

310. Paul Friedländer und Arthur Weinberg: Zur Kenntniss des Carbostyrils.

[Mittheilung aus dem chem. Laborat. der Akad. der Wissensch. zu München.]

(Eingegangen am 4. Juni; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. Pinner.)

Von verschiedener Seite sind in letzter Zeit Versuche gemacht, die Constitution gewisser sauerstoffhaltiger Pyridin- und Py-Chinolin-derivate aufzuklären, wobei es sich wesentlich um die Frage handelte, ob dieselben als Lactam- oder als Lactimverbindungen aufzufassen seien, ob sie die Atomgruppierung NH, CO oder NC(OH) enthalten.

Zur Entscheidung dieser Frage schienen die Alkylderivate der Verbindungen ein bequemes und sicheres Mittel zu bieten; die Eigenschaften derselben gestatten mit grosser Sicherheit den Schluss, ob in ihnen die Alkylgruppe an Sauerstoff oder an Stickstoff gebunden ist, und bei glattem Verlauf der Alkylierung schien ein Rückschluss auf die Structur der ursprünglichen Verbindung gerechtfertigt. Durch Anwendung dieser Methode im Einklang mit anderen Beobachtungen stellten wir vor längerer Zeit für das Carbostyril die Formel eines Py-1-Oxychinolins auf, da dasselbe beim Aethyliren in glatter Weise namentlich beim Behandeln des Silbersalzes mit Jodäthyl in einen Lactimäther, $C_9H_6(OC_2H_5)$, übergeführt wird.

Zu dem entgegengesetzten Resultat gelangten v. Pechmann¹⁾ bei der Untersuchung der Oxynicotinsäure und A. Hantzsch²⁾ beim Pseudolutidostyril. Beide Verbindungen geben beim Methyliren Lactamäther, in denen die Methylgruppe an Stickstoff gebunden ist, und Hantzsch glaubte hieraus schliessen zu dürfen, dass bei den Pyridinderivaten im Gegensatz zu den Chinolinverbindungen die Atomlagerung CO, NH die stabilere sei.

Ebenso erhielten L. Knorr und O. Antrick³⁾ beim Aethyliren von γ -Oxychinaldin fast ausschliesslich einen Lactamäther, während alle übrigen Beobachtungen vor allem die Bildung des analogen Py-1-CH₃-2-Br-3-Oxychinolins weit besser mit der Lactimformel harmonirten.

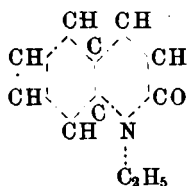
Angesichts dieser Thatsachen scheint es uns angezeigt, auf eine Beobachtung hinzuweisen, die schon vor längerer Zeit gemacht wurde, anfangs jedoch nicht ihre richtige Deutung fand. Während nämlich bei der Behandlung von Carbostyrilsilber mit Jodäthyl bei 60–70° glatt Py-1-Aethoxychinolin entsteht, bildet sich beim Aethyliren von

¹⁾ Diese Berichte XVII, 317.

²⁾ Diese Berichte XVII, 2903.

³⁾ Diese Berichte XVII, 2870.

Carbostyryl mit Natriumalkoholat und Jodäthyl neben Aethoxychinolin ein Oel, das sich in seinem Verhalten scharf von ersterem unterscheidet. Zusammensetzung und Eigenschaften desselben machen es in hohem Grade wahrscheinlich, dass in dieser Verbindung das Aethylpseudocarbostyryl von der Formel:



vorliegt, wenn auch noch der directe Beweis dafür, die Bildung aus Aethylamidozimmtsäure, aussteht. In analoger Weise bildet sich ein Methylpseudocarbostyryl neben Methylcarbostyryl beim Methyliren von Carbostyryl mit Jodmethyl und methylalkoholischem Natron, während Carbostyrylsilber mit Jodmethyl fast ausschliesslich Methoxychinolin liefert. Ja, es gelingt im ersten Fall, die Reaction so zu leiten, dass das Verhältniss der Ausbeute von Methylcarbostyryl und Methylpseudocarbostyryl ein umgekehrtes wird wie im zweiten, und dass fast ausschliesslich Methylpseudocarbostyryl gebildet wird.

Es scheint uns indessen unzulässig, hieraus etwa auf die Lactamformel des Carbostyryls schliessen zu wollen oder mit C. Laar¹⁾ ein Wechseln der Bindung des Wasserstoffatoms zwischen Kohlenstoff und Stickstoff anzunehmen. Fragt man sich, bei welcher Reaction die Möglichkeit einer Umlagerung geringer ist, so wird man die Bildung von Aethylcarbostyryl aus Carbostyrylsilber und Jodäthyl nach unseren jetzigen Erfahrungen wohl als die normal verlaufende betrachten müssen, und dieselbe bei Discussion der Carbostyrylformel als maassgebend zu Grunde legen.

Es ist vielmehr nicht unwahrscheinlich, dass auch die oben angeführten Pyridin- und Chinolinderivate beim Aethyliren ihrer Silbersalze in Lactimäther übergehen und als wahre Oxyverbindungen aufzufassen sein werden,²⁾ was für das γ -Oxychinaldin schon aus anderen Gründen mehr als wahrscheinlich gemacht ist. Ebenso liefert vielleicht auch Oxindolsilber mit Jodäthyl einen Lactimäther,³⁾ von dem man die leichte Zersetzlichkeit des Aethylhydrocarbostyryls Säuren gegenüber erwarten dürfte.

¹⁾ Diese Berichte XVII, 648.

²⁾ Auch das Oxypyridin von L. Haitinger und A. Lieben (diese Berichte XVIII, 929) ist vielleicht dieser Classe von Verbindungen zuzuzählen.

³⁾ Vergl. A. Baeyer und W. Comstock, diese Berichte XVI, 1704.

Im Anschluss hieran theilen wir einige Beobachtungen über das aus Carbostyryl entstehende Py-1-Chlorchinolin mit, welche in der Absicht angestellt wurden, die Reactionsfähigkeit des Py-1-Chloratoms nach verschiedenen Richtungen festzustellen und Derivate desselben dadurch von isomeren Chlorderivaten zu unterscheiden. Nach früheren Untersuchungen schien die leichte Ersetzbarkeit des Chlors für die Py-1-Stellung charakteristisch, es scheint indessen unter Umständen auch der Parastellung Py-4 die gleiche Eigenschaft zuzukommen.¹⁾ Andere, gleichzeitig substituierende Atomgruppen sind hierbei jedenfalls von bedeutendem Einfluss; so haben wir gefunden, dass ein B-nitro-Py-1-chlorchinolin nur noch schwierig von Natriumalkoholat angegriffen wird.

Aethylpseudocarbostyryl.

Zur Darstellung dieser Verbindung erhitzt man Carbostyryl mit 8—10 Theilen Alkohol und 1.5 Theilen Jodäthyl am Rückflusskühler unter allmählichem Zusatz eines geringen Ueberschusses Natriumalkoholat bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction. Nach dem Abdestilliren des Alkohols treibt man das gleichzeitig und in der Regel in gleicher Menge gebildete Aethylcarbostyryl mit Wasserdämpfen über und isolirt aus dem Rückstand Aethylpseudocarbostyryl nach Zusatz von Natronlauge durch Extraction mit Aether. Nach dem Abdestilliren des Aethers bleibt ein hellgelbes, dickflüssiges Oel zurück, das durch Erhitzen auf 150° von etwas Wasser befreit wird und dann durch Abkühlen zum Erstarren gebracht werden kann. Zur völligen Reinigung löst man die Substanz in niedrig siedendem, heissem Petroleumäther und erhält sie daraus beim Abkühlen in Form glänzender, weisser Nadelchen, welche nicht ganz scharf bei 53—55° schmelzen und bei der Verbrennung folgende Zahlen lieferten:

Ber. für $C_9H_6NO \cdots C_2H_5$	Gefunden
C 76.3	75.9 pCt.
H 6.4	6.5 »

Die Verbindung löst sich leicht in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, schwierig in heissem Wasser, aus dem sie sich beim Erkalten milchig abscheidet. Mit Wasserdämpfen ist sie kaum flüchtig, ertheilt denselben aber einen charakteristischen, angenehmen, blumenartigen Geruch, welcher grosse Aehnlichkeit mit dem des Aethylhydrocarbostyryls (aus Aethylamidohydrozimmtsäure)²⁾ besitzt. Wie letzteres löst sich auch das Carbostyrylderivat in starker Salzsäure, bleibt beim Erhitzen damit auf 150° unangegriffen und wird durch Wasser unver-

¹⁾ L. Haitinger und Ad. Lieben, l. c.; L. Knorr und O. Antrick, l. c.

²⁾ P. Friedlaender und A. Weinberg, diese Berichte XV, 2104.

ändert wieder ausgeschieden. Aus der salzsauren Lösung scheidet sich auf Zusatz von Platinchlorid ein in gelbrothen Nadelchen krystallisirendes Platindoppelsalz aus, das lufttrocken beim Erhitzen auf 100° 2 Moleküle Wasser verliert:

	Berechnet	Gefunden
2H ₂ O	4.56	4.62 pCt.

und dann der Formel (C₉H₆NO C₂H₅HCl)₂PtCl₄ entspricht.

	Berechnet	Gefunden
Pt	25.73	25.87 pCt.

Mit Quecksilberchlorid vereinigt sich Aethylpseudocarbostryl, wie auch die entsprechende Hydroverbindung (loc. cit.) zu einer in weissen Nadeln krystallisirenden Doppelverbindung.

Sehr charakteristisch ist das Verhalten beider Verbindungen gegen Brom. In wässeriger Lösung werden sie durch Bromwasser in farblose Substitutionsproducte übergeführt; fügt man dagegen trockenes Brom zu einer Lösung der Verbindungen in Eisessig, so scheiden sich nach kurzer Zeit schwerlösliche, glänzende Nadeln von intensiv gelbrother Farbe aus, die jedoch schon bei kurzem Liegen an der Luft Brom verlieren, hellgelb und zuletzt weiss werden und in ein Gemenge verschiedener Bromsubstitutionsproducte übergehen. Durch Kochen mit Wasser werden die ursprünglichen Verbindungen zum Theil, durch schweflige Säure vollständig regenerirt, so dass die Verbindungen wohl als Superbromide aufzufassen sind.

Natriumamalgam wirkt in alkoholischer Lösung lebhaft auf Aethylpseudocarbostryl ein und führt es in eine Hydroverbindung über, die mit dem Aethylirungsproduct des Hydrocarbostryls identisch zu sein scheint. Daneben bildet sich eine indifferente, feste Substanz.

Die Untersuchung des Aethylpseudocarbostryls wird fortgesetzt.

Py-1-Jodchinolin.

Während Py-1-Chlorchinolin durch Jodwasserstoff in Eisessig bei 240° direct in Chinolin übergeführt wird, gelingt es durch Mässigen der Reaction, das intermediär sich bildende Jodchinolin zu isoliren. Man erhitzt zu dem Zweck Chlorchinolin mit concentrirtem Jodwasserstoff (Sdp. 127°) und mit etwas amorphem Phosphor 3 Stunden auf 140—150°. Beim Erkalten des Röhreninhaltes scheiden sich lange, gelbliche Nadeln von jodwasserstoffsauerm Jodchinolin aus, die durch Wasser partiell zersetzt werden. Das hieraus abgeschiedene Jodchinolin ist schwierig in Wasser, leicht in den gebräuchlichen Lösungsmitteln löslich und krystallisirt aus verdünntem Alkohol in weissen Nadelchen vom Schmelzpunkt 52—53°. Beim Destilliren zersetzt es sich unter Entwicklung von Joddämpfen.

Sein Platindoppelsalz krystallisirt in rothen Nadeln, die durch Wasser partiell dissociirt werden. Lufttrocken besitzt es die Zusammensetzung $(C_9H_9JNHCl)_2PtCl_4 + H_2O$.

	Berechnet	Gefunden	
		I.	II.
Pt	20.6	20.4	20.5 pCt.

In Bezug auf die Ersetzbarkeit des Jodatoms verhält es sich wie Chlorchinolin, wird aber im allgemeinen etwas schwieriger angegriffen.

Auf die leichte Ersetzbarkeit des Chloratoms im Py-1-Chlorchinolin durch Hydroxyl, Aethoxyl u. s. w. beim Erhitzen mit Wasser, Natriumalkoholat u. s. w. ist bereits früher hingewiesen (diese Berichte XV, 332). Wir haben nun gefunden, dass sich Chlorchinolin auch mit primären und secundären (nicht aber mit tertiären) Aminbasen unter Salzsäureaustritt vereinigt. Die Reaction verläuft nach der Gleichung



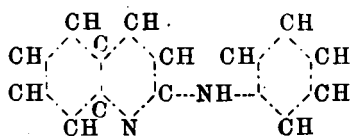
und die hierbei entstehenden Basen können daher als Derivate des Py-1-Amidochinolins betrachtet werden. Leider gelang es nicht, diese Verbindung durch Einwirkung von Ammoniak auf Chlorchinolin zu erhalten, da letzteres selbst bei seinem Siedepunkt von Ammoniak nicht angegriffen wird. Auch ein Versuch, Amidochinolin durch Erhitzen von Carbostyryl mit Chlorzinkammoniak darzustellen, scheiterte an der grossen Beständigkeit des ersteren, das bei längerem Erhitzen auf 300—320° völlig unverändert blieb.

Chlorchinolin und Anilin, Erhitzt man gleiche Moleküle beider Verbindungen über freier Flamme, so tritt bei ca. 200° eine lebhaft Reaction ein. Das beim Erkalten krystallinisch erstarrende Reactionsproduct wird mit verdünnter Natronlauge ausgekocht und die hierdurch freiwerdende, in der Kälte erstarrende Base aus Alkohol umkrystallisirt. Man erhält sie auf diese Weise in glänzenden, weissen Blättchen, die sich am Licht und an der Luft leicht braun färben, bei 98° schmelzen und bei einer über 360° liegenden Temperatur fast unzersetzt destilliren. Bei der Verbrennung wurden folgende Zahlen erhalten:

	Berechnet für $C_{15}H_{19}N_2$	Gefunden
C	81.81	82.92 pCt.
H	5.45	6.02 »

Die Base löst sich mit Leichtigkeit in verdünnten Mineralsäuren, mit denen sie leicht lösliche Salze bildet. Platinchlorid fällt aus der salzsauren Lösung ein krystallinisches Doppelsalz, chromsaures Kali

ein fast unlösliches Chromat. Von Salzsäure wird die Verbindung bei 150° nicht angegriffen. Ihr Bildung zufolge besitzt sie die Structurformel



und kann daher als Phenylchinolinamin bezeichnet werden.

Eine ähnliche Verbindung bildet sich aus Monoäthylanilin und Chlorchinolin, während Diäthylanilin nicht einwirkt.

Chlorchinolin und Parabromanilin. Die hieraus in analoger Weise entstehende Base krystallisirt aus verdünntem Alkohol in silberglänzenden Schüppchen vom Schmelzpunkt 146°.

Berechnet		Gefunden
für $C_9H_6N---NHC_6H_4Br$		
Br	26.8	26.3 pCt.

Chlorchinolin und Tetrahydrochinolin (Dihydrodichinolin). Darstellung wie oben. Die freie Base krystallisirt aus Chloroform in gut ausgebildeten, farblosen Krystallen vom Schmelzpunkt 118° und destillirt bei hoher Temperatur unzersetzt. Die Analyse ergab:

Berechnet		Gefunden
für $C_9H_8N---NC_6H_{10}$		
C	83.08	83.18 pCt.
H	6.15	6.22 >

Die Verbindung löst sich leicht in den üblichen Lösungsmitteln, schwer in Ligroin und ist in Wasser unlöslich. Von Mineralsäuren wird sie mit intensiv gelber Farbe aufgenommen und durch essigsaures Natron aus der Lösung wieder ausgefällt.

Nach einer freundlichen Mittheilung von Prof. Filehne in Erlangen besitzt die Base, die sich ihrer Structur zufolge dem Kairolin an die Seite stellen lässt, keine hervorragenden therapeutischen Eigenschaften.