

677. Hans Wojahn:

**Untersuchungen über den Zusammenhang
von chemischer Konstitution und anästhesierender Wirkung
bei 2-Alkoxy-chinolin-Derivaten.**

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel.)

Eingegangen am 21. August 1935.

Unter den Pflanzenalkaloiden nimmt das Chinin eine Sonderstellung ein. Während die meisten Alkaloide im lebenden Organismus auf ganz bestimmte Zellpartien, z. B. die des Nervensystems, einwirken und andere Gewebelemente verschonen, ist es anders beim Chinin. In den kleinsten Dosen schon beeinflusst Chinin die allgemeine Zelltätigkeit; es ist ein universelles Protoplasmagift. So vermag es die *Malariaplasmodien* in der Blutbahn abzutöten. Außer dieser parasitotropen Wirkung ruft Chinin auch eine Muskel- und Gefäßkontraktion hervor; schließlich wirkt es auch auf das zentrale wie periphere Nervensystem ein.

Bei der an der Peripherie angreifenden Nervenwirkung des Chinins ist vor allem die lokalanästhesierende Wirkung zu erwähnen. Eine 3%ige Lösung von Chininhydrochlorid erzeugt bei subkutaner Injektion anfänglich Schmerz und dann eine langanhaltende Anästhesie. Okamoto und Sogen¹⁾ haben die Grenzkonzentrationen dieser Wirkung beim Chinin, Optochin und Eucupin ermittelt. Die beiden Autoren erzielten mit

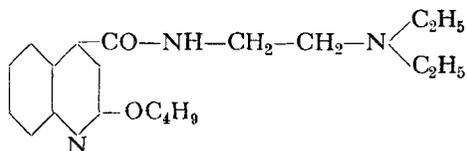
Chinin bei einer Konzentration von 1 : 30, mit
Optochin bei 1 : 80, mit
Eucupin bei 1 : 1400

am Kaninchenaugen eine vollständige Anästhesie, die 30 bis 60 Minuten anhielt. Da das Cinchonin, die Chininverbindung ohne Alkoxygruppe, keine Anästhesie hervorruft, so ist die pharmakologische Wirkung der genannten Chininverbindungen von der im Chinolinkern sitzenden Alkoxygruppe weitgehend abhängig. Weiter ist aus der größeren Wirkungsintensität des Optochins und vor allem des Eucupins dem Chinin gegenüber ersichtlich, daß die Wirksamkeit dieser Verbindungen mit der Molekülvergrößerung der Alkoxygruppe zunimmt.

Daß nun die Stellung der Alkoxygruppe im Chinolinkern für die lokalanästhesierenden Eigenschaften der Chininverbindungen nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist, beweist die Wirksamkeit des synthetischen Percains, das die Alkoxygruppe in 2-Stellung enthält.

¹⁾ Japan. J. med. Sci., Tokio (1930).

Das Percain ist seiner chemischen Konstitution nach ein N-2-Butyloxycinchonyl-N'-diäthyl-äthylendiamin:



Es besitzt die gleiche anhaltende Wirkung wie Chinin, Optochin und Eucupin, ohne allerdings die toxischen Nebenwirkungen zu zeigen. Die Natur der in 2-Stellung des Chinolinkerns stehenden Alkoxygruppe hat auf die Stärke der pharmakologischen Wirkung einen wesentlichen Einfluß. Während die Methoxy- und Äthoxyverbindung eine relativ geringe Anästhesie hervorrufen, ist die stärkste Wirkung beim Butyloxyderivat (Percain) erreicht. Verfasser²⁾ hat von 2-Alkoxycinchoninsäuren die β -Diäthylaminoäthanolester hergestellt. Bei diesen Verbindungen wurde festgestellt, daß das 2-Butyloxyderivat die größte Wirksamkeit besitzt; die 2-Äthoxy- bzw. 2-Propyloxyverbindung wirken zwar auch anästhesierend, aber in bedeutend geringerem Maße. 2-Oxycinchoninsäure- β -diäthylaminoäthanolester, also die Verbindung, die in 2-Stellung die freie, nicht verätherte Hydroxylgruppe enthält, zeigt keinerlei Wirkung.

Aus der Tatsache, daß sowohl Äthylendiaminderivate (Percain) wie auch Aminoalkylester der 2-Alkoxycinchoninsäuren stark wirksam sind, ergibt sich die große Bedeutung des 2-Alkoxycinchoninsäurerestes für die therapeutische Wirkung dieser Substanzen. Um nun einen tieferen Einblick in die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und anästhesierender Wirkung dieser Verbindungen zu gewinnen, wurden in dieser Arbeit Derivate des 2-Alkoxychinolins hergestellt, die in 4-Stellung die verschiedensten Substituenten haben.

Zum ersten sollte festgestellt werden, ob auch noch andere basische Verbindungen der 2-Alkoxycinchoninsäure anästhesierend wirken. Um die Wirksamkeit des Percains zu beurteilen, sollte untersucht werden, ob die typische N-Dialkyläthylendiamingruppe im Percain absolut notwendig ist oder ob nicht auch andere Äthylendiaminderivate der 2-Alkoxycinchoninsäure eine ähnliche Wirkung zeigen. Die für die Herstellung solcher Verbindungen notwendige 2-Chlorcinchoninsäure wurde nach C a m p s³⁾ aus dem Isatin dargestellt.

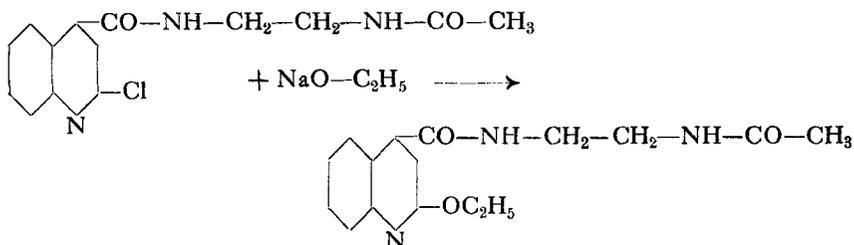
Nach einem Verfahren von R o s e n m u n d⁴⁾ ist es möglich, Azylderivate des Äthylendiamins herzustellen, in denen die beiden Azygruppen, die an den Stickstoffatomen des Äthylendiamins sitzen, verschieden sind. In Anlehnung an das R o s e n m u n d s c h e Verfahren wurde das Azetyl- bzw. Propionyl-äthylendiamin in wässriger

²⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **269**, 422 (1931).

³⁾ Arch. Pharmaz. **237**, 688 (1899).

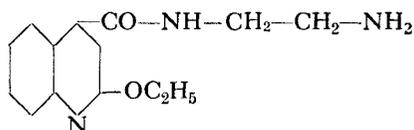
⁴⁾ Chem. Ztrbl. **1933**, II, 3616; A. Pat. 1 926 015.

Lösung mit 2-Chlorcinchoninsäurechlorid umgesetzt. Zur Überführung der Chlorcinchonylverbindung in das 2-Alkoxyderivat wurde das Produkt mit Natriumalkoholat behandelt:



Die 2-Äthoxycinchononylverbindung läßt sich auch so herstellen, daß die 2-Äthoxycinchoninsäure in das betreffende Säurechlorid⁵⁾ übergeführt und dann mit dem Monoazyl-äthylendiamin zur Reaktion gebracht wird. Die hergestellten Derivate erwiesen sich als unwirksam.

Die meisten therapeutisch verwandten Lokalanästhetika sind Ester der Benzoesäure bzw. p-Aminobenzoesäure mit β - oder γ -Aminoalkoholen. In allen diesen Verbindungen sind also ein bzw. zwei basisch reagierende Amino- oder Alkylaminogruppen vorhanden. Hieraus kann man schließen, daß bestimmte chemische Stoffe nur dann anästhesieren, wenn sie eine spezifische Basizität haben. Es sollte deshalb das N-2-Äthoxycinchononyl-äthylendiamin hergestellt werden, das im Gegensatz zu den oben aufgeführten Derivaten eine nicht azylierte NH_2 -Gruppe enthält, also einen stärkeren basischen Charakter besitzen muß:

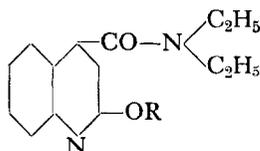
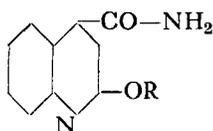


Für die Darstellung dieses Stoffes wurden zwei verschiedene Wege eingeschlagen. Einmal wurde versucht, durch Erhitzen von N-2-Chlorcinchononyl-N'-azetyl-äthylendiamin mit konzentrierter Salzsäure nur die aliphatische Azylgruppe abzuspalten. Der so erhaltene Stoff sollte durch Einwirkung von Natriumäthylat in N-2-Äthoxycinchononyl-äthylendiamin umgewandelt werden. Trotz dauernder Veränderung der Versuchsbedingungen wurde das gewünschte Ergebnis nicht erzielt; außer der Azetylgruppe wurde auch stets der Cinchoninsäurerest abgespalten. Bei der Aufarbeitung der verschiedenen Ansätze wurde neben dem Ausgangsprodukt immer 2-Chlorcinchoninsäure und 2-Oxycinchoninsäure isoliert. Zum zweiten wurde untersucht, ob die Rosenmundsche Synthese zur Herstellung von aliphatischen Monoazylverbindungen des Äthylendiamins auch in

⁵⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 269, 422 (1931).

der heterozyklischen Reihe anzuwenden ist. Zu diesem Zweck wurde 1 Mol 2-Äthoxycinchoninsäureäthylester⁶⁾ mit 2 Mol Äthylendiamin 8 Stunden bei 130° bis 150° erhitzt. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches konnte nur das N,N'-Di-[2-Äthoxycinchonyl]-äthylendiamin isoliert werden. Die gleiche Verbindung wurde auch durch Einwirkung von 2-Äthoxycinchoninsäurechlorid auf Äthylendiamin erhalten. Es war also unmöglich, zur Monoäzylverbindung zu kommen. Die pharmakologische Unwirksamkeit der hier hergestellten Äthylendiaminverbindungen beweist jedenfalls, daß im Percain der basische Charakter eines Stickstoffatoms gewahrt bleiben muß, wenn die Substanz anästhetische Eigenschaften haben soll. Die Frage, ob nur Percain oder auch andere basische Äthylendiaminderivate der 2-Alkoxyinchoninsäure pharmakologisch wirksam sind, konnte infolge experimenteller Schwierigkeiten nicht eindeutig gelöst werden.

Da man das Percain, wie schon oben erwähnt, als ein Aminoalkylamid der 2-Alkoxyinchoninsäure auffassen kann, muß man eine ähnliche Wirkung auch schon von den einfachen Amidien oder Alkylamidien erwarten, also z. B. von den 2-Alkoxyinchoninsäureamidien und den entsprechenden Diäthylamidien:



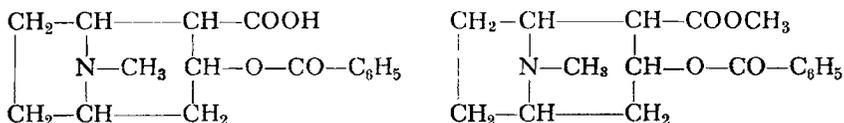
Diese Verbindungen sind in der Literatur⁷⁾ teilweise bekannt. Während die einfachen Amide in Wasser so gut wie unlöslich sind, sind die Dialkylamide schon leichter wasserlöslich und wirken auch anästhesierend; sie reichen natürlich in ihrer Wirksamkeit nicht an die des Percains heran. Die Wirkungsweise des Percains ist also so zu deuten, daß nicht die Äthylendiamin-Gruppe als solche den therapeutischen Effekt hervorruft; sondern die Wirksamkeit der schon pharmakologisch wirkenden Dialkylamide wird durch abermalige Einführung einer basisch reagierenden Aminogruppe gesteigert.

Das Percain, die Aminoalkylester und die Dialkylamide sind physiologisch wirksam; beim Percain wurde festgestellt, daß die Äthylendiamin-Gruppe im Molekül für die Wirkung nicht absolut notwendig ist. Aus diesen Tatsachen ergibt sich die Bedeutung der 2-Alkoxyinchoninsäure für die physiologischen Eigenschaften dieser Substanzen. Die Säuren selbst sind unwirksam; erst dadurch, daß sie in Dialkylamide oder Aminoalkylester verwandelt werden, wirken sie. Nun zeigen viele unwirksamen organischen Säuren dann eine pharmakologische Wirkung, wenn die freie Carboxylgruppe durch

⁶⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 16, 2152.

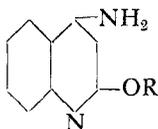
⁷⁾ Chem. Ztrbl. 1929, I, 2922; 1933, I, 3597. D.R.P. 537 104.

irgendwelche Substituenten geschützt ist. Als Beispiele seien genannt das Benzoylgonin und das Kokain:

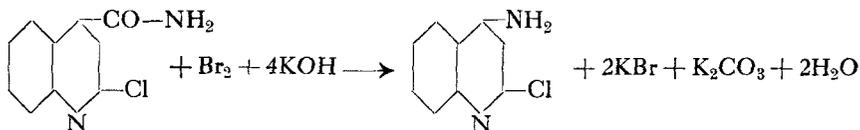


Nach der Auffassung von Schoeller, die sich anlehnt an Fajans Anschauungen über den Lösungsvorgang, wobei die als Dipole aufgefaßten Wassermoleküle von einem zu lösenden Stoff gerichtet und angelagert werden, ihn umgeben, und so in die flüssige Phase hineinziehen, wäre die Wirksamkeit des Kokains und die Unwirksamkeit des Benzoylgonins so zu erklären: Die freie Carboxylgruppe im Benzoylgonin ist ein Hydratationszentrum, also reicht die Löslichkeit dieser Verbindung in den Lipoiden der Nervensubstanz nicht aus, um dort anästhesierend zu wirken; durch Veresterung der Carboxylgruppe ist das Hydratationszentrum aufgehoben, und die Lipoidlöslichkeit ist dadurch erhöht. Auch hier bei den 2-Alkoxy-cinchoninsäuren ist in der Carboxylgruppe ein Hydratationszentrum vorhanden; die Lipoidlöslichkeit dieser Säuren ist zu gering, um in die Nervensubstanz einzudringen. Wird die Carboxylgruppe mit einfachen Alkoholen verestert, so ist jetzt die Lipoidlöslichkeit größer. Substanzen mit guter Lipoidlöslichkeit können in die Nervenzellen hineindiffundieren. Damit sie hier eine anästhesierende Wirkung entfalten, müssen sie eine bestimmte Basizität haben, um gegenüber bestimmten Stoffen in der Nervensubstanz das erforderliche Neutralisationsvermögen zu besitzen. Die 2-Alkoxy-cinchoninsäurealkylester besitzen wohl gute Lipoidlöslichkeit, aber eine zu geringe Basizität, um wirken zu können. Gute Lipoidlöslichkeit und genügende Basizität ist bei den 2-Alkoxy-cinchoninsäure- β -diäthylaminoäthanolestern erreicht, deshalb sind sie auch wirksam. Die Dialkylamide dieser Alkoxy-säuren besitzen gute Lipoidlöslichkeit, aber keine allzu große Basizität (die Chlorhydrate reagieren in wässriger Lösung sauer); wird in diesen Verbindungen durch Einfügen einer Aminogruppe (Percain) die Basizität verstärkt, so ist die Wirksamkeit erhöht. Nun wird nicht jede Substanz, die eine bestimmte Lipoidlöslichkeit und Basizität besitzt, lokalanästhesierend wirken. Die pharmakologischen Eigenschaften einer Verbindung werden natürlich nicht nur von diesen beiden Faktoren abhängig sein, sondern auch die chemische Struktur spielt eine entscheidende Rolle. Es fragt sich nun, ob die kernständige Carboxylgruppe in den letzteren Verbindungen nicht von ganz nebensächlicher Bedeutung für die pharmakologischen Eigenschaften ist. Vielleicht werden schon Derivate des 2-Alkoxychinolins selbst wirksam sein, sofern sie irgendeinen basischen Rest enthalten.

Als einfachster Typ solcher basischen 2-Alkoxychinoline wurden die 2-Alkoxy-4-aminochinoline hergestellt und auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht:



Zur Herstellung von Amino-chinolinen sind verschiedene Verfahren möglich. Für die Einführung der Aminogruppe in den Pyridinkern käme einmal das Verfahren von Tschitschibabin⁸⁾ in Frage, wo durch Einwirkung von Natriumamid auf Chinolinderivate einmal in 2-Stellung bzw., wenn diese besetzt ist, in 4-Stellung eine NH₂-Gruppe eintreten kann. Nach einem Verfahren der I. G. Farbenindustrie⁹⁾ wird das 2-Styryl-4-aminochinolin durch Einwirkung von Ammoniak auf die 4-Chlorverbindung bzw. durch Reduktion der 4-Hydrazinoverbindung erhalten. Da einmal die Methode nach Tschitschibabin schlechte Ausbeuten gab und zum zweiten das Verfahren der I. G. Farbenindustrie umständlich erschien, wurde versucht, auf einem anderen Wege zum Ziel zu kommen. Das 2-Chlor-4-aminochinolin wurde durch Hofmannschen Abbau des 2-Chlorcinchoninsäureamids gewonnen:

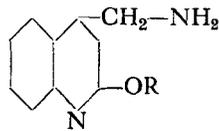


Bei der Bereitung der Hypobromitlauge ist vor allem darauf zu achten, daß keineswegs mehr als 1 Mol Brom auf 1 Mol Säureamid verwendet wird, da sonst bei der nachträglichen Reaktion die Ausbeute durch Entstehung von bromhaltigen Nebenprodukten stark beeinträchtigt wird. Nähere Einzelheiten der Herstellung finden sich im Versuchsteil. Bei dem Versuch, das 2-Chlor-4-aminochinolin mit Natriumalkoholatlösung in die 2-Alkoxy-4-aminochinoline überzuführen, wurden bei den verschiedensten Reaktionsbedingungen nie quantitative Ausbeuten erzielt, die Umsetzung war nie größer als 20%. Um die 2-Alkoxy-4-aminochinoline in besserer Ausbeute zu erhalten, wurden die 2-Alkoxy-cinchoninsäureamide direkt dem Hofmannschen Abbau unterworfen. Für die Herstellung dieser Stoffe gelten die gleichen präparativen Einzelheiten wie für die des 2-Chlor-4-aminochinolins. Es wurde einstweilen davon abgesehen, Derivate von diesen Chinolinen herzustellen, da die 2-Alkoxy-4-aminochinoline selbst nicht anästhesierend wirken.

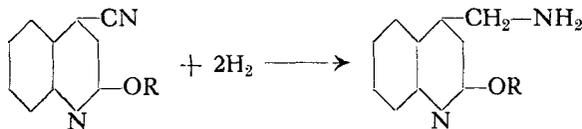
⁸⁾ D.R.P. 374 291.

⁹⁾ D.R.P. 440 008.

Die Unwirksamkeit der 2-Alkoxy-4-aminochinoline könnte ein Beweis dafür sein, daß basische Derivate des 2-Alkoxychinolins überhaupt unwirksam sind, daß also nur Verbindungen, die sich von der 2-Alkoxychinchoninsäure ableiten, anästhesierende Eigenschaften haben. Da nun die Chlorhydrate der 2-Alkoxy-4-aminochinoline in wässriger Lösung sauer reagieren, ist anzunehmen, daß die Basizität dieser Stoffe zu gering ist, um anästhesierend zu wirken. Da aliphatische Amine stärkeren basischen Charakter haben als die aromatischen, war zu vermuten, daß die Basizität der in 4-Stellung stehenden NH_2 -Gruppe dadurch erhöht würde, wenn diese nicht direkt am Chinolinkern, sondern an einem aliphatischen Alkylrest haftete. Es sollten deshalb die 2-Alkoxy-4-aminomethylchinoline hergestellt werden:



Als Ausgangsstoffe zur Synthese dieser Verbindungen dienten die 2-Alkoxy-4-zyanquinoline. Die in der Literatur bekannten Nitrile des Chinolins, 4-Zyanquinolin und 6-Methoxy-4-zyanquinolin, werden aus den Dimethylsulfatverbindungen in vier Stufenreaktionen hergestellt¹⁰⁾. Dieses Verfahren wurde hier nicht eingeschlagen, weil das für diese Synthese notwendige 2-Chlorchinolin bzw. 2-Äthoxychinolin¹¹⁾ schwierig und in schlechten Ausbeuten herzustellen ist. Als das beste Verfahren zur Herstellung des 2-Chlor-4-zyanquinolins erwies sich die Wasserabspaltung des 2-Chlorchinchoninsäureamids mit Thionylchlorid. Das Säureamid wurde mit der 7- bis 10fachen Menge Thionylchlorid etwa 8 bis 10 Stunden unter öfterem Umschütteln erhitzt. Bei der Aufarbeitung konnten in keinem Falle größere Ausbeuten als 45% erzielt werden, da einmal durch die bei der Reaktion entstehende Salzsäure das schon gebildete Nitril wieder teilweise zum Säureamid verseift und andererseits das in 2-Stellung stehende Chloratom infolge Hydrolyse gegen die Hydroxylgruppe ausgetauscht wird. Das 2-Chlor-4-zyanquinolin wurde durch Erhitzen mit Natriumäthylat bzw. Natriumbutylat in die entsprechende Alkoxyverbindung übergeführt. Die 2-Alkoxy-4-zyanquinoline wurden dann katalytisch zu den 2-Alkoxy-4-aminomethylchinolinen reduziert:

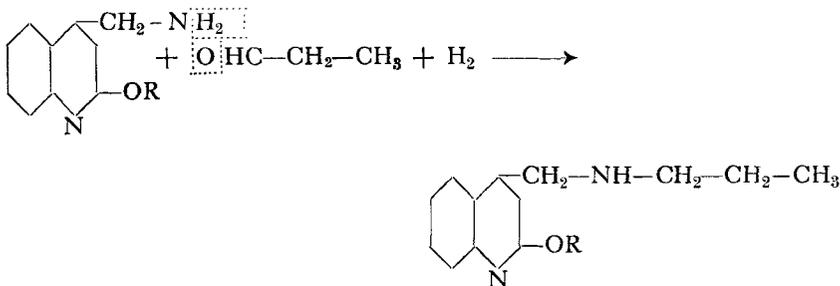


¹⁰⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 3779; 44, 2062; 51, 116.

¹¹⁾ Arch. Pharmaz. 257, 682.

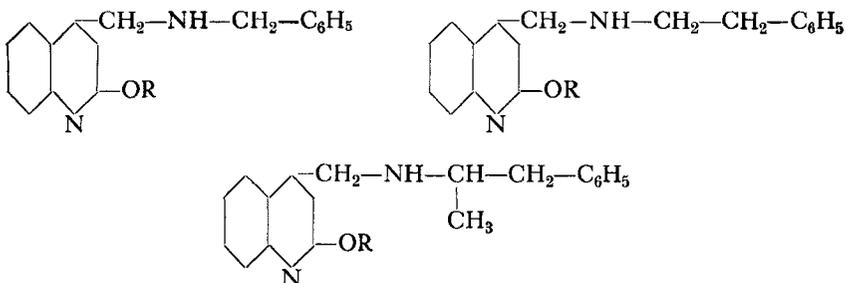
Bei der Reduktion der Nitrile mit Natrium und Alkohol war die Ausbeute an Amin äußerst gering. Als gangbarste Methode erwies sich die katalytische Reduktion in Eisessig. Um annehmbare Ausbeuten zu erzielen, muß darauf geachtet werden, daß die Reduktion nach der Aufnahme von 2 Mol H_2 unterbrochen wird; weiter darf die Wasserstoffaufnahme nicht zu schnell erfolgen. Letzteres ist dann der Fall, wenn sich die Eisessiglösung infolge der entstehenden Reaktionswärme zu stark erhitzt. Die durch Vakuumdestillation gereinigten Amine sind niedrig schmelzende Verbindungen und geben gut kristallisierende Dichlorhydrate. Beide Verbindungen wirken anästhesierend. Während bei einer Menge von 0.01 g des Äthoxyderivats in der Oberflächenanästhesie die Wirkung 15 Minuten anhält, dauert diese bei der gleichen Menge der Butyloxyverbindung 30 bis 40 Minuten.

Da diese Amine wirksam sind, wurde untersucht, wie durch Einführung von aliphatischen oder aromatischen Alkylresten in die NH_2 -Gruppe die Wirkungsweise dieser Stoffe beeinflußt wird. Zur Darstellung der aliphatischen Alkylverbindungen wurde so verfahren, daß die 2-Alkoxy-4-aminomethylchinoline mit dem betreffenden Aldehyd gemischt wurden; unter Erwärmung bildete sich hierbei die entsprechende S c h i f f s c h e Base. In alkoholischer Lösung wurde sofort katalytisch hydriert:



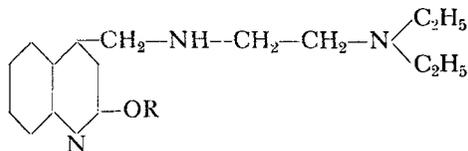
Die so erhaltenen 4-Propylaminomethyl- und 4-Isobutylaminomethylchinoline geben mit alkoholischer Salzsäure beständige Dichlorhydrate; in pharmakologischer Hinsicht ist die anästhesierende Wirkung voll und ganz erhalten.

Zur Darstellung der aromatischen Alkylverbindungen wurde in gleichem Sinne wie vorher verfahren. Für die Kondensationen mit den 2-Alkoxy-4-aminomethylchinolinen wurden Benzaldehyd, Phenylazetaldehyd und Benzylmethylketon angewandt; die gebildeten S c h i f f s c h e n Basen wurden katalytisch hydriert. Es entstanden so folgende Arylderivate:



Diese aromatischen Alkylamine zeigen nun die Merkwürdigkeit, daß ihre Dichlorhydrate, im Gegensatz zu den aliphatischen Alkylaminen, durch kleine Mengen von Wasser in die Monochlorhydrate verwandelt werden. Die aromatischen Alkylaminomethylverbindungen zeigen keine lokalbetäubende Wirkung mehr. Die Unwirksamkeit dieser N-Alkylverbindungen läßt sich so erklären, daß diese Stoffe als Basen zu schwer wasserlöslich sind, um in die Nervenzelle einzudringen. Darüber hinaus kann sich der in diesen Stoffen enthaltene elektronegative Phenylrest derart äußern, daß die für die physiologische Wirkung notwendige Mindestgrenze der Basizität unterschritten ist. Daß die Basizität der 2-Alkoxy-4-aminomethylchinoline durch Eintritt von Arylen verändert ist, dafür spricht die leichte Hydrolyisierbarkeit der Dichlorhydrate.

Oben wurde schon erwähnt, daß die Erklärung für die stärkere Wirkung des Percains gegenüber dem 2-Butyloxycinchoninsäure-diäthylamid in seiner stärkeren Basizität gesehen wird. Würde nun hier bei den 2-Alkoxy-4-alkylaminomethylchinolinen nochmals eine NH_2 -Gruppe in die aliphatische N-Alkylgruppe eingeführt, so wird die Basizität erhöht sein. Es war anzunehmen, daß die so hergestellten Diamine des Chinolins eine verstärkte Anästhesie zeigen würden. Es wurden deshalb Diamine hergestellt, in denen die beiden Aminogruppen durch zwei oder drei Kohlenstoffatome getrennt sind. Bei der Herstellung des 2-Alkoxy-4- $[\beta$ -diäthylaminoäthyl]-aminomethylchinolins:

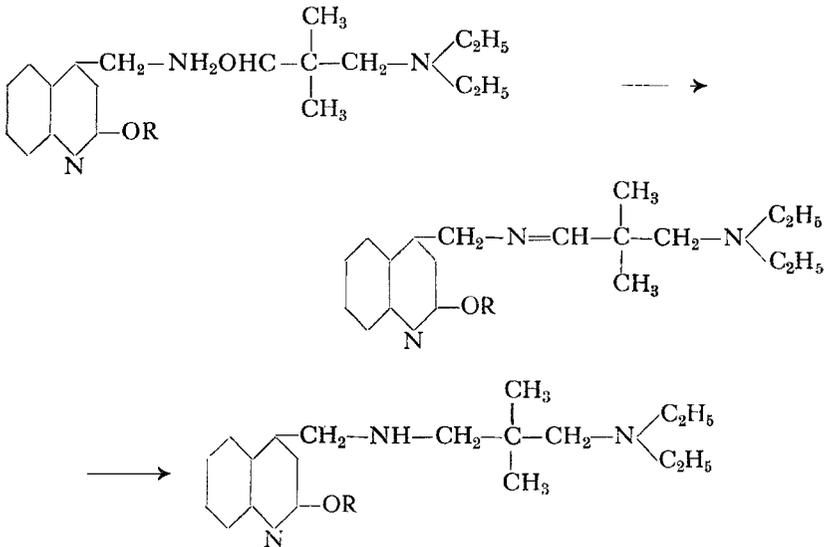


wurden 2 Mol 2-Äthoxy-4-aminomethylchinolin mit 1 Mol β -Diäthylaminoäthylchlorid¹²⁾ mehrere Stunden im Ölbad auf 150° erhitzt. Nach einer Arbeit des Verfassers¹³⁾ ist es möglich, Aminopropylaminoderivate der karbozyklischen Reihe auf dem Wege herzustellen,

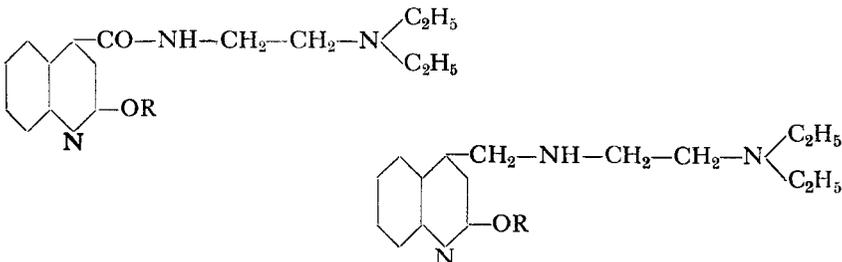
¹²⁾ J. chem. Soc. London 1928, II, 2437.

¹³⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 273, 77 (1935).

daß die leicht zugänglichen β -Aminoaldehyde¹⁴⁾ mit dem karbozyklischen Amin unter Bildung einer Schiff'schen Base reagieren und dann ohne weiteres durch Reduktion in die Aminopropylamino-Verbindung übergeführt werden. Diese Methode konnte hier ebenfalls zur Anwendung kommen. Nach dem Schema:



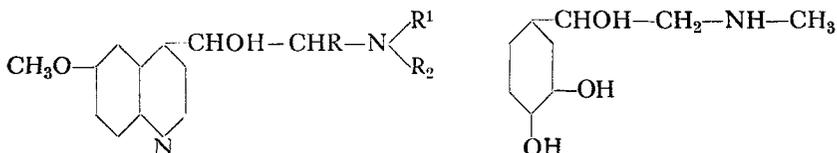
wurden durch schwaches Erwärmen der Aminomethylchinolin-Verbindung mit β -Diäthylamino- α,α -dimethylpropionaldehyd bzw. β -Methylamino- α,α -dimethylpropionaldehyd die betreffenden Schiff'schen Basen erhalten, die dann durch katalytische Reduktion in die Diamine umgewandelt wurden. Alle diese Derivate zeigten keine anästhesierenden Eigenschaften mehr. Um den pharmakologisch indifferenten Charakter dieser Diamine zu beurteilen, ist es notwendig, die chemischen Formeln des wirksamen Percains und des unwirksamen 2-Alkoxy-4-[β -diäthylaminoäthyl]-aminomethylchinolins zu betrachten:



¹⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 378 (1932).

Die Formelbilder der beiden Verbindungen zeigen weitgehende Übereinstimmung; ein Unterschied liegt vor allem darin, daß das Percain in der Seitenkette nur eine basisch reagierende NH_2 -Gruppe enthält, während in der zweiten Verbindung zwei solcher Gruppen vorhanden sind. Die hergestellten Diamine werden also eine höhere Basizität haben als das Percain. Die Unwirksamkeit dieser Aminoalkylaminochinoline wird einmal darin zu sehen sein, daß hier die obere Grenze der für anästhesierende Substanzen notwendigen Basizität überschritten ist. Da nach Schoellers Anschauungen auch Aminogruppen schwache Hydratationszentren bilden, wird durch die Anhäufung von Aminogruppen auch die Lipoidlöslichkeit dieser Diamine stark verringert sein. Sie werden deshalb in den Nervenzellen, die reich an Lipoiden sind, nicht eindringen können.

Zu Anfang der Arbeit sind die verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften des Chinins beschrieben worden. Bei der anästhesierenden Wirkung des Chinins, Optochins und Eucupins wurde festgestellt, daß diese von der Alkoxygruppe und die Wirkungsstärke von der Molekülgröße der Alkoxygruppe abhängig ist. A. Kaufmann¹⁵⁾ hält die pharmakologischen Wirkungen, also auch die anästhesierende Wirkung des Chinins für bedingt durch die besondere Art eines 6-Methoxy-4-[α -oxy- β -dialkylaminoalkyl]-chinolins, das dem Adrenalin nahesteht; Chinin selbst zeigt wie das Adrenalin gefäßkontrahierende Eigenschaften:

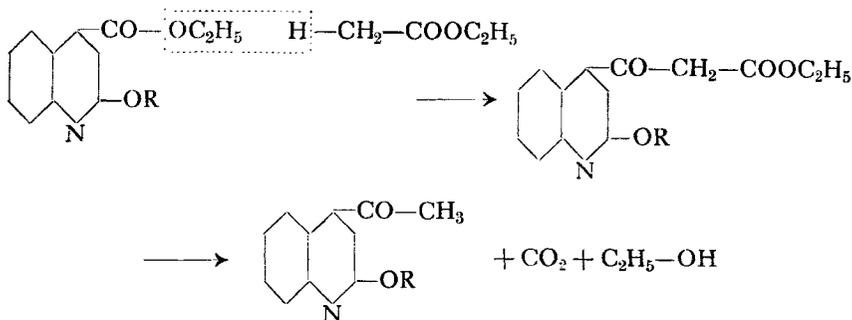


Die hier angegebene Chininformel ist in einer vereinfachten Form geschrieben, um den Zusammenhang mit dem Adrenalin zu zeigen. Die von Kaufmann hergestellten 6-Alkoxychinolyl-4-alkylaminomethylketone haben gefäßkontrahierende und anästhesierende Eigenschaften. Die anästhesierende Wirkung des Percains, der Aminoalkylester und der Diäthylamide von den 2-Alkoxychinoninsäuren, der 2-Alkoxy-4-aminomethylchinoline, beweist, daß nicht nur Derivate des 6-Alkoxychinolins, sondern auch des 2-Alkoxychinolins wirksam sind. Um nun den letzten Beweis dafür zu liefern, daß die Stellung der Alkoxygruppe ohne Bedeutung für die Wirkung ist, sollten die 2-Alkoxychinolyl-4- α -diäthylaminoalkylketone hergestellt werden, die im Gegensatz zu den Kaufmannschen Substanzen die Alkoxygruppe in 2-Stellung enthalten.

Als Ausgangsstoffe für diese Aminoketone werden die aliphatischen Azylderivate verwandt, deren Herstellung nach Zimmer & Co.¹⁶⁾ versucht wurde.

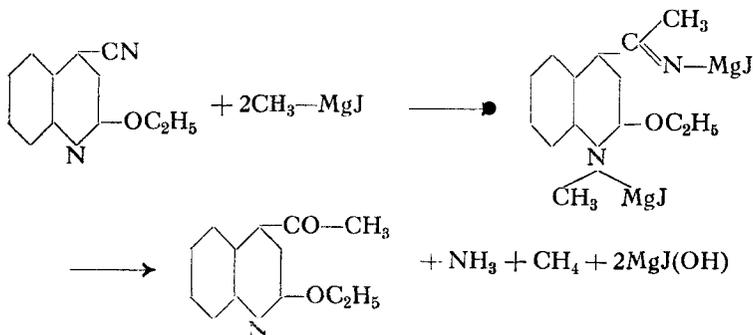
¹⁵⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 45, 3090.

¹⁶⁾ D.R.P. 268 830; D.R.P. 280 970.



2-Äthoxycinchoninsäureäthylester sollte mit Essigester in den entsprechenden β -Ketonsäureester umgesetzt werden, der dann durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure das betreffende Keton liefern sollte. Die Bildung des β -Ketonsäureesters wurde unter den verschiedensten Bedingungen versucht; als alkoholische Kondensationsmittel wurden Natriumäthylat und Natriumamid angewandt. Eine Kondensation im Sinne des gewünschten β -Ketonsäureesters konnte nicht erzielt werden.

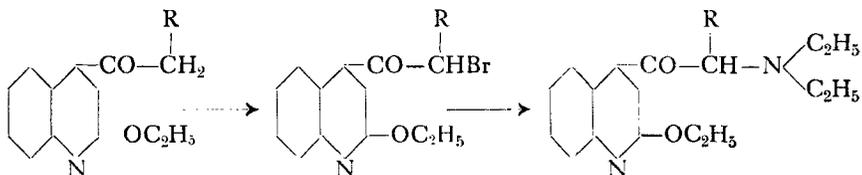
Jetzt wurde das von Kaufmann¹⁷⁾ angegebene Verfahren zur Herstellung von Chinolinketonen angewandt. Für diese Synthese dient als Ausgangsstoff das 2-Alkoxy-4-zyanchinolin. Die Umwandlung des Nitrils in das betreffende Keton kann durch folgendes Schema erklärt werden:



Die Grignard-Lösung reagiert einmal mit der Nitrilgruppe, zum zweiten lagert sich das Alkylmagnesiumhalogenid an das heterozyklische Stickstoffatom an. Um möglichst gute Ausbeuten zu erreichen, ist es notwendig, daß mindestens 2 Mol Grignard-Substanz auf 1 Mol Chinolinnitril verwendet werden. Nähere Einzelheiten der Darstellung sind unter Verbindung 32 (s. Versuchsteil S. 104) angegeben. Die Chlorhydrate der Chinolykete werden durch Lösen in Wasser hydrolytisch gespalten, die Base fällt aus.

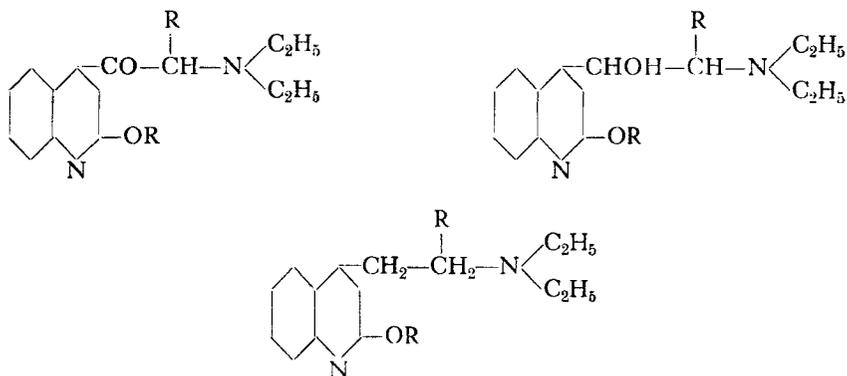
¹⁷⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 45, 3090.

Die 2-Alkoxy-4-chinolin-ketone wurden jetzt über die α -Bromketone in die α -Diäthylaminoketone überführt:



Die für die Bromierung notwendigen Ketone müssen absolut rein sein; zu diesem Zweck wurden sie durch nochmalige Vakuumdestillation gereinigt. Der Zusatz des Broms zur Lösung des Ketons in Schwefelkohlenstoff muß so reguliert werden, daß nach jedem Tropfen erst die Entfärbung des Reaktionsgemisches abgewartet wird, ehe ein neuer Tropfen zugesetzt wird. Die bei der Reaktion frei werdende Bromwasserstoffsäure verwandelt die entstandenen α -Bromketone in die Bromhydrate, gelbe kristalline Substanzen. Die erhaltenen Bromhydrate werden nun in alkoholischer Lösung mit Diäthylamin umgesetzt. Die durch Vakuumdestillation gereinigten Aminoketone bilden gut kristallisierende Dichlorhydrate.

Die CO-Gruppe dieser Verbindungen sollte zur CHOH-Gruppe oder sogar bis zur CH_2 -Gruppe reduziert werden, also:



Bei der Anwendung der verschiedensten Reduktionsverfahren, z. B. mit Natrium und absolutem Alkohol oder mit Platin in Eisessig, war es nur möglich, die Reduktion bis zur Alkoholgruppe zu leiten. Zur Hydrierung des Aminoketons zum Aminoalkohol wurde das Keton in Alkohol gelöst und bei Gegenwart von Palladium-Bariumsulfat-Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt. Die hergestellten Aminoketone und Aminoalkohole zeigen keine anästhesierenden Eigenschaften. Während die Aminoalkohole nach den bisherigen Feststellungen keine pharmakologische Wirkung zeigen, erzeugen die

Aminoketone eine gleiche Gefäßkontraktion wie die 6-Alkoxychinolyl-4-aminomethylketone. Das Ausbleiben der anästhesierenden Wirkung bei den hier hergestellten Aminoketonen steht im Widerspruch zu den Vermutungen, die man aus den Angaben von Kaufmann ziehen kann, der bei seinen Aminoketonen eine solche Wirkung festgestellt haben will. In den hergestellten Aminoderivaten ist einmal eine Alkoxygruppe, deren Bedeutung für die anästhesierende Wirkung schon verschiedentlich erklärt wurde, vorhanden und zum zweiten die für gefäßkontrahierende Stoffe typische Aminoketon- oder Aminoalkoholgruppe. Infolge der ausgeprägten Wirkung der Aminoketongruppe ist anzunehmen, daß diese Stoffe gegenüber den Gefäßmuskeln eine große Affinität besitzen; sie werden besonders in den Gefäßen aufgespeichert, so daß die Verbindungen mit den sensiblen Nerven nicht in Reaktion treten können. Daß nun die 6-Alkoxy-4-aminomethylketone anästhesierend wirken, kann nur so gedeutet werden, daß in diesen Stoffen die physiologische Bedeutung der Alkoxygruppe in 6-Stellung durch die im Pyridinring enthaltene Aminoketongruppe wenig beeinflusst wird.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Nach pharmakologischen Gesichtspunkten zusammengefaßt, ergibt sich:

a) Die Wirkung des Percains ist nicht von der Äthylendiamin-Gruppe abhängig, da die einfachen Diäthylamide der 2-Alkoxy-cinchoninsäuren ebenfalls anästhesierend wirken. Die größere Wirkungsstärke des Percains beruht auf seiner stärkeren Basizität.

b) Die anästhesierenden Eigenschaften der 2-Alkoxy-4-aminomethylchinoline beweisen, daß nicht die 2-Alkoxy-cinchoninsäure, sondern das 2-Alkoxychinolin als wirkende Gruppe angesehen werden muß. Die Karboxylgruppe der anästhesierenden 2-Alkoxy-cinchoninsäurederivate ist für die pharmakologische Wirkung ohne jeden Einfluß.

c) Durch Einführung von aliphatischen Alkylresten in die NH_2 -Gruppe der 2-Alkoxy-4-aminomethylchinoline bleibt die Wirkung erhalten. Werden die aliphatischen Alkylreste durch aromatische ersetzt, so entstehen Substanzen von schwächerer Basizität, die unwirksam sind.

d) Wird in die aliphatische Seitenkette der 2-Alkoxy-4-alkylaminomethylchinoline eine basisch reagierende Aminogruppe eingeführt, so entstehen Verbindungen, deren Unwirksamkeit durch eine zu starke Basizität und zu geringe Lipoidlöslichkeit bedingt sein kann.

e) Die 2-Alkoxychinolyl-4- α -aminoalkylketone besitzen nur gefäßkontrahierende, aber keine anästhesierenden Eigenschaften. Die Aminoketongruppierung bedingt starke Gefäßkontraktion; die Bedeutung des 2-Alkoxy-chinolin-Restes für die anästhesierende Wirkung wird hierdurch aufgehoben.

Versuchsteil.

1. 2-Chlorcinchoninsäurechlorid.

Chlorcinchoninsäure wird mit überschüssigem Thionylchlorid solange erhitzt, bis alles in Lösung gegangen ist. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand im Ölbad auf 150° erhitzt, bis er vollkommen flüssig geworden ist. Das Rohprodukt wird aus wenig Benzol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. = 86°.

2. N-2-Chlorcinchonyl-N'-azetyl-äthylendiamin.

9.8 g N-Azetyl-äthylendiamin¹⁸⁾ werden in etwa 50 g Wasser gelöst; zu dieser Lösung wird tropfenweise eine solche von 11.3 g 2-Chlorcinchoninsäurechlorid in 50 g Benzol zugesetzt. Die Eintragung des Säurechlorids muß unter Kühlung und stetem Umschütteln des Reaktionsgemisches erfolgen. Gegen Ende der Umsetzung wird Sodalösung zugesetzt, um die in geringer Menge entstandene Chlorcinchoninsäure in Lösung zu bringen. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute etwa 90%. Weiße Nadeln vom Schmp. = 245°.

0.1258 g Subst.: 15.5 ccm N₂ (19°, 771 mm). — 0.0898 g Subst.: 0.1890 g CO₂, 0.0393 g H₂O.

Ber.: C 57.7, H 4.8, N 14.4.

Gef.: C 57.4, H 4.9, N 14.6.

3. N-2-Äthoxycinchonyl-N'-azetyl-äthylendiamin.

In 100 g absolutem Alkohol werden 1.5 g Natrium gelöst; zu dieser Lösung werden in einer Portion 14.5 g N-2-Chlorcinchoninsäure-Derivat zugesetzt. Am Rückflußkühler wird 1½ bis 2 Stunden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und dann abgesaugt. Die trockene Substanz wird zweimal aus Xylol umkristallisiert. Weiße voluminöse Nadeln vom Schmp. = 209°. Ausbeute etwa 85%.

0.1150 g Subst.: 13.4 ccm N₂ (19°, 765 mm). — 0.1076 g Subst.: 0.2491 g CO₂, 0.0624 g H₂O.

Ber.: C 63.8, H 6.3, N 13.9.

Gef.: C 63.2, H 6.5, N 13.7.

4. N-2-Äthoxycinchonyl-N'-propionyl-äthylendiamin.

11 g N-Propionyl-äthylendiamin werden in etwa 50 g Wasser gelöst; zu dieser Lösung werden 11.7 g frisch hergestelltes 2-Äthoxycinchoninsäurechlorid¹⁹⁾, in wenig Benzol gelöst, tropfenweise und unter steter Kühlung gegeben. Nach der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit einem Überschuß von Sodalösung versetzt. Der abgesaugte Niederschlag wird mit heißem Alkohol ausgezogen; dabei bleibt ein geringer Teil ungelöst. Aus der alkoholischen Lösung wird das Äthylendiaminprodukt durch Zusatz von Wasser wieder ausgefällt. Zur Reinigung wird aus Xylol zweimal umkristallisiert. Schmp. = 204°.

0.1232 g Subst.: 13.6 ccm N₂ (18°, 765 mm). — 0.1033 g Subst.: 0.2458 g CO₂, 0.0618 g H₂O.

Ber.: C 64.8, H 6.6, N 13.3.

Gef.: C 64.9, H 6.7, N 13.0.

5. N,N'-Di-[2-Äthoxycinchonyl-]äthylendiamin.

1.5 g Äthylendiamin werden in wenig Wasser gelöst; zu dieser Lösung werden 11.7 g frisch hergestelltes 2-Äthoxycinchoninsäurechlorid, in wenig Benzol gelöst, tropfenweise und unter Kühlung zugesetzt. Das Reaktions-

¹⁸⁾ Chem. Ztrbl. 1933, II, 3616; A. Pat. 1 926 015.

¹⁹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 269, 422 (1931).

gemisch wird dann mit Sodalösung versetzt. Die feste Substanz wird aus Amylalkohol umkristallisiert. Schmp. = 280°. Die Substanz ist in Alkohol so gut wie unlöslich.

Bei dem Versuch zur Herstellung des N-2-Äthoxycinchonyläthyldiamins wurden 5 g 2-Äthoxycinchoninsäureäthylester²⁰⁾ und 2 g Äthylendiamin im Ölbad auf eine Temperatur von 140 bis 150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 5 g Wasser aufgenommen; der feste Rückstand wurde mit heißem Alkohol ausgezogen, ein beträchtlicher Teil blieb dabei ungelöst und wurde als N,N'-Di-[2-Äthoxy-cinchonyl]-äthylendiamin identifiziert. Der Alkoholauszug wurde eingedampft und der verbleibende Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Der auf diese Weise erhaltene Stoff war unveränderter 2-Äthoxycinchoninsäureäthylester.

0.1036 g Sbst.: 10.9 ccm N₂ (19°, 767 mm). — 0.1068 g Sbst.: 0.2654 g CO₂, 0.0554 g H₂O.

Ber.: C 68.1, H 5.6, N 12.2.
Gef.: C 67.8, H 5.8, N 12.4.

6. 2-Chlorcinchoninsäureamid.

2-Chlorcinchoninsäure wird mit der dreifachen Menge Thionylchlorid am Rückflußkühler solange erhitzt, bis die Säure vollkommen in Lösung gegangen ist. Das Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand in der 10fachen Menge Toluol gelöst. Diese Toluollösung wird portionsweise in konzentriertes Ammoniak eingetragen. Das ausgefallene Amid wird abgesaugt und aus Xylol umkristallisiert. Es ist in heißem Alkohol schwer löslich. Schmp. = 239/240°.

0.1156 g Sbst.: 12.9 ccm N₂ (19°, 764 mm). — 0.1290 g Sbst.: 0.2742 g CO₂, 0.0402 g H₂O.

Ber.: C 58.3, H 3.4, N 13.6.
Gef.: C 58.0, H 3.5, N 13.1.

7. 2-Äthoxycinchoninsäureamid.

2.3 g Natrium werden in 100 g absolutem Alkohol gelöst; dieser Lösung werden 15 g 2-Chlorcinchoninsäureamid zugesetzt. Auf dem Wasserbad wird ½ Stunde zum Sieden erhitzt und der Alkohol dann abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser angerührt und abgesaugt. Das Rohprodukt wird aus heißem Alkohol umkristallisiert. Schmp. = 200/201°. Ausbeute 90%.

0.1158 g Sbst.: 13.1 ccm N₂ (20°, 755 mm). — 0.0988 g Sbst.: 0.2410 g CO₂, 0.0468 g H₂O.

Ber.: C 66.6, H 5.6, N 12.9.
Gef.: C 66.5, H 5.3, N 13.1.

8. 2-Butyloxycinchoninsäureamid.

Darstellung aus Verbindung 6 und Natriumbutylat. Nach Beendigung der Reaktion wird das abgekühlte Gemisch mit Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wird auf dem Wasserbad, der Butylalkohol im Vakuum abdestilliert. Der feste Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. = 160°.

0.1290 g Sbst.: 12.4 ccm N₂ (19°, 764 mm). — 0.1124 g Sbst.: 0.2864 g CO₂, 0.0632 g H₂O.

Ber.: C 69.8, H 6.4, N 11.1.
Gef.: C 69.5, H 6.3, N 11.3.

²⁰⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 16, 2152.

9. 2-Chlorcinchoninsäurediäthylamid²¹⁾.

In 100 g Benzol werden 14.6 g Diäthylamin und 22.1 g 2-Chlorcinchoninsäurechlorid gelöst. Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wird die abgekühlte Flüssigkeit mit Sodalösung ausgeschüttelt. Die getrocknete Benzollösung wird verdampft und der Rückstand aus 50%igem Alkohol umkristallisiert. Schmp. = 124°.

10. 2-Butyloxycinchoninsäurediäthylamid.

Darstellung aus Verbindung 9 und Natriumbutylat. Nach dem Abdestillieren des Butylalkohols wird mit Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wird im Vakuum destilliert. Kp.₂₀ = 270°. Bei der Umkristallisation aus verdünntem Alkohol entstehen weiße Kristalle vom Schmp. = 62°.

0.1138 g Sbst.: 8.6 ccm N₂ (17°, 763 mm). — 0.1018 g Sbst.: 0.2694 g CO₂, 0.0728 g H₂O.

Ber.: C 71.9, H 8.1, N 9.3.

Gef.: C 72.2, H 8.0, N 8.9.

11. 2-Chlor-4-amino-chinolin.

16 g Clorcinchoninsäureamid (Verb. 6) werden mit einer Hypobromitlösung versetzt; es wird solange geschüttelt, bis auf einen kleinen Rest alles in Lösung gegangen ist. Die Hypobromitlösung wird so hergestellt, daß 16 g Natriumhydroxyd in 300 g Wasser gelöst und dann zu der kalten Lösung 12 g Brom zugesetzt werden. Nach dem Filtrieren der Amidlösung wird auf dem Wasserbade erhitzt. Nach kurzer Zeit trübt sich die Lösung, und das gewünschte Amin fällt aus; nach einstündigem Erwärmen ist die Umsetzung beendet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt unter Zusatz von Tierkohle in heißem Alkohol gelöst, filtriert und mit Wasser gefällt. Umkristallisation aus viel Toluol. Schmp. = 188°. Durch Zusatz von Salzsäure zur ätherischen Lösung und Umkristallisation der ausgefallenen Substanz aus wenig Wasser erhält man das Monochlorhydrat vom Schmp. = 250°.

0.1086 g Sbst.: 0.0864 g AgCl.

Ber.: Cl 19.8. Gef.: Cl 19.7.

12. 2-Äthoxy-4-amino-chinolin.

5.4 g 2-Äthoxycinchoninsäureamid (Verb. 7) werden mit 200 g einer Hypobromitlauge, die 4 g Brom und 8 g Kaliumhydroxyd enthält, unter Umschütteln übergossen; unter Entfärbung löst sich das Säureamid fast vollkommen auf. Nach dem Filtrieren wird auf dem Wasserbade erwärmt. Die gelbe Farbe der Lösung verschwindet allmählich; das Erhitzen wird $\frac{1}{4}$ Stunde fortgesetzt. Dabei fällt das Amin teils flüssig, teils fest aus. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt. Aus heißem Wasser oder auch aus Ligroin wird unkristallisiert. Ausbeute 80%. Weiße Nadeln vom Schmp. = 128°. Die Umsetzung des 2-Chlor-4-amino-chinolins mit Natriumäthylat geht nur langsam vor sich und ist wenig vollständig.

0.1078 g Sbst.: 13.6 ccm N₂ (19°, 762 mm). — 0.0990 g Sbst.: 0.2532 g CO₂, 0.0588 g H₂O.

Ber.: C 70.2, H 6.4, N 14.9.

Gef.: C 69.8, H 6.5, N 14.8.

²¹⁾ Chem. Ztrbl. 1929, I, 2922; 1933, I, 3597. D.R.P. 537 104.

13. 2-Butyloxy-4-amino-chinolin.

6.1 g 2-Butyloxycinchoninsäureamid (Verb. 8) werden mit einer Lösung, die 4 g Brom und 8 g Kaliumhydroxyd enthält, behandelt. Umsetzung wie bei Verb. 12. Das Rohprodukt wird in verdünnter Salzsäure gelöst und zur Entfernung von Nebenprodukten mit Äther ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wird mit Kaliumkarbonat gefällt. Das Rohprodukt wird aus Ligroin umkristallisiert, wobei man weiße Blättchen vom Schmp. = 85° erhält. Ausbeute ist geringer als bei Verbindung 12.

0.1068 g Sbst.: 11.8 ccm N₂ (21° 765 mm). — 0.1018 g Sbst.: 0.2676 g CO₂, 0.0662 g H₂O.

Ber.: C 72.1, H 7.5, N 12.9.
Gef.: C 71.7, H 7.3, N 12.9.

14. 2-Chlor-4-zyan-chinolin.

2-Chlorcinchoninsäureamid wird mit der 7fachen Menge Thionylchlorid etwa 8 Stunden am Rückflußkühler erhitzt, und zwar solange, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids wird das Reaktionsprodukt in Wasser gegossen und abgesaugt. Zur Entfernung von entstandenem 2-Oxycinchoninsäureamid wird die Substanz zerkleinert und mit starker Natronlauge geschüttelt. Die zurückbleibende, trockene Substanz wird aus hochsiedendem Ligroin umkristallisiert. Der in Ligroin schwer lösliche Stoff besteht aus unverändertem Ausgangsprodukt und kann erneut zur Nitrildarstellung benutzt werden. Ausbeute etwa 45%. Zur Analyse wurde die Substanz aus Alkohol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. = 156°.

0.1212 g Sbst.: 15.3 ccm N₂ (18°, 757 mm). — 0.1086 g Sbst.: 0.2528 g CO₂, 0.0242 g H₂O.

Ber.: C 63.8, H 2.6, N 14.9.
Gef.: C 63.5, H 2.5, N 14.7.

15. 2-Äthoxy-4-zyan-chinolin.

In 50 g absolutem Alkohol werden 2.3 g Natrium gelöst. Nachdem alles Natrium in Lösung gegangen ist, werden in einer Portion 18.8 g Chlorzyanchinolin zugesetzt. Unmittelbar nach dem Zusatz tritt eine ziemlich lebhaftere Reaktion ein, die durch nachträgliches Erhitzen von ½ Stunde vervollständigt wird. Der Alkohol wird abgedampft; der in der Kälte fest werdende Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und abgesaugt. Die trockene Substanz wird zur Reinigung aus einem Vakuumsäbelkolben destilliert. Das Destillat wird in der Vorlage fest und kann zur weiteren Reinigung aus Alkohol umkristallisiert werden. Ausbeute 80%. Schmp. = 86°.

0.1084 g Sbst.: 12.8 ccm N₂ (19°, 762 mm). — 0.1100 g Sbst.: 0.2920 g CO₂, 0.0510 g H₂O.

Ber.: C 72.7, H 5.0, N 14.1.
Gef.: C 72.4, H 5.2, N 13.8.

16. 2-Butyloxy-4-zyan-chinolin.

Darstellung aus Verbindung 14 und Natriumbutylat. Nach Beendigung der Reaktion wird der überschüssige Butylalkohol im Vakuum abdestilliert; der Rückstand wird in der Kälte mit Wasser aufgenommen und sofort mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äthers wird im Vakuum destilliert. Gelbes Öl vom Kp.₁₈ = 198°. Das Destillat wird in der Vorlage,

besonders bei starker Kühlung, fest und wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Schmp. = 31°.

0.0998 g Sbst.: 10.5 ccm N₂ (18°, 760 mm). — 0.1078 g Sbst.: 0.2918 g CO₂, 0.0586 g H₂O.

Ber.: C 74.3, H 6.2, N 12.4.
Gef.: C 73.9, H 6.1, N 12.3.

17. 2-Äthoxy-4-aminomethyl-chinolin.

10 g 2-Äthoxy-4-zyan-chinolin werden in 50 g Eisessig gelöst und dann mit Palladium-Bariumsulfat-Katalysator reduziert. Die Wasserstoffaufnahme wird durch schwaches Erwärmen auf etwa 40° unterstützt und bei einem Verbrauch von 2 Mol H₂ (2240 ccm) unterbrochen. Es ist darauf zu achten, daß der Wasserstoffverbrauch nicht zu schnell vor sich geht, wie es bei stärkerem Erhitzen der Eisessiglösung zu beobachten ist. Das Filtrat wird mit alkoholischer Salzsäure versetzt; dabei fällt das Chlorhydrat aus. Um die Ausfällung zu vervollständigen, wird Äther zugesetzt. Das isolierte Chlorhydrat wird dann in Wasser gelöst; die wässrige Lösung wird mit Kalilauge versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äthers wird der Rückstand im Vakuum destilliert. Die Base destilliert bei Kp.₂₀ = 205°. Schwach gelb gefärbtes Öl, das in der Vorlage allmählich erstarrt. Zur Reinigung kann die Base aus verdünntem Alkohol oder mittelsiedendem Ligroin umkristallisiert werden. Schmp. = 53°. Ausbeute im Höchstfall 65%. Das aus der ätherischen Lösung erhaltene Dichlorhydrat wird zur Reinigung in heißem Alkohol gelöst und warmes Azeton bis zur geringen Trübung zugesetzt. Schmp. = 230° (unter Zersetzung).

Analyse der Base: 0.1090 g Sbst.: 15.9 ccm N₂ (18°, 755 mm). — 0.1130 g Sbst.: 0.2936 g CO₂, 0.0688 g H₂O.

Ber.: C 71.3, H 6.9, N 13.8.
Gef.: C 70.8, H 6.8, N 13.5.

18. 2-Butyloxy-4-aminomethyl-chinolin.

2-Butyloxy-4-zyan-chinolin wird in Eisessig gelöst und unter denselben Bedingungen, wie bei Verbindung 17 angegeben ist, reduziert. Die Base destilliert bei Kp.₁₇ = 225°. Das in der Kälte fest werdende Destillat wird aus mittelsiedendem Ligroin umkristallisiert. Schmp. = 51°. Das Dichlorhydrat wird durch Lösen in heißem Alkohol und Fällung mit Azeton gereinigt. Schmp. = über 230°.

Analyse der Base: 0.1042 g Sbst.: 10.7 ccm N₂ (21°, 759 mm). — 0.0978 g Sbst.: 0.2622 g CO₂, 0.0662 g H₂O.

Ber.: C 73.0, H 7.8, N 12.2.
Gef.: C 73.2, H 7.6, N 11.9.

19. 2-Äthoxy-4-propylaminomethyl-chinolin.

Zu 2 g 2-Äthoxy-4-aminomethyl-chinolin (Verbindung 17) werden 0.7 g Propionaldehyd zugesetzt, dabei tritt schwache Erwärmung ein. Die Wasserabspaltung wird durch gelindes Erwärmen vervollständigt. Die alkoholische Lösung wird dann katalytisch hydriert. Der Rückstand des Filtrats wird mit Äther aufgenommen und dann mit so viel alkoholischer Salzsäure versetzt, daß 1 Mol Salzsäure 1 Mol Amin entspricht. Das Monochlorhydrat wird zur Reinigung in heißem Alkohol gelöst, dann wird dasselbe Volumen Azeton zugesetzt. Die Abscheidung der Kristalle wird durch starke Kühlung vervollständigt. Schmp. = 207°.

0.1388 g Sbst.: 4.8 ccm ⁿ/₁₀ AgNO₃.

Ber.: HCl 12.3. Gef.: HCl 12.6.

20. 2-Butyloxy-4-propylaminomethyl-chinolin.

2.3 g von Verbindung 18 und 0.7 g Propionaldehyd werden kondensiert und reduziert. Aufarbeitung und Darstellung des Monochlorhydrats wie bei Verbindung 19. Umkristallisation aus einem Gemisch von Alkohol und Azeton. Schmp. = 213° (Monochlorhydrat).

0.1490 g Sbst.: 4.7 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.

Ber.: HCl 11.7. Gef.: HCl 11.5.

21. 2-Äthoxy-4-isobutylaminomethyl-chinolin.

2 g 2-Äthoxy-4-aminomethyl-chinolin (Verbindung 17) und 0.75 g Isobutyraldehyd werden miteinander gemischt; die alkoholische Lösung wird katalytisch hydriert und das Filtrat weitgehend eingedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Das Dichlorhydrat wird in heißem Alkohol gelöst und in der Wärme mit derselben Menge Azeton versetzt. Die beim Abkühlen sich abscheidenden Kristalle schmelzen bei 115° (Dichlorhydrat).

0.1234 g Sbst.: 7.38 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.

Ber.: HCl 22.1. Gef.: HCl 21.8.

22. 2-Butyloxy-4-isobutylaminomethyl-chinolin.

2-Butyloxy-4-aminomethyl-chinolin und Isobutyraldehyd werden, wie unter Verbindung 21 angegeben, kondensiert und reduziert. Das ursprünglich flüssige Chlorhydrat wird mit Azeton digeriert; die feste Substanz wird abgesaugt. Zur Reinigung wird sie in Alkohol gelöst und mit Azeton gefällt. Schmp. = 120° (Dichlorhydrat).

0.1518 g Sbst.: 8.28 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.

Ber.: HCl 20.3. Gef.: HCl 19.9.

23. 2-Äthoxy-4-benzylaminomethyl-chinolin.

1.5 g 2-Äthoxy-4-aminomethyl-chinolin und 0.75 g frisch destillierter Benzaldehyd werden in wenig Alkohol gelöst; das Gemisch wird 10 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Die alkoholische Lösung wird katalytisch hydriert, dann wird vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol verdampft. Der Rückstand bildet, aus wenig Alkohol umkristallisiert, weiße Blättchen vom Schmp. = 79°. Zur Lösung der Base in Azeton wird alkoholische Salzsäure zugesetzt. Das ausgefallene Chlorhydrat liefert nach der Umkristallisation aus wenig Wasser das Monochlorhydrat vom Schmp. = 131°.

0.1644 g Sbst.: 4.78 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.

Ber.: HCl 11.0. Gef.: HCl 10.7.

24. 2-Butyloxy-4-benzylaminomethyl-chinolin.

Darstellung aus 2-Butyloxy-4-aminomethyl-chinolin und Benzaldehyd. Aufarbeitung wie bei Verbindung 23. Das Chlorhydrat wird aus einem Gemisch von absolutem Alkohol und Azeton umkristallisiert. Schmp. = 130° (Dichlorhydrat). Wird das Dichlorhydrat aus wenig Wasser umkristallisiert, so fällt in der Kälte das Monochlorhydrat aus. Schmp. = 177°.

0.1422 g Sbst.: 3.86 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.

Ber.: HCl 10.2. Gef.: HCl 10.0.

25. 2-Äthoxy-4-[β-phenyläthyl-]aminomethyl-chinolin.

2 g 2-Äthoxy-4-aminomethyl-chinolin (Verbindung 17) werden in wenig Alkohol gelöst, dazu wird unter guter Kühlung 1.2 g frisch destillierter Phenylazetaldehyd zugesetzt und sofort hydriert. Im Filtrat wird der Alkohol

abdestilliert und der Rückstand in Äther gelöst. Zur ätherischen Lösung wird alkoholische Salzsäure zugesetzt; es fällt ein Chlorhydrat aus, das nicht fest wird. Der Äther wird vorsichtig abgegossen. Der Rückstand wird aus wenig Wasser umkristallisiert; es entsteht so das Monochlorhydrat vom Schmelzpunkt = 250°.

0.1376 g Sbst.: 3.9 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.
Ber.: HCl 10.5. Gef.: HCl 10.4.

26. 2-Butyloxy-4- $[\beta$ -phenyläthyl]-aminomethyl-chinolin.

2-Butyloxy-4-aminomethyl-chinolin und Phenylazetaldehyd werden katalytisch hydriert, analog wie bei Verbindung 25. Das ölige Chlorhydrat wird aus wenig Wasser umkristallisiert. Schmp. = 134° (Monochlorhydrat).

0.1584 g Sbst.: 4.0 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.
Ber.: HCl 9.7. Gef.: HCl 9.5.

27. 2-Äthoxy-4-phenylisopropyl-aminomethyl-chinolin.

2 g von Verbindung 17 werden in wenig Alkohol gelöst, 1.4 g Benzylmethylketon werden zugesetzt; die Lösung wird $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und dann katalytisch hydriert. Durch schwaches Erwärmen wird die Reduktion beschleunigt. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand in Äther gelöst; diese Lösung wird mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Es entsteht hierbei das Dichlorhydrat, das zur Reinigung in absolutem Alkohol gelöst und dann mit Azeton versetzt wird. Schmp. = 110° (Dichlorhydrat). Das Dichlorhydrat löst sich in Wasser mit saurer Reaktion.

0.1530 g Sbst.: 7.7 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.
Ber.: HCl 18.6. Gef.: HCl 18.4.

28. 2-Butyloxy-4-phenylisopropyl-aminomethyl-chinolin.

Darstellung aus Verbindung 18 und Benzylmethylketon, Aufarbeitung wie bei Verbindung 27. Zur Reinigung des Dichlorhydrats wird die alkoholische Lösung mit wenig Tierkohle gekocht, filtriert und etwas eingedampft, nochmals mit einigen Tropfen alkoholischer Salzsäure versetzt und zur heißen Lösung soviel Essigester gegeben, bis gerade Trübung eintritt. In der Kälte erfolgt die Auskristallisation. Schmp. = 115° (Dichlorhydrat). Wird das Dichlorhydrat in Wasser gelöst, so tritt Hydrolyse zum Monochlorhydrat ein. Aus der Lösung kristallisiert es in der Kälte. Schmp. = 156° (Monochlorhydrat).

Analyse des Monochlorhydrats: 0.1410 g Sbst.: 3.55 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.
Ber.: HCl 9.4. Gef.: HCl 9.2.

29. 2-Äthoxy-4- $[\beta$ -diäthylaminoäthyl]-aminomethyl-chinolin.

2 g 2-Äthoxy-4-aminomethyl-chinolin (Verbindung 17) und 1.8 g β -Diäthylaminochlorid-Chlorhydrat²²⁾ werden 10 Stunden im Ölbad auf eine Temperatur von 150° bis 160° erhitzt. Der erkaltete Rückstand wird mit heißem Wasser aufgeschlemmt, dann wird mit Sodalösung versetzt und mit Äther ausgezogen. Der Rückstand der ätherischen Lösung wird im Vakuum bis auf 220° erhitzt, dabei geht unverändertes Diäthylaminoäthylchlorid und 2-Äthoxy-4-aminomethyl-chinolin über. Der Rückstand im Destillationskolben

²²⁾ J. chem. Soc. London 1928, II, 2437.

wird in Äther gelöst und mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Zur Reinigung wird das Trichlorhydrat aus einem Gemisch von Alkohol und Essigester mehrmals umkristallisiert. Schmp. = 128°.

0.1390 g Sbst.: 10.0 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.
Ber.: HCl 26.6. Gef.: HCl 26.1.

30. 2-Äthoxy-4-[γ -methylamino- β , β -dimethylpropyl]-aminomethyl-chinolin.

2 g 2-Äthoxy-4-aminomethyl-chinolin (Verbindung 17) und 1.2 g β -Methylamino- α , α -dimethylpropionaldehyd²³⁾ werden auf dem Wasserbade kurze Zeit auf 60° erwärmt, bis eine deutliche Ausscheidung von Wasser festzustellen ist. Das Reaktionsprodukt wird in Alkohol gelöst und dann katalytisch reduziert. Der eingedampfte Rückstand wird mit Äther aufgenommen und dann durch Zusatz von alkoholischer Salzsäure das Chlorhydrat ausgefällt. Das Rohprodukt wird in wenig Wasser gelöst und in der Hitze mit soviel Azeton versetzt, bis gerade eine Trübung eintritt. Diese Reinigungsmethode wird wiederholt. Schmp. = 121° (Trichlorhydrat).

0.1576 g Sbst.: 11.3 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.
Ber.: HCl 26.6. Gef.: HCl 26.2.

31. 2-Äthoxy-4-[γ -diäthylamino- β , β -dimethylpropyl]-aminomethyl-chinolin.

Darstellung aus Verbindung 17 und β -Diäthylamino- α , α -dimethylpropionaldehyd, ähnlich wie bei Verbindung 30. Zur Reinigung des Trichlorhydrats wird dieses in wenig Wasser gelöst und die heiße Lösung mit Azeton bis zur beginnenden Trübung versetzt. Sofort nach dem Absaugen wird das Chlorhydrat im Vakuumexsikkator getrocknet. Schmp. = 71°.

0.1462 g Sbst.: 9.73 ccm n_{10}^{20} AgNO₃.
Ber.: HCl 24.1. Gef.: HCl 24.3.

32. 2-Äthoxy-chinoly-4-methylketon.

2.9 g Magnesium werden mit 50 g absolutem Äther übergossen und 7 g Methyljodid in kleinen Mengen zugegeben. Nach Beendigung der Grignard-Reaktion wird die Reaktionsmasse, ohne daß filtriert wird, einer auf 100° erhitzten Lösung von 9.9 g 2-Äthoxy-4-zyan-chinolin in 50 g Anisol zugesetzt. Nachdem der Äther größtenteils verdampft ist, wird der Rückstand am Rückflußkühler $\frac{3}{4}$ Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Eis zersetzt und zum Lösen des entstandenen Magnesiumoxyds festes Ammoniumchlorid zugesetzt. Das Anisol wird durch Wasserdampfdestillation entfernt; der Rückstand wird mit Äther aufgenommen. Der Ätherauszug wird getrocknet und verdampft. Bei Kp.₂₀ = 195° bis 200° geht ein gelbes Öl über, das in der Vorlage allmählich erstarrt. Zur Reinigung wird das Keton in wenig heißem Alkohol gelöst und dann soviel heißes Wasser zugesetzt, bis eine Trübung eintritt. Weiße Kristalle vom Schmp. = 57°. Ausbeute 50%. Zur Darstellung des Chlorhydrats wird das Keton in absolutem Äther gelöst und mit alkoholischer Salzsäure gefällt. Zur Reinigung wird das Salz in Azeton gelöst und mit absolutem Äther wieder ausgefällt. Schmp. = 108°. Das Chlorhydrat wird in wässriger Lösung hydrolytisch gespalten.

²³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 65, 378 (1932).

Darstellung des Pikrats: Das Keton wird in wenig Alkohol gelöst und mit einer gesättigten, alkoholischen Pikrinsäure-Lösung versetzt. Durch Umkristallisation aus Toluol wird das Pikrat gereinigt. Schmp. = 101°.

Analyse der Base: 0.1074 g Sbst.: 5.6 ccm N₂ (18°, 764 mm). — 0.1038 g Sbst.: 0.2752 g CO₂, 0.0556 g H₂O.

Ber.: C 72.5, H 6.1, N 6.5.
Gef.: C 72.4, H 6.0, N 6.2.

33. 2-Äthoxy-chinolyl-4-brommethylketon.

2.1 g 2-Äthoxy-chinolyl-4-methylketon werden in 20 ccm reinem Schwefelkohlenstoff gelöst; dieser Mischung wird in der Kälte eine Lösung von 1.6 g Brom in wenig Schwefelkohlenstoff tropfenweise zugesetzt. Der Zusatz der Bromlösung muß so erfolgen, daß nach jedem Tropfen erst Entfärbung eintritt. Das Bromhydrat fällt zunächst ölig aus. Um die Umsetzung zu vervollständigen, wird das Reaktionsgemisch mehrere Stunden in einer Kältemischung aufbewahrt. Das jetzt feste Produkt wird abgesaugt und auf der Nutsche mit reinem Schwefelkohlenstoff nachgewaschen. Das Bromhydrat bildet gelbe Nadeln vom Schmp. = 80°.

0.1040 g Sbst.: 0.1042 g AgBr. —

Ber.: Br 42.7. Gef.: Br 42.4.

34. 2-Äthoxy-chinolyl-4-diäthylaminomethylketon.

3.7 g des Bromhydrats vom 2-Äthoxy-chinolyl-4-brommethylketon werden in wenig absolutem Alkohol gelöst, 1.7 g wasserfreies Diäthylamin werden zugesetzt und dann wird das Gemisch 2 bis 3 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdampfen des Alkohols wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und das Reaktionsprodukt mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wird im Vakuum destilliert. Bei Kp.₁₈ = 175° geht ein schwach gelbliches Öl über. Ausbeute 60%. Zur Darstellung des Dichlorhydrats wird das Öl in Äther gelöst und mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Nach längerer Abkühlung wird das Dichlorhydrat fest und kann aus Azeton umkristallisiert werden. Schmp. = 65°.

Analyse des Chlorhydrats: 0.1140 g Sbst.: 6.25 ccm n_{10} AgNO₃. 0.1234 g Sbst.: 8.3 ccm N₂ (17°, 755 mm). — 0.1086 g Sbst.: 0.2352 g CO₂, 0.0572 g H₂O.

Ber.: C 57.0, H 6.1, N 7.8, HCl 20.4.
Gef.: C 56.4, H 5.9, N 7.9, HCl 20.2.

35. 2-Äthoxy-chinolyl-4-[β-diäthylamino-α-oxy]-äthan.

3.6 g Dichlorhydrat der Verbindung 34 werden in Alkohol gelöst und bei Gegenwart von Palladium-Bariumsulfat-Katalysator mit Wasserstoff behandelt. Die Wasserstoffaufnahme erfolgt langsam und ist nach einem Verbrauch von 1 Mol H₂ beendet. Die filtrierte alkoholische Lösung wird verdampft; der Rückstand wird aus einem Gemisch von Alkohol und Azeton umkristallisiert. Schmp. = 157°.

0.1058 g Sbst.: 6.7 ccm N₂ (19°, 763 mm). — 0.0958 g Sbst.: 0.1992 g CO₂, 0.0564 g H₂O.

Ber.: C 56.7, H 6.6, N 7.8.
Gef.: C 56.8, H 6.6, N 7.5.

36. 2-Äthoxy-chinolyl-4-äthylketon.

2.9 g Magnesium werden mit 50 g absolutem Äther übergossen und in kleinen Portionen 15.6 g Äthyljodid hinzugefügt. Nach Beendigung der Grignard-Reaktion wird die Reaktionsmasse in eine Lösung von 9.9 g 2-Äthoxy-4-zyan-chinolin in 50 g Anisol eingegossen. Aufarbeitung wie bei Verbindung 32. Ausbeute 56%. Gelbes Öl vom Kp.₂₀ = 198/203°. Das Chlorhydrat wird

durch Lösen in Azeton und Fällung mit absolutem Äther gereinigt. Schmp. = 90°. Darstellung des Pikrats aus dem Keton und einer alkoholischen Pikrinsäure-Lösung. Umkristallisation aus Toluol. Schmp. = 158°.

Analyse des Pikrats: 0.1214 g Sbst.: 12.2 ccm N₂ (18°, 767 mm). — 0.1154 g Sbst.: 0.2232 g CO₂, 0.0424 g H₂O.

Ber.: C 52.4, H 3.9, N 12.2.
Gef.: C 52.7, H 4.1, N 11.9.

37. 2-Äthoxy-chinolyl-4- α -bromäthylketon.

2.3 g 2-Äthoxy-chinolyl-4-äthylketon in Schwefelkohlenstoff werden, wie bei Verbindung 33 angegeben ist, mit 1.6 g Brom zur Reaktion gebracht. Das erhaltene Bromhydrat hat einen Schmp. = 114°.

0.1182 g Sbst.: 0.1138 g AgBr.

Ber.: Br 41.1. Gef.: Br 40.9.

38. 2-Äthoxy-chinolyl-4- α -diäthylaminoäthylketon.

Das Bromhydrat (Verbindung 37) und 2 Mol Diäthylamin werden in wenig Alkohol gelöst; die Lösung wird auf dem Wasserbad erhitzt. Aufarbeitung wie bei Verbindung 34. Gelbes Öl vom Kp.₁₈ = 175/180°. Das Dichlorhydrat wird aus wenig Azeton umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. = 89°.

Analyse des Chlorhydrats: 0.1058 g Sbst.: 6.7 ccm N₂ (19°, 763 mm). — 0.1202 g Sbst.: 0.2548 g CO₂, 0.0646 g H₂O.

Ber.: C 57.9, H 6.4, N 7.5.
Gef.: C 57.8, H 6.0, N 7.4.

39. 2-Äthoxy-chinolyl-4-propylketon.

Die Grignard-Lösung, hergestellt aus 2.9 g Magnesium und 12.3 g Propylbromid, wird einer Auflösung von 9.9 g 2-Äthoxy-4-zyan-chinolin in Anisol zugesetzt. Aufarbeitung wie bei Verbindung 32. Gelbes Öl bei Kp.₂₀ = 190/200°. Pikrat wird aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. = 150°.

Analyse des Pikrats: 0.1026 g Sbst.: 10.0 ccm N₂ (20°, 757 mm). — 0.1186 g Sbst.: 0.2328 g CO₂, 0.0434 g H₂O.

Ber.: C 53.4, H 4.2, N 11.8.
Gef.: C 53.5, H 4.1, N 11.6.

40. 2-Äthoxy-chinolyl-4- α -brompropylketon.

2.5 g 2-Äthoxy-chinolyl-4-propylketon werden, wie bei Verbindung 33 ausgeführt ist, mit 1.6 g Brom zur Reaktion gebracht. Gelbe Nadeln des Bromhydrats vom Schmp. = 123°.

0.1224 g Sbst.: 0.1154 g AgBr.

Ber.: Br 39.7. Gef.: Br 40.1.

41. 2-Äthoxy-chinolyl-4- α -diäthylaminopropylketon.

Verbindung 40 wird unter denselben Bedingungen, wie bei Verbindung 34 angegeben, mit 2 Mol Diäthylamin zur Reaktion gebracht. Gelbes Öl bei Kp.₂₀ = 180°. Das Dichlorhydrat wird aus wenig Azeton umkristallisiert. Schmp. = 100°.

Analyse des Chlorhydrats: 0.1146 g Sbst.: 7.1 ccm N₂ (19°, 765 mm). — 0.1310 g Sbst.: 0.2820 g CO₂, 0.0760 g H₂O.

Ber.: C 58.9, H 6.7, N 7.2.
Gef.: C 58.7, H 6.5, N 7.3.