

### 332. Sigmund Fränkel und Oskar Grauer: Synthese des Aminoaceto-8-methoxychinolins.

[Aus dem Laboratorium der Ludwig-Spiegler-Stiftung in Wien.]

(Eingegangen am 21. Juli 1913.)

Seit der Erkenntnis der Konstitution des Adrenalins wurde eine große Reihe von Untersuchungen gemacht, um die Beziehungen der einzelnen Gruppen des Adrenalin-Moleküls zu seiner blutdrucksteigernden Wirkung festzustellen. Diese haben gezeigt, daß beim Verlängern der Seitenkette um einen weiteren Kohlenstoff die Aktivität zurückgeht, und daß der beste Aufbau eines fettaromatischen Amins das Adrenalin selbst ist, d. h. ein Benzolring mit einer Seitenkette von 2 Kohlenstoffatomen, von denen der  $\alpha$ -Kohlenstoff eine Aminogruppe trägt. Die Wirksamkeit des Amins ist hauptsächlich durch die Gegenwart einer Aminogruppe bedingt, welche vom Benzolkern durch 2 Kohlenstoffe getrennt ist. Jede Änderung des basischen Charakters dieser Amine vernichtet die physiologische Wirkung.

Es war unsere Absicht, adrenalin-ähnliche Körper der Chinolin-Reihe aufzubauen, und zwar von Aldehyden ausgehend, aber wir konnten weder vom Chinolin, noch vom 8-Oxy-chinolin zu dem entsprechenden Aldehyd gelangen. Wir versuchten dann das  $\omega$ -Chlor-chinaldin darzustellen und mit Cyankalium umzusetzen, um durch Reduktion des gebildeten Cyanids zur Base zu gelangen, aber auch dies mißlang. Es mißlang auch der Versuch,  $\beta$ -Chlor-chinolin mit Chloräthylalkohol und Natrium zu kondensieren. Da diese Wege sich als ungangbar erwiesen, versuchten wir Chlor-acetylchlorid und Aluminiumchlorid auf Chinolin einwirken zu lassen, aber auch dies führte zu keinem Resultat, ebensowenig wie beim 8-Oxy-chinolin. Wir haben daher Chlor-acetylchlorid und Aluminiumchlorid auf 8-Methoxy-chinolin einwirken lassen und stellten so in sehr guter Ausbeute Chloraceto-methoxy-chinolin dar. Als wir dieses mit konzentriertem, wäßrigem Ammoniak in das Aminoaceto-methoxy-chinolin verwandeln wollten, bildete sich wohl Salmiak, aber das wahrscheinlich gebildete Amin verharzte und konnte nicht rein isoliert werden. Der gleiche Mißstand ergab sich bei Verwendung von alkoholischem Ammoniak. Wir haben daher Chloraceto-methoxy-chinolin mit Phthalimid-kalium umgesetzt und dann aus dem gebildeten Phthalylaminoaceto-methoxy-chinolin, das wir rein dargestellt haben, das salzsaure Salz des Aminoaceto-8-methoxy-chinolins dargestellt. Über die Wirksamkeit dieser Substanz und die Überführung in den entsprechenden sekundären Alkohol, sowie die

Bestimmung der Stellung der Seitenkette werden wir später berichten.

### Experimentelles.

#### Darstellung von 8-Methoxy-chinolin.

Wir bedienten uns anfangs des Verfahrens von Bedall und Fischer<sup>1)</sup>. Bei diesem Verfahren ist die Ausbeute sehr schlecht und das gewonnene Methoxy-chinolin erstarrt selbst in einer Kältemischung nicht. Auch als wir statt Jodmethyl Dimethylsulfat verwendeten, konnte man die Ausbeute nicht verbessern. Wir fanden aber, daß selbst bei wiederholtem Ausäthern noch sehr viel Methoxy-chinolin in der Lösung verbleibt, welches nicht in den Äther hineingeht, hingegen sich mit Benzol bei kontinuierlicher Extraktion gewinnen läßt. Das Rohprodukt wird mehrmals im Vakuum destilliert; man erhält so einen rein weißen Körper, der meist in der Vorlage, sonst aber in der Kältemischung, erstarrt. Man preßt ihn auf gekühlten Tonplatten ab, er verträgt dann Zimmertemperatur sehr gut, ohne seine Konsistenz zu ändern. 8-Methoxy-chinolin destilliert bei 172° und 24 mm Druck. Die Anteile des Methoxy-chinolins, welche unter 160° sieden, konnten aber nicht weiter gereinigt werden. Aus den Tonscherben erhält man durch Extraktion mit Benzol wieder einen Teil, der sich durch fraktionierte Destillation reinigen läßt. Das reine *o*-Chinanisol (8-Methoxy-chinolin) ist leicht löslich in Petroläther, aus dem es in langen, farblosen Nadeln oder auch Nadeln drusen krystallisiert. An der Luft färbt es sich nach längerer Zeit gelb bis braun; es gibt sowohl ein Platinat als ein Pikrat. Letzteres ist rein gelb, schwer löslich in kaltem Alkohol und Wasser. Es färbt sich bei 130° dunkel und zersetzt sich bei 143°.

1 Mol 8-Methoxy-chinolin wurde in möglichst wenig warmem Petroläther gelöst und auf Zimmertemperatur abgekühlt. Dieser Lösung wurde etwas mehr als 1 Mol. Chlor-acetylchlorid zugefügt und unter Rückflußkühlung in kleinen Mengen 2 Mol. frisch bereitetes, völlig trocknes Aluminiumchlorid unter Schütteln eingetragen. Anfangs wird gekühlt, später erwärmt. Eine Reaktionsdauer von 20 Stunden, wobei 9 Stunden erwärmt wurde, erwies sich als die günstigste. Schließlich versetzt man das Reaktionsprodukt mit Eis und konzentrierter Salzsäure und scheidet die petrolätherische Schicht von der wäßrigen. Nach Abdestillieren des Petroläthers erstarrt der Rückstand in einer Kältemischung und wird im Eiskasten auf Tonplatten gestrichen. Hierauf destilliert man die Krystalle, fraktioniert im Vakuum und zwar mehrere Male.

Das reine Chloraceto-methoxy-chinolin siedet bei 152° und 22 mm Druck.

<sup>1)</sup> B. 12, 2570 [1879].

Extrahiert man die wäßrige Schicht mit Äther, so erhält man eine kleine Menge Monochlor-essigsäure.

0.1724 g Sbst.: 0.1612 g CO<sub>2</sub>, 0.0505 g H<sub>2</sub>O. — 0.1288 g Sbst.: 0.1962 g AgCl.

CH<sub>2</sub>Cl.CO<sub>2</sub>H. Ber. C 25.40, H 3.20, Cl 37.55.

Gef. » 25.51, » 3.28, » 37.66.

Die Ausbeute an Chloraceto-methoxy-chinolin beträgt, wenn man von reinem Methoxy-chinolin ausgeht, 80 % der Theorie. Die Substanz ist weiß, leicht löslich in Alkohol und Äther, löslich in Petrol-äther und ist sehr flüchtig. Schmp. 58°. Sie bewirkt selbst in sehr verdünnter Lösung Hautekzeme, reizt die Augen zu Tränen und macht sehr heftige Entzündungen aller sichtbaren Schleimhäute. Die Analyse der über Schwefelsäure getrockneten Substanz ergab:

0.1994 g Sbst.: 0.4477 g CO<sub>2</sub>, 0.0789 g H<sub>2</sub>O. — 0.1713 g Sbst.: 0.3848 g CO<sub>2</sub>, 0.0697 g H<sub>2</sub>O. — 0.005673 g Sbst.: 0.012711 g CO<sub>2</sub>, 0.002333 g H<sub>2</sub>O. — 0.1197 g Sbst.: 0.0743 g AgCl. — 0.1804 g Sbst.: 0.1115 g AgCl. — 0.004250 g Sbst.: 0.002646 g AgCl.

C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>N(OCH<sub>3</sub>).CO.CH<sub>2</sub>Cl(C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>Cl).

Ber. C 61.14, H 4.28, Cl 15.06.

Gef. » 61.22, 61.27, 61.11, » 4.42, 4.55, 4.60, » 15.32, 15.28, 15.40.

Ein Teil obiger Bestimmungen wurde auf mikroanalytischem Wege nach Pregl ausgeführt.

#### Phthalylaminoaceto-8-methoxy-chinolin.

1 Mol. Chloraceto-methoxy-chinolin wurde mit 2 Mol. Phthalimid-kalium in der Reibschale gut verrieben und darauf in zugeschmolzenem Rohre 2½ Stunden auf 160—170° im Glycerinbade erhitzt, bei welcher Temperatur sich das Substanzgemenge gelb zu färben und zu erweichen beginnt. Im Waschwasser des Reaktionsproduktes fanden wir 93 % des in der Ausgangssubstanz enthaltenen Chlors. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Waschen mit Wasser bis zur Chlorfreiheit mit siedendem Alkohol aufgenommen, mit Tierkohle gekocht und kristallisiert.

Wir erhielten durch wiederholtes Fraktionieren aus Alkohol und schließlich aus Ligroin eine weiße Substanz, die bei 219° schmolz. Sie beginnt schon vor dem Schmelzen zu erweichen. Für die Analyse wurde sie im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.2013 g Sbst.: 0.5101 g CO<sub>2</sub>, 0.0739 g H<sub>2</sub>O. — 0.1845 g Sbst.: 0.4681 g CO<sub>2</sub>, 0.0646 g H<sub>2</sub>O. — 0.005637 g Sbst.: 0.014364 g CO<sub>2</sub>, 0.002136 g H<sub>2</sub>O. — 0.1411 g Sbst.: 9.9 ccm N (16°, 747 mm). — 0.0963 g Sbst.: 6.7 ccm N (18°, 753 mm). — 0.004130 g Sbst.: 0.296 ccm N (19°, 750 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>N(OCH<sub>3</sub>).CO.CH<sub>2</sub>.N(CO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>).

Ber. C 69.34, H 4.07, N 8.09.

Gef. » 69.16, 69.20, 69.48, » 4.10, 3.91, 4.24, » 8.14, 8.08, 8.26.

Wir haben die Phthalyl-Verbindung und zwar je 1.5 g mit 25 ccm konzentrierter Salzsäure in einem Druckrohr eingeschlossen und 4 Stunden auf 190—200° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit Wasser versetzt und filtriert; das Filtrat noch ausgeäthert. Der im Wasser unlösliche Anteil erwies sich als chlor- und stickstofffrei; er schmolz bei 209° und wurde als Phthalsäure identifiziert. Die salzsaure Lösung wurde im Vakuum stark eingengt, bis sie erstarrte, hierauf nochmals mit Äther gewaschen und die erstarrte Masse aus Wasser umgelöst und wieder bis zum Erstarren eingengt, da die Substanz aus Wasser nicht krystallisiert.

Wir haben sie aus Chloroform, in dem sie sehr schwer löslich ist und aus 40-prozentigem Alkohol umkrystallisiert; sie schmilzt dann bei 198°, wobei sie sich rot färbt und in die Capillare aufsteigt. Die Analysen dieser Substanz ergaben:

0.1644 g Sbst.: 0.3194 g CO<sub>2</sub>, 0.0784 g H<sub>2</sub>O. — 0.1278 g Sbst.: 10.96 ccm N (6°, 754 mm). — 0.1317 g Sbst.: 0.1058 g AgCl.

C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>N(OCH<sub>3</sub>).CO.CH<sub>2</sub>.NH<sub>2</sub>, 1½ HCl (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, 1½ HCl).

Ber. C 53.18, H 5.02, N 10.34, Cl 19.16.

Gef. » 52.98, » 5.33, » 10.05, » 19.87.

### 333. A. E. Tschitschibabin:

#### Über Isomerie des Tri- $\alpha$ -naphthyl-carbinols, den HHrn. J. Schmidlin und M. Bergmann zur Entgegnung.

(Eingegangen am 14. Juni 1913.)

Gemäß der Behauptung von Schmidlin und Massini<sup>1)</sup> sollte das Tri- $\alpha$ -naphthyl-carbinol in zwei isomeren Formen existieren, nämlich in einer unbeständigen Form, die nur als Krystalläther- bzw. Krystallbenzol-Verbindung von den Verfassern erhalten worden war, und in einer beständigen gut krystallisierenden Form vom Schmp. 165—166°, die nach Schmidlin und Massini weder Krystalläther noch Krystallbenzol binden kann.

Von mir wurde bewiesen<sup>2)</sup>, daß die erste Verbindung das wahre Tri- $\alpha$ -naphthyl-carbinol vorstellt, welches von mir auch in Krystallen dargestellt wurde, die keinen Krystalläther bzw. kein Krystallbenzol enthalten, und daß das zweite Carbinol, welches von Schmidlin und Massini als »beständiges Trinaphthyl-carbinol« bezeichnet wurde, in der Tat das Oxydationsprodukt des ersten

<sup>1)</sup> B. 42, 2397 [1909].

<sup>2)</sup> J. pr. [2] 84, 760 [1911]. *Z.* 43, 1507 [1911].