung von 14.8 g **10** wurde mit 5 n NaOH alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wurde verjagt und der Rückstand aus Benzol/Benzin umkristallisiert. Es wurden 10.8 g (97%) **13** als gelbe Nadelchen erhalten, die bei 117—118° schmolzen. DC: $\text{hR}_f = 5$ (A), 39 (B), 52 (C); gelb, Fluoreszenzlösung.



Gef. 328.2, 159.1 (Acetonitril); 163.8 (Eisessig)

6-[3-Diäthylamino-propylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldin (16). — 6.55 g (20 mMol) **13**, 1 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ ¹⁹⁾ (vorhydriert in Methanol) und 50 ccm Methanol wurden bei Normaldruck hydriert, bis im DC (C) kein **13** mehr nachweisbar war. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft, der braune, ölige Rückstand zur Zerstörung etwa noch vorhandener Imine mit 30 ccm 20proz. Essigsäure kurz erwärmt, mit NaOH alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Das nach Verjagen des Benzols zurückbleibende braune Öl enthielt laut DC auch **12**. Es wurde säulenchromatographisch gereinigt, wie für **15** (S. 125) beschrieben. Man erhielt 3 g (45%) **16** als hellgelbes Öl, das im DC einheitlich war: $\text{hR}_f = 48$ (B), 62 (C); intensiv grünblaue Fluoreszenz.



Gef. 333.2, 169.4 (Acetanhydrid); 165.6 (Eisessig)

Naphthalin-disulfonat-(1.5): Die Lösung von 3 g (9 mMol) **16** in 20 ccm Methanol wurde mit 2.6 g (9 mMol) Naphthalin-disulfonsäure-(1.5) in 20 ccm Methanol versetzt. Das bald ausfallende rote Produkt wurde aus wenig Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert und ergab ein hellorangefarbenes, feinkristallines Pulver, welches bei 125° sinterte und sich oberhalb 230° zersetzte.

6-[4-Phthalimido-butylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldin (20c). — 43.6 g (0.2 Mol) **12**, 28.2 g (0.1 Mol) *N*-[ω-Brom-butyl]-phthalimid (**19c**) und 150 ccm Äthanol wurden 72 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die tiefrote Lösung mit 500 ccm Äther ver-

setzt, das dabei ausfallende Hydrobromid von **12** abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man nach Kristallisation aus Äthanol und aus Benzol/Ligroin 21.2 g (50%, bez. auf **19c**) **20c** als hellgelbe Nadeln vom Schmp. 143–145°.

Analog wurden die übrigen *Phthalimide* **20** (Tab. I) hergestellt, wobei sich auch folgende Aufarbeitung empfahl: Die tiefrote Reaktionslösung wird i. Vak. eingedampft. Der Rück-

Tabelle 1. 6-[ω-Phthalimido-alkylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldine **20**

Nr. 20	n	R	Ein-gesetzt	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	krist. aus ^{a)}	Summenformel	Mol.-Gew. ber. gef. ^{c)}	hR _f bei DC ^{d)} in A B C		
a	1	H	19a ²³⁾	51	207–209	B/L	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	391.4 392	31	52	56
b	2	H	19b ²³⁾	49	136–137	B/Cy	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄	405.5 407	34	55	57
c	3	H	19c ²³⁾	50	143–145	B/L	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄	419.5 415.4	31	57	59
d	4	H	19d ²³⁾	58	142–144	B/L	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₄	433.5 437.7	36	57	61
e	5	H	19e ²⁴⁾	44	165–167	B	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₄	447.5 445.5	37	57	63
f	6	H	19f ²⁵⁾	39	107–108	Cy	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₄	461.6 460	41	57	64
g	7	H	19g ^{21a)}	51	88–89 98–100	Cy Ac	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₄	475.6 476	45	61	67
h	8	H	19h ²²⁾	25	111–112.5	Ac	C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₄	489.6 488.8	47	61	69
i	9	H	19i ^{21a)}	48	111–112.5	Cy	C ₃₀ H ₃₇ N ₃ O ₄	503.6 505.3	50	61	70
k	3	CH ₃	19k ^{21b)}	54	55–60 ^{b)}	—	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₄	433.5 491 ^{b)}	—	—	—

a) Ac = Aceton, B = Benzol, Cy = Cyclohexan, L = Ligroin (90–100°).

b) Glasig amorph, nicht kristallisierbar; als Rohprodukt weiterverarbeitet.

c) Durch Titration in Eisessig mit 0.1 N HClO₄.

d) Alle Flecke gelb; **20d–i** zeigen eine ganz schwache gelbgrüne Fluoreszenz. Fließmittel A–C s. S. 124.

Tabelle 2. Monohydrochloride **22** der 6-[ω-Amino-alkylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldine **21**

Nr. 22	n	R	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	krist. aus ^{b)}	Summenformel (Mol.-Gew.)	oben Ber., darunter Gef. Äquiv.-Gew. ^{c)}	hR _f ^{d)} in B (C)
a	1	H	73	191–194 (Zers.)	aA	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₃ O (297.8)	148.9 11.91 148.3 11.80	10 (21)
b	2	H	56	225–227 (Zers.)	aA	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ (311.8)	155.9 11.37 156.3 11.53	12 (23)
c	3	H	87	207–209 (Zers.)	aA/Ä	C ₁₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ (325.8)	162.9 10.88 161.2 11.02	14 (25)
d	4	H	83	218–221 (Zers.)	aA	C ₁₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ (339.9)	169.9 10.43 172.2 10.06	15 (33)
e	5	H	63	191–195 (Zers.)	aA/THF	C ₁₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ (353.9)	177.0 10.02 178.1 9.88	19 (40)
f	6	H	68	159–162	aA/THF	C ₁₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ (367.9)	184.0 9.64 181.7 9.84	25 (43)
g	7	H	76	75–80 ^{a)}	aA/THF	C ₂₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₂ (382.0)	191.0 9.28 196.2 9.10	30 (48)
h	8	H	66	126–129	aA/Ä	C ₂₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₂ (396.0)	198.0 8.95 195.8 9.06	32 (53)
i	9	H	82	105–107	aA/HTF	C ₂₂ H ₃₆ ClN ₃ O ₂ (410.0)	205.0 8.65 204.8 8.78	34 (55)
k	3	CH ₃	58	131–135 ^{a)}	aA/THF	C ₁₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ (339.9)	169.9 10.43 168.0 10.60	17 (34)

a) Hygroskopisch.

b) aA = absol. Äthanol, Ä = Äther, THF = Tetrahydrofuran.

c) Bestimmung durch Titration in Eisessig unter Zusatz von Hg(II)-acetat mit 0.1 N HClO₄.

d) DC; alle Substanzen zeigen eine intensive grünblaue Fluoreszenz. Fließmittel B, C s. S. 124.

32) H. B. Donahoe, R. J. Seiwald, S. M. M. Ch. Neumann und K. K. Kimura. J. org. Chemistry **22**, 68 (1957).

33) L. H. Amundsen und J. J. Sanderson, Org. Syntheses **24**, 46 (1944).

stand wird mit 500 ccm Wasser digeriert, wobei das Hydrobromid von **12** in Lösung geht. Der unlösliche Rückstand wurde in 300 ccm 1 *n* HCl aufgenommen und die mit Aktivkohle geklärte Lösung mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Dabei geht laut DC (A) **20** völlig in die Chloroformphase, während **12** in der wäßr. Phase bleibt. Das nach Verjagen des Chloroforms erhaltene Produkt wird gegebenenfalls nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Benzol/*Al*₂O₃) aus dem in Tab. 1 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

6-[6-Amino-hexylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldin-monohydrochlorid (**22e**). — 8.95 g (20 mMol) **20e** (Tab. 1), 2 g (40 mMol) Hydrazin-hydrat und 100 ccm Äthanol wurden 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Phthalhydrazid abfiltriert und das Filtrat i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz eingedampft. Der Rückstand, 6.2 g (97%) **21e** als zähes braunes Öl, wurde in 38 ccm 0.5 *n* HCl + 50 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und die mit Aktivkohle geklärte Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand ergab nach Kristallisation aus absol. Äthanol/Tetrahydrofuran (1:1) und aus absol. Äthanol 4.4 g (62%, bez. auf **20e**) **22e** als gelbe Kristalle vom Schmp. 191–195° (Zers.).

Analog wurden die Monohydrochloride **22a–d** und **f–k** hergestellt (Tab. 2).

Die zugehörigen Basen **21a, f, i** (Tab. 3) kristallisierten nach längerem Stehenlassen. Ihre Reinigung erfolgte über die Monohydrochloride durch Fällen mit Natronlauge und Ausschütteln mit Chloroform.

Tabelle 3. 6-[ω-Amino-alkylamino]-5.8-dimethoxy-chinaldine **21**

Nr. 21	n	R	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Äquiv.-Gew. Ber.	Äquiv.-Gew. Gef. ^{a)}	hR _f bei DC ^{b)} B	in C
a	1	H	135–138°	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ (261.3)	130.7	130.5	10	21
f	6	H	61–65°	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂ (331.5)	165.7	168.7	25	43
i	9	H	66–70°	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₂ (373.5)	186.8	185.7	34	55

^{a)} Titriert in Eisessig mit 0.1 *n* HClO₄.

^{b)} Intensiv grünblaue Fluoreszenz. Fließmittel B, C s. S. 124.

[246/70]