

Eine eingehende Untersuchung der Ketonsynthesen aus Säurechloriden und tertiären Aminen resp. Phenoläthern dürfte ähnliche Verhältnisse ergeben.

Voraussichtlich werden auch bei anderen Farbstoffsynthesen analoge Verhältnisse angetroffen werden.



Dargestellt nach dem bekannten Krystallviolett-Verfahren aus Michlers Keton, Dipropylanilin und Phosphoroxchlorid. Analysiert wurde das Jodid; dieses krystallisiert hübsch aus Alkohol.

0.1558 g Sbst.: 0.0646 g AgJ. — 0.1488 g Sbst.: 0.3448 g CO<sub>2</sub>, 0.0959 g H<sub>2</sub>O.

Ber. C 62.70, H 6.84, J 22.87.

Gef. » 63.20, » 7.21, » 22.41.



Dargestellt aus Tetraäthylamidobenzophenon, Dipropylanilin und Phosphoroxchlorid. Analysiert wurde das Jodid, krystallisiert aus Alkohol.

0.1654 g Sbst.: 0.0640 g AgJ.

Ber. J 20.77. Gef. J 20.92.

### 197. P. Karrer:

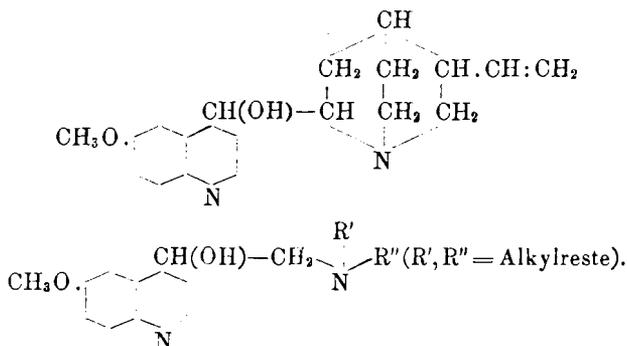
#### Über Chinolyl-pyrryl-ketone und Chinolyl-pyrryl-carbinole.

[Aus der chem. Abteilung des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 28. September 1917.)

Die Arbeiten über die Synthese des Chinins sind, besonders durch die Untersuchungen von A. Kaufmann und P. Rabe, in letzter Zeit soweit gefördert worden, daß die schließliche Verwirklichung der Synthese nur noch eine Frage der Zeit sein dürfte. Fast ebenso gewiß läßt sich aber auch heute schon voraussagen, daß die endlich vollendete Synthese des Chinins in absehbarer Zeit keine praktische Bedeutung erlangen wird, weil die Ausgangsmaterialien, die hierfür in Frage kommen, unter allen Umständen für eine technische Darstellung zu kostspielig sein werden. Infolgedessen ist es ein lohnendes Problem, nach chininähnlichen Verbindungen Umschau zu halten, die der Synthese leichter zugänglich sind, und die in biologischer und therapeutischer Hinsicht mit den Chininverbindungen verwandte Eigenschaften aufweisen. Auch in dieser Hinsicht haben die Arbeiten von

Kaufmann und Rabe schon wertvolle Ergebnisse gezeitigt<sup>1)</sup>. Das 1-Chinolyl-2-amino-äthanol und seine Substitutionsprodukte, welche die beiden Forscher synthetisch gewonnen haben, werden von ihnen chemisch als nahe Verwandte des Chinins aufgefaßt:



Meines Erachtens ist diese Auffassung nur bedingt haltbar. Sie haftet zu sehr am schematischen Formelbild und berücksichtigt manche Eigenheit der Chininstruktur zu wenig. Im Chinin ist das die sekundäre Alkoholgruppe tragende C-Atom auf beiden Seiten mit C-Atomen verknüpft, die Ringen angehören (Chinolin- und Piperidin- resp. Chinuclidin-Ring), in den Chinolyl-amino-äthanolen trägt dagegen das gleiche C-Atom auf der einen Seite eine offene, fette Kette und keinen basischen Ring.

Es ist nun ein sehr weitgültiges Gesetz, daß die biologischen Eigenschaften von basischen Verbindungen durch den Ringschluß eine tiefgreifende Veränderung erfahren. Diäthylamin ist wenig giftig, Pyrrolidin ein starkes Gift:



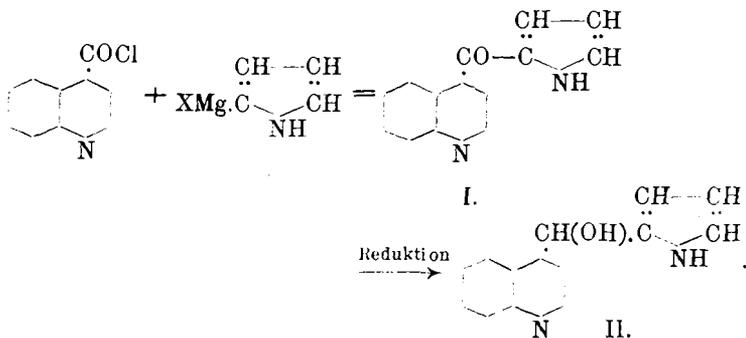
Analoge Beispiele finden sich überall. Andererseits ist es für die biologische Wirkung weniger bedeutsam, ob ein Vierer-, Fünfer- oder Sechser-Ring vorliegt, die Unterschiede sind meistens nur quantitativer Natur und selten groß. Piperidin und Pyrrolidin wirken prinzipiell ähnlich; auch bei den meisten andern Ringsystemen trifft Entsprechendes zu.

Nach dieser Überlegung mußte man bei der Synthese chinin-ähnlicher Körper bestrebt sein, den Chinuclidin-Rest nicht durch eine offene, fette Seitenkette, sondern wieder durch einen, wenn auch ein-

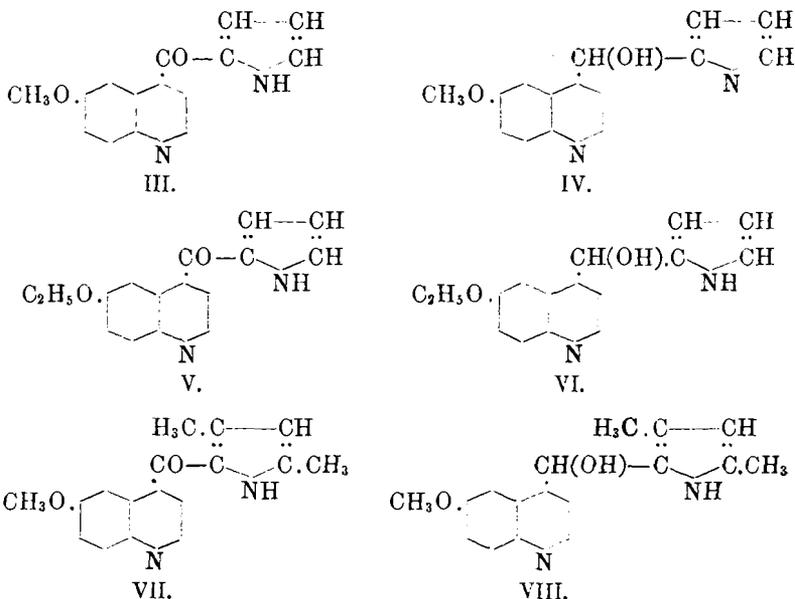
<sup>1)</sup> B. 45, 3090; 46, 57, 1026, 1832, 1835; 50, 144 u. ff.

facheren, stickstoffhaltigen Ring zu ersetzen. Wie weit mir dies gelungen ist, soll im Folgenden ausgeführt werden.

Durch Einwirkung von Pyrrolmagnesiumhaloiden auf Chinolin-4-carbonsäurechlorid oder dessen Substitutionsprodukte wurden 4-Chinolyl-2-pyrrolketone gewonnen, die sich leicht zu den entsprechenden Carbinolen reduzieren lassen:



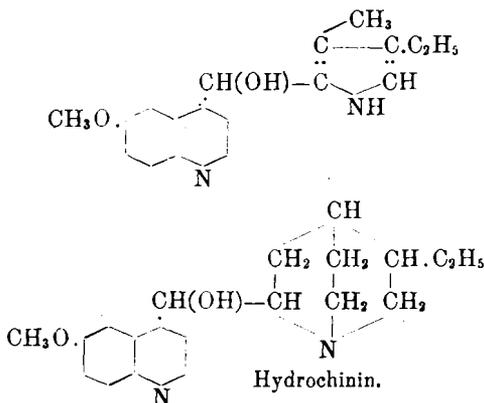
Außer dem einfachsten Repräsentanten wurden noch die folgenden Verbindungen synthetisiert<sup>1)</sup>:



<sup>1)</sup> Das Verfahren ist durch Patentanmeldungen der Höchster Farbwerke geschützt.

Wie nahe beispielsweise das 4-(*p*-Methoxy-chinoly)-2-pyrryl-carbinol (IV.), rein formal betrachtet, dem Chinin steht, geht ohne weiteres aus der Formel hervor. Das die sekundäre Hydroxylgruppe tragende C-Atom ist in beiden Fällen mit einem stickstoffhaltigen Ring verknüpft und das Stickstoffatom steht in beiden Fällen in  $\beta$ -Stellung.

Noch weitergehende Übereinstimmung in der Formel würde die nachstehende Verbindung, das 4-(*p*-Methoxychinoly)-2-[3-methyl-4-äthyl-pyrryl] carbinol aufweisen, das sicherlich synthetisch nach derselben Methode darstellbar wäre, wollte man sich der Mühe unterziehen, das schwer zugängliche Ausgangsmaterial zu beschaffen:



Vorteile vor den einfacheren Verwandten würde die Verbindung schwerlich bieten. Auch im Pyrrolstickstoff alkylierte Produkte können, wenn auch in schlechter Ausbeute, nach demselben Verfahren gewonnen werden, sie zeigten aber kein Krystallisationsvermögen.

Trotz dieser formalen Ähnlichkeit der eben beschriebenen Produkte mit Chinin, ist ihre innerliche Verwandtschaft nicht restlos. Der Unterschied besteht darin, daß der Chinuclidinring hydriert, der Pyrrolring ungesättigt ist. Daraus ergeben sich Abweichungen im chemischen Verhalten der beiden Körperklassen. So werden die Chinolyl-pyrryl-carbinole als Pyrrolverbindungen durch überschüssige Mineralsäure in Pyrrolrot-artige Harze verwandelt; die Ketone zeigen diese Reaktion wie alle Pyrrylketone nicht.

Die Überführung der Chinolyl-pyrryl-carbinole in die zugehörigen und noch interessanteren Pyrrolidinverbindungen ist noch nicht restlos geglückt. Diese Versuche werden aber fortgesetzt.

Biologisch zeigt das 4-(*p*-Methoxychinoly)-2-pyrryl-carbinol auf Paramäcien dieselbe Wirkung wie Chinin. Die antipyretische Wir-

kung der Verbindung scheint nach Tierversuchen nicht sehr groß zu sein. Die Produkte werden noch weiter geprüft.

#### Versuchs-Teil.

##### 4-Chinolyl-2-pyrryl-keton (Formel I).

Das Cinchoninsäurechlorid wurde auf folgende Weise dargestellt<sup>1)</sup>:

10 g Chinolin-4-carbonsäure (Cinchoninsäure) werden in einem mit eingeschlossenem Rückflußkühler versehenen Rundkolben mit 250 ccm Thionylchlorid übergossen und auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Nach erfolgter Auflösung wird die braune Flüssigkeit noch  $\frac{1}{4}$  Stunde im Kochen erhalten und hernach durch Zusatz von Benzol oder Äther das Chinolin-4-carbonsäurechlorid-Chlorhydrat in gelben Krystallnadeln ausgefällt. Man saugt auf trockener Nutsche ab, wäscht mit absolutem Äther das Thionylchlorid gut aus und trocknet im Hochvakuum.

8 g des so gewonnenen Cinchoninsäurechlorid-Chlorhydrats werden mit 1.5 l absolut trockenem, kochendem Benzol übergossen und zu dieser Aufschlammung eine Pyrrylmagnesiumjodid-Lösung<sup>2)</sup> unter starkem Schütteln oder Rühren zufließen gelassen, die aus 2.2 g Magnesium, 12.5 g Jodäthyl und 5.2 g Pyrrol bereitet worden war. Das Cinchoninsäurechlorid setzt sich hierbei zu einem beträchtlichen Teil mit der Grignard-Lösung um. Nachdem man das heiße Gemisch  $\frac{1}{2}$  Stunde hat stehen lassen, wird die Benzollösung mit verdünnter Salzsäure zweimal ausgeschüttelt. Aus den abgetrennten Salzsäureauszügen fällt man nach der Filtration durch Zusatz von Ammoniak das 4-Chinolyl-2-pyrryl-keton direkt aus. Bisweilen setzt es sich schmierig ab, wird aber nach kurzer Zeit fest und krystallinisch. Zur Reinigung wird das Rohprodukt wiederholt mit viel Ligroin ausgekocht. Die Ligroinauszüge lassen beim Erkalten das Keton in schwach strohgelb gefärbten Nadelchen auskrystallisieren. Der Schmelzpunkt liegt nach dem Trocknen bei 153°.

Das 4-Chinolyl-2-pyrryl-keton löst sich leicht in verdünnter Salzsäure mit kanariengelber Farbe. Auf Zusatz von Alkalien fällt es aus diesen Lösungen kleinkrystallinisch und fast weiß aus.

0.1253 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.3457 g CO<sub>2</sub>, 0.0557 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (222.1). Ber. C 75.64, H 4.53.

Gef. » 75.25, » 4.97.

<sup>1)</sup> vergl. auch H. Meyer, M. 22, 115.

<sup>2)</sup> G. 39, I, 649; 40, II, 353; 42, I, 727 (B. Oddo); B. 47, 2427 [1914].

## 4-Chinoly-2-pyrryl-carbinol (Formel II).

Zur Überführung des vorbeschriebenen Ketons in den zugehörigen Alkohol löst man 2 g 4-Chinoly-2-pyrryl-keton in 20 ccm Eisessig, fügt 100 ccm Wasser und 10 ccm *n*-Salzsäure zu und trägt unter starkem Turburieren bei gewöhnlicher Temperatur allmählich 4 g Zinkstaub ein. Nach  $\frac{1}{2}$ -stündigem Rühren wird die Flüssigkeit von un-  
verbrauchtem Zinkstaub abgenutscht, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mehrmals ausgeäthert. Beim Einengen der vereinigten Ätherauszüge krystallisiert das 4-Chinoly-2-pyrryl-carbinol aus.

Die Verbindung ist rein weiß und schmilzt bei 177°. Sie löst sich leicht in verdünnten Säuren, leicht in Alkohol, schwer in Äther und ist fast unlöslich in Wasser. Durch überschüssige Mineralsäure tritt Zersetzung ein, unter Bildung rot gefärbter, pyrrolrotartiger Harze.

0.1437 g Sbst.: 0.3963 g CO<sub>2</sub>, 0.0745 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O. Ber. C 74.96, H 5.39.

Gef. » 75.21, » 5.80.

4-[*p*-Methoxy-chinoly]-2-pyrryl-keton (Formel III).

Das Chininsäurechlorid ist bisher nicht beschrieben worden.

20 g *p*-Methoxy-chinolin-4-carbonsäure (Chininsäure)<sup>1)</sup> werden mit 120 ccm Thionylchlorid im Rundkolben übergossen und auf dem Wasserbade erhitzt. Die Säure löst sich auf. Nachdem man  $\frac{1}{4}$  Stunde hat kochen lassen, wird durch Zusatz von trockenem Benzol oder Äther das Chininsäurechlorid-Chlorhydrat als gelbes Krystallmehl ausgefällt. Man nutscht trocken ab und wäscht mit Äther das Thionylchlorid vollkommen aus. Nach dem Trocknen im Hochvakuum ergab die Analyse:

0.1576 g Sbst.: 0.1752 g AgCl.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>NCl<sub>2</sub>. Ber. Cl 27.5. Gef. Cl 27.5.

8.8 g des so bereiteten Chininsäurechlorid-Chlorhydrats werden in 1.6 l kochendem Benzol aufgeschlämmt und hierzu unter starkem Schütteln oder Rühren eine Pyrrylmagnesiumjodidlösung, bereitet aus 12.5 g Jodäthyl, 2.2 g Magnesium und 5 g Pyrrol in wasserfreiem Äther, fließen gelassen. Hierbei setzt sich das Chininsäurechlorid zu einem beträchtlichen Teil mit der organischen Magnesiumverbindung um. Aus noch nicht aufgeklärtem Grunde wird die Ausbeute an Keton besser, wenn man vor Zugabe der Grignard-Lösung der Chininsäurechlorid-Benzol-Aufschlammung noch etwas Pyrrol zusetzt. Nachdem man das Reaktionsgemisch  $\frac{1}{2}$  Stunde hat stehen lassen,

<sup>1)</sup> Zugänglich durch Oxydation von Chinin oder synthetisch nach A. Kaufmann, B. 45, 1805 u. ff. [1912].

wird mit verdünnter Salzsäure wiederholt ausgeschüttelt und aus den filtrierten Salzsäureauszügen mit Ammoniak das *p*-Methoxy-4-chinolyl-2-pyrryl-ke-ton ausgefällt. Man erhält es so direkt in schönen, weißen, filzigen Nadeln. Aus Benzol läßt es sich umkrystallisieren und schmilzt dann nach dem Trocknen bei 153°. Die Lösung der Substanz in Mineralsäuren ist gelb gefärbt. Sie verhält sich demnach ganz ähnlich wie das Chininon<sup>1)</sup>. Durch überschüssige Mineralsäuren erleidet sie keine Veränderung.

Aus 53 g Chininsäure konnten ca. 28 g Keton gewonnen werden.

Die Analyse der bei 110° getrockneten Substanz ergab:

0.1393 g Sbst.: 0.3633 g CO<sub>2</sub>, 0.0625 g H<sub>2</sub>O. — 0.1085 g Sbst.: 10.4 cem N (20°, 757 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (252.1). Ber. C 71.39, H 4.79, N 11.11.

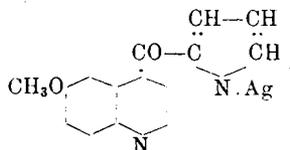
Gef. » 71.23, » 5.02, » 10.91.

Das Chlorhydrat des 4-[*p*-Methoxy-chinolyl]-2-pyrryl-ke-tons kry-stallisiert aus der konzentrierten heißen, mit 2 Molekülen Salzsäure versetzten wäßrigen Lösung beim Erkalten aus. So erhalten ist es gelb gefärbt, wird aber nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol fast rein weiß. Nach dem Trocknen über Stangenatron im Exsiccator ergab die Analyse:

0.1252 g Sbst.: 0.0642 g AgCl.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, HCl. Ber. Cl 12.30. Gef. Cl 12.66.

Das Silbersalz des 4-[*p*-Methoxy-chinolyl]-2-pyrryl-ke-ton entsteht leicht, wenn man die Lösung des Ketons in Alkohol mit etwas mehr als der äquivalenten Menge Silbernitrat in wenig Wasser vereinigt und dann noch ein Äquivalentgewicht Ammoniak zusetzt. Hierbei fällt das gelbe Silbersalz aus. Es hat die Zusammensetzung C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Ag und dürfte folgendermaßen konstituiert sein:



Der Versuch, aus diesem Silbersalz durch Umsatz mit Jodäthyl die *N*-Äthylverbindung des Methoxy-chinolyl-pyrryl-ke-ton zu gewinnen, führte merkwürdigerweise nicht zum Ziel, indem hierbei nur das Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde. Wie schon in der Einleitung bemerkt, konnten *N*-Alkyl-derivate schließlich durch Umsatz der Chinolincarbonsäurechloride mit *N*-Alkyl-pyrrol-magnesiumjodidlösung gewonnen werden, jedoch nur in sehr schlechter Ausbeute und ohne daß die Verbindungen bisher Neigung zur Krystallisation gezeigt hätten.

<sup>1)</sup> A. 364, 346; 365, 361,



Das *p*-Äthoxy-chinolin-4-carbonsäurechlorid-Chlorhydrat wurde gewonnen, indem man 20 g der Säure mit 150 ccm Thionylchlorid im Rundkolben mit eingeschliffenem Kühler auf dem Wasserbade bis zur Auflösung der Säure erhitze. Durch Zusatz von Äther wurde dann das Säurechlorid als gelbes Krystallpulver ausgefällt. 9 g des so gewonnenen *p*-Äthoxy-chinolin-4-carbonsäurechlorid-Chlorhydrats werden in 1.8 l heißem Benzol aufgeschlämmt und mit einer Pyrrolmagnesiumjodidlösung, bereitet aus 2.2 g Magnesium, 12.5 g Jodäthyl und 5.2 g Pyrrol, unter heftigem Schütteln vereinigt<sup>1)</sup>. Nach einigem Stehen wird mit verdünnter Salzsäure wiederholt ausgezogen und aus den filtrierten Salzsäure-Auszügen mit Ammoniak das 4-[*p*-Äthoxy-chinoly]-2-pyrrol-ke-ton ausgefällt. Man erhält es so direkt in fast weißen Nadeln. Aus Benzol oder einem Gemisch von Benzol und Ligroin kann die Verbindung umkrystallisiert werden. Sie schmilzt nach dem Trocknen bei 139°, ist in reinem Zustande vollkommen weiß und löst sich in Säuren mit gelber Farbe.

0.1716 g Sbst.: 0.4532 g CO<sub>2</sub>, 0.0861 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (266.13). Ber. C 72.14, H 5.30.

Gef. » 72.03, » 5.61.

4-[*p*-Äthoxy-chinoly]-2-pyrrol-carbinol  
(Formel VI).

Die Reduktion wird analog den früheren Beispielen durchgeführt, indem man 2 g des Ketons in 20 ccm Eisessig löst, 100 ccm Wasser und 10 ccm *n*-Salzsäure zugibt und mit 4 g Zinkstaub bei gewöhnlicher Temperatur reduziert. Nach 1/2-stündigem Rühren wird abgenuzt, alkalisch gemacht und mit 1 l Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge werden mit Tierkohle entfärbt und dann auf ein kleines Volumen (ca. 80–100 ccm) abdestilliert. Beim Erkalten (eventuell Kältemischung) krystallisiert dann das 4-[*p*-Äthoxy-chinoly]-2-pyrrol-carbinol schneeweiß aus. Es ist leicht löslich in Alkohol, schwer in Äther, löst sich in der berechneten Menge verdünnter Salzsäure und wird durch mehr Mineralsäure in pyrrolrotartige Produkte verwandelt. Der Schmelzpunkt liegt bei 185°.

0.1454 g Sbst.: 0.3836 g CO<sub>2</sub>, 0.0818 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (268.14). Ber. C 71.64, H 6.01.

Gef. » 71.95, » 6.30.

<sup>1)</sup> Auch hier steigt die Ausbeute durch Zugabe etwas überschüssigen Pyrrols.

4-[*p*-Methoxy-chinoly]-2-[3.5-dimethyl-pyrryl]-keton  
(Formel VII).

Das zur Herstellung dieser Verbindung benutzte  $\alpha,\beta$ -Dimethylpyrrol wurde nach dem Verfahren von Piloty und Hirsch dargestellt<sup>1)</sup>.

7 g Chininsäurechlorid-Chlorhydrat werden mit 1.5 l heißem Benzol übergossen und zu dieser Aufschlammung unter starkem Schütteln eine Grignard-Lösung bereitet aus 1.4 g Magnesium, 8.6 g Jodäthyl und 6 g  $\alpha,\beta$ -Dimethylpyrrol zufließen gelassen. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde wird mit verdünnter Salzsäure wiederholt ausgeschüttelt, die sauren, filtrierten Auszüge mit Ammoniak versetzt, wobei das Keton gewöhnlich schmierig ausfällt. Beim Stehen über Nacht wird es fest und krystallinisch. Dann wird abgenutscht, mit Wasser gut ausgewaschen und zweimal aus einem Gemisch von Benzol und Ligroin und schließlich noch einmal aus reinem Benzol umkrystallisiert. Ausbeute an reinem Keton 4.5 g. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt bei 165°. Das Keton ist wie die früher beschriebenen, nur sehr wenig gelb gefärbt, löst sich dagegen in Mineralsäuren mit intensiv gelber Farbe.

0.0797 g Sbst.: 0.2130 g CO<sub>2</sub>, 0.0442 g H<sub>2</sub>O. — 0.1486 g Sbst.: 0.3982 g CO<sub>2</sub>, 0.0760 g H<sub>2</sub>O. — 0.1591 g Sbst.: 0.4251 g CO<sub>2</sub>, 0.0832 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (280.14). Ber. C 72.82, H 5.75.

Gef. » 72.89, 73.08, 72.87, » 6.21, 5.72, 5.85.

Die Reduktion des 4-[*p*-Methoxy-chinoly]-2-[3.5-dimethyl-pyrryl]-ketons zum Alkohol macht insofern Schwierigkeiten, als das Carbinol bisher nicht krystallisiert gewonnen werden konnte. Es wurde so verfahren, daß man 1 g des Ketons in 20 ccm Eisessig löste, 30 ccm Wasser zufügte und dann mit 2 g Zinkstaub unter Turburieren reduzierte. Nach  $\frac{1}{2}$ -stündigem Rühren wird abgenutscht, alkalisch gemacht und ausgeäthert, der Äther getrocknet und mit Tierkohle geschüttelt und dann auf ein kleines Volumen eingedampft. Da sich hierbei keine Krystalle ausscheiden, wurde mit Ligroin versetzt, wobei das Reduktionsprodukt amorph ausfällt. Von Säuren wird es nicht rot gefärbt, gibt dagegen die Fichtenspan-Reaktion. Da alle Krystallisationsversuche bisher erfolglos blieben, wurde auf eine Analyse verzichtet.

<sup>1)</sup> A. 395, 63.