

240. Die tuberkulostatische Wirkung von 2-Oxy-4-amino-chinolin-Derivaten

von J. Büchi, H. Hurni und R. Lieberherr.

(20. VI. 49.)

A) Einleitung.

Das Studium der Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und tuberkulostatischer Wirkung stösst auf grundsätzliche Schwierigkeiten. Ein und dieselbe Verbindung kann grosse Wirkungsunterschiede im Reagenzglas, beim Tier und beim Menschen aufweisen¹⁾. Aus diesem Grunde lassen sich vorerst nur die Wirkungsstärken in vitro respektive in vivo für sich vergleichen. Eine Gegenüberstellung der bisher zur klinischen Verwendung gelangten Tuberkulostatika Streptomycin²⁾³⁾, p-Aminosalicylsäure (PAS)⁴⁻⁸⁾, p,p'-Diamino-diphenyl-sulfon⁹⁾ und einiger seiner wasserlöslichen Derivate wie Promin¹⁰⁾ und Promizol¹¹⁾¹²⁾ zeigt, dass diese pharmakologisch und klinisch am weitgehendsten untersuchten Arzneistoffe sehr verschiedenen chemischen Körperklassen angehören. Gemeinsame chemische Charakteristika lassen sich kaum erkennen. Noch deutlicher stellen wir die äusserst verschiedene Zugehörigkeit bei der grossen Zahl der in vitro wirksamen Substanzen fest. Es sei nur darauf hingewiesen, dass auch heterocyclische Substanzen, wie z. B. Derivate des 2-Methylindols¹³⁾¹⁴⁾, das 5-Aminothionaphten und das 5-Aminocumaron, gut wirksam sind im Reagenzglas.

¹⁾ Suter, Erlenmeyer, Sorkin und Bloch, Schw. Z. Path. Bakt. **11**, 193 (1948).

²⁾ Waksman, Schatz und Bugie, Proc. Soc. exptl. Biol. Med. **55**, 66 (1944); Youmans, Quart. Bull. N.W. Univ. Med. School **19**, 207 (1945); ref. in Chem. Abstr. **40**, 6056 (1946).

³⁾ Hinshaw, Mayo Clin. Surg. **84**, 579 (1947); ref. in Schweiz. med. Wschr. **77**, 1091 (1947); Fanconi und Löffler, Streptomycin und Tuberkulose, 1. Aufl., Basel 1948, S. 19.

⁴⁾ Lehmann, Lancet **250**, 15 (1946).

⁵⁾ Hirt und Hurni, Helv. **32**, 378 (1949).

⁶⁾ Tempsey und Logg, Lancet **252**, 871 (1947); Erdei, Lancet **253**, 791 (1948); Ragaz, Schw. med. Wschr. **78**, 332 (1948).

⁷⁾ Youmans und Raleigh, J. Bact. **54**, 409 (1947); ref. in Chem. Abstr. **41**, 1011 (1947).

⁸⁾ Whittet, Pharm. J. **160**, 440 (1948); O'Connor, Lancet **254**, 191 (1948).

⁹⁾ Bloch, Lehr und Erlenmeyer, Helv. **28**, 1406 (1945).

¹⁰⁾ Feldman, Hinshaw und Moses, Am. Rev. Tuberc. **45**, 303 (1942); ref. in Chem. Abstr. **36**, 6657 (1942).

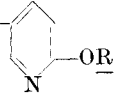
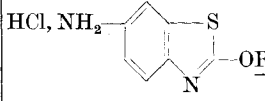
¹¹⁾ Feldman, Hinshaw und Mann, Proc. Staff Meetings Mayo Clin. **19**, 25 (1944); ref. in Chem. Abstr. **36**, 4193 (1942); **39**, 4386 (1945).

¹²⁾ Smith, Jackson, McClosky und Bauer, Proc. Soc. exptl. Biol. Med. **64**, 251 (1947).

¹³⁾ Willstaedt, Svensk Kim. Tidskrift **54**, 233 (1942); **57**, 254 (1945).

¹⁴⁾ Saviotti, Il Farmaco **2**, 225 (1947).

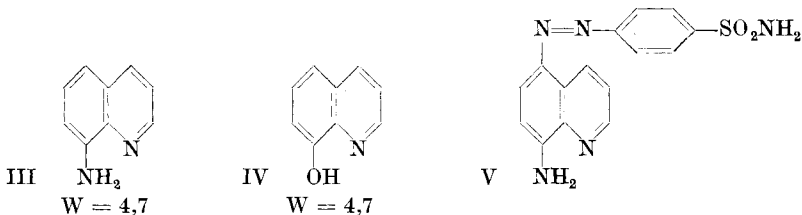
Die Zugehörigkeit der tuberkulostatisch wirksamen Stoffe zu den verschiedensten Körperklassen gestattet vorerst nur, den Zusammenhängen zwischen chemischer Konstitution und bakteriostatischer Wirkung bei eng abgegrenzten chemischen Körperklassen, am besten innerhalb von homologen Reihen, nachzugehen. In dieser Richtung sind die Befunde von *Feinstone* und *Friedman*¹⁾²⁾ interessant, welche bei den 2-Alkoxy-5-amino-pyridinen (I) eine starke Abhängigkeit der tuberkulostatischen Wirkung von der Grösse des Ätherrestes feststellten.

	R =	W =		R =	W =
 HCl, NH ₂ - I	-CH ₃	2,59	 HCl, NH ₂ - II	-C ₂ H ₅	4,45
	-C ₂ H ₅	3,54		-C ₃ H ₇	4,77
	-C ₃ H ₇	4,80		-C ₄ H ₉	6,95
	-C ₄ H ₉	5,75			
	-C ₅ H ₁₁	5,77			
	-C ₆ H ₁₃	5,80			
	-C ₇ H ₁₅	4,62			

(W = Grenzkonzentration der Wirkung, angegeben als neg. Log. der molaren Konzentration; W der PAS = 5,6.)

Ähnliche Beobachtungen konnten auch *Freedlander* und *French*³⁾ bei den 2-Alkoxy-6-amino-benzothiazolen (II) machen. Auch hier stieg die Wirkung in vitro stark an vom Äthoxy- zum Butoxy-Derivat.

In der Reihe der Chinolin-Derivate sind das 8-Aminochinolin (III)⁴⁾ und das 8-Oxychinolin (IV)⁵⁾ nach den Untersuchungen von *Erlenmeyer* und Mitarbeitern in vitro tuberkulostatisch wirksam. Daneben stellten *Willstaedt* und *Borggrad*⁶⁾ Wirksamkeit auch bei einigen Derivaten von III fest; als Beispiel sei die 4-Sulfonamido-phenylazo-Verbindung V angeführt:



Auf Grund dieser Literaturangaben interessierte es uns, eine homologe Reihe des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins auf ihre tuberkulo-

¹⁾ *Feinstone* und *Friedman*, Am. Soc. **69**, 1204 (1947); J. Pharmacol. **89**, 153 (1947).

²⁾ *Feinstone*, Proc. Soc. exptl. Biol. Méd. **63**, 153 (1946).

³⁾ *Freedlander* und *French*, Proc. Soc. exptl. Biol. Méd. **66**, 362 (1947).

⁴⁾ *Erlenmeyer* und Mitarbeiter, Helv. **28**, 1406 (1945).

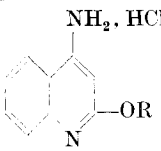
⁵⁾ *Erlenmeyer* und Mitarbeiter, Helv. **31**, 1975 (1948).

⁶⁾ *Willstaedt* und *Borggrad*, Svensk Kim. Tidskrift **57**, 254 (1945).

statische Wirksamkeit zu untersuchen. Wir stellten eine Anzahl dieser Derivate her. Vier Verbindungen dieser homologen Reihe wurden in vitro in der Nährlösung nach *Dubos*¹⁾ mit Zusatz von Tween 80 geprüft. Die genauen Untersuchungsbedingungen sind von *Hirt* und *Hurni*²⁾ beschrieben worden. Jedes Resultat stellt das Mittel der Ergebnisse dar, die an vier verschiedenen Stämmen vom Typus humanus des *Mycobacterium tuberculosis* erzielt wurden. Wie *Freedlander* und *French*³⁾ schon beobachten konnten, können oft sehr grosse Wirkungsunterschiede der gleichen Verbindung gegen verschiedene Stämme auftreten. Die Resultate dieser Untersuchungen zeigen interessanterweise wieder den gleichen Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und tuberkulostatischer Wirksamkeit, wie ihn *Feinstone*⁴⁾ bei den Pyridin-Derivaten und *Freedlander*³⁾ bei den Benzothiazol-Derivaten beobachtet hatten: ein Ansteigen der Wirkung vom Methoxy- bis zum Butoxy-Derivat und bei weiterer Vergrößerung der Alkylgruppe ein allmähliches Absinken der Wirkung.

Tabelle 1.

Tuberkulostatische Wirksamkeit der 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-hydrochloride in vitro. Mittelwerte der Wirksamkeiten gegen 4 verschiedene Stämme vom Typus humanus des *Mycobacterium tuberculosis* (bestimmt von *H. Hurni*).

			
Alkyl- Rest R	Mol.- Gewicht g	Grenzkonzentration der Wirkung in	
		Mol pro Liter	neg. Log. der molaren Konz. = W
—CH ₃	174	1,0 · 10 ⁻⁴ = 10 ^{-4,0}	4,0
—C ₃ H ₇ -n.	202	7,58 · 10 ⁻⁵ = 10 ^{-4,12}	4,12
—C ₄ H ₉ -n.	216	3,80 · 10 ⁻⁵ = 10 ^{-4,42}	4,42
—C ₆ H ₁₃ -n.	234	4,46 · 10 ⁻⁵ = 10 ^{-4,35}	4,35

Vom sterischen Standpunkt aus und zum Verständnis der Wirkungsweise dieser Derivate ist ein ähnlich gebautes Naphtalin-Derivat von grossem Interesse. Es ist das 4-Amino-2-methyl-naphtol-

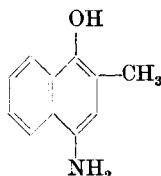
¹⁾ *Dubos*, Exper. **3**, 45 (1947).

²⁾ *Hirt* und *Hurni*, Helv. **32**, 378 (1949).

³⁾ *Erlenmeyer* und Mitarbeiter, Helv. **31**, 1975 (1948).

⁴⁾ *Erlenmeyer* und Mitarbeiter, Helv. **28**, 1406 (1945).

(1)-hydrochlorid, das Aminoderivat des synthetischen Vitamins K (Synkamin)¹⁾.



Dieses Derivat übt eine starke antibiotische Wirksamkeit auf säurefeste Bakterien aus. Nach eingehenden Versuchen von *Schwartzman*¹⁾ beruht die Wirksamkeit dieser Verbindung auf einem Zwischenprodukt, das beim Lösen in gewöhnlichem Wasser sofort durch Luftoxydation entsteht. Völlig mit Luft oxydierte oder völlig von Luft abgeschlossene Lösungen zeigten überhaupt keine tuberkulostatische Wirksamkeit, sondern nur die unter gewöhnlicher Luftwirkung hergestellten Lösungen hemmten das Wachstum der Bakterien. Daraus kann geschlossen werden, dass für das Zustandekommen der Wachstumshemmung die Wechselwirkung zwischen Aminogruppe und Ketiminogruppe von grosser Bedeutung ist. Da auch bei unsern 4-Amino-chinolin-Derivaten ein Gleichgewicht zwischen der Amino-chinolin- und der Chinolin-imino-Form besteht, wird auch hier dieser Vorgang am Zustandekommen der Wirkung mitbeteiligt sein.

B) Synthese der 2-Alkoxy-4-amino-chinoline.

Zur Herstellung der 4-Amino-chinolin-Derivate sind schon verschiedene Verfahren ausgearbeitet worden. *Tschitschibabin*²⁾ gelang es, durch Einwirkung von Natriumamid auf Chinolin-Verbindungen mit besetzter 2-Stellung eine Aminogruppe direkt in die 4-Stellung einzuführen. Nach einem Verfahren der *I. G. Farbenindustrie*³⁾ wird das 2-Styryl-4-amino-chinolin durch Reduktion der 4-Hydrazino-Verbindung erhalten. *Wojahn*⁴⁾ versuchte, durch zwei weitere Verfahren zum Ziele zu kommen. Zuerst führte er das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid (V) durch *Hofmann*'schen Abbau in das 2-Chlor-4-amino-chinolin (VI) über. Die Verätherung dieser Verbindung mit Natriumalkoholat-Lösung gelang ihm aber unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen nur sehr unvollständig. Nachdem er das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid (V) schon vor dem *Hofmann*'schen Abbau verätherte und dann das entstandene 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäureamid (VIII) mit Bromlauge in das 2-Alkoxy-4-amino-chinolin (VII) überführte, erzielte er bessere Ausbeuten. *Wojahn* stellte nur

¹⁾ *Schwartzman*, Proc. Soc. exptl. Biol. Med. **67**, 376 (1948).

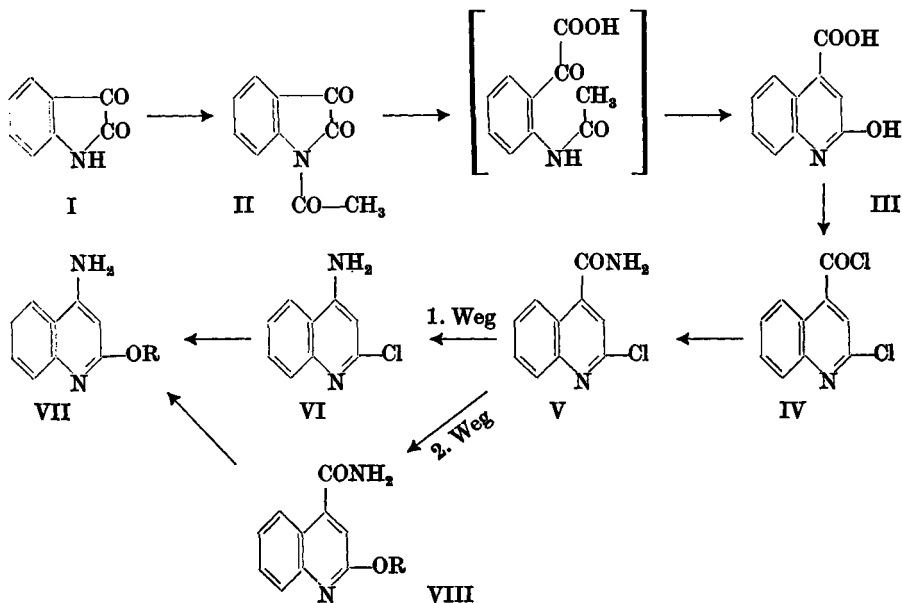
²⁾ *Tschitschibabin*, DRP. 374281.

³⁾ *I. G. Farbenindustrie*, DRP. 440008.

⁴⁾ *Wojahn*, Arch. Pharm. **274**, 89 (1936).

das 2-Äthoxy- und das 2-Butoxy-Derivat her. Da diese Verbindungen nicht die von ihm erwarteten lokalanästhetischen Wirksamkeiten besaßen, verzichtete er auf die Herstellung weiterer Derivate.

Reaktions-Schema.



Bei der Nacharbeitung von *Wojahn's* zweiter Methode erzielten wir nur sehr unbefriedigende Ausbeuten. Besonders der *Hofmann's*che Abbau des 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäureamids ergab trotz mehrfacher Veränderung der Reaktionsbedingungen nie mehr als 20% Ausbeute. Es gelang uns dagegen, den nach *Wojahn's* Angaben ungünstigen ersten Weg durch Verbesserung der Reaktionsbedingungen gangbar zu machen. Die Ausbeute beim *Hofmann's*chen Abbau des 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamids (V) betrug bei unseren Versuchen 80%. Die Verätherung des 2-Chlor-4-amino-chinolins (VI), die *Wojahn* nie richtig gelungen war, gelang uns im Druckrohr mit wasserfreiem Natriumalkoholat bei erhöhter Temperatur mit Ausbeuten bis zu 88% der Theorie. Diese Verätherung konnte mit 12 verschiedenen Alkoholen durchgeführt werden. Nur gerade beim Allylalkohol versagte dieser Weg, denn wahrscheinlich bilden sich infolge der reaktionsfähigen Doppelbindung des Allylalkohols Additionsprodukte mit der Aminogruppe des Chinolins. In diesem Falle musste der zweite Weg *Wojahn's* eingeschlagen werden, wobei der *Hofmann's*che Abbau des 2-Allyloxy-chinolin-4-carbonsäureamids nur 23% Ausbeute ergab.

Das Ausgangsprodukt des *Hofmann'schen* Abbaues, das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid (V), stellen wir nach der Methode von *Camps*¹⁾ her. Dieser Weg führt vom Isatin (I) zum N-Acetyl-isatin (II), das beim Kochen mit verdünnter Natronlauge durch Ringerweiterung des heterocyclischen 5-Ringes in die 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure (III) übergeht. Durch energische Chlorierung mit PCl_5 entsteht daraus das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäurechlorid (IV), das mit Ammoniak leicht in das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid (V) übergeht.

Experimenteller Teil²⁾.

(Die Schmelzpunkte sind im Block bestimmt und sind korrigiert.) Die Mikroanalysen sind von Fräulein *Aebi* im organisch-technischen Mikrolaboratorium und von Herrn *Manser* im organisch-analytischen Mikrolaboratorium der ETH., Zürich, ausgeführt worden.

I. Herstellung der Zwischenprodukte.

N-Acetyl-isatin (II).

500 g reines Isatin kochten wir während 30 Minuten mit 1 Liter Essigsäureanhydrid unter kräftigem Rühren am Rückfluss. Nach 12 Stunden Stehen war das N-Acetyl-isatin in langen, roten Nadeln auskristallisiert und konnte leicht abfiltriert und durch Waschen mit Essigsäureanhydrid gereinigt werden. Gelbrote, prismatische Krystallnadeln aus Benzol, F. 141°. Erhalten: 550 g. Ausbeute = 85% der Theorie.

2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure (III).

In 4 gleichen Ansätzen trugen wir je 137 g N-Acetyl-isatin in eine siedend heisse Lösung von 65 g NaOH-Pillen in 3 Liter Wasser ein und kochten die entstandene gelbrote Lösung während 1 Stunde energisch. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure entstand eine orange-rote Masse, in der sich neben der gewünschten Substanz noch etwas reines Isatin befand. In kaltem Aceton leicht löslich, liess sich dieses nach unserer Beobachtung leicht von der unlöslichen 2-Oxy-chinolin-carbonsäure trennen. Aus jedem der Ansätze konnten wieder 21 g reines Isatin zurückgewonnen werden, was 27 g N-Acetyl-isatin entspricht. Nach Abzug dieser Menge vom verwendeten Ausgangsmaterial ergaben die erhaltenen 96,5 g reines Endprodukt eine Ausbeute von 87% der Theorie. Hellgelbe, nadel-förmige Krystalle aus Eisessig. Fp: über 340° unter Verkohlung.

3,531 mg Subst. gaben 0,239 cm^3 N_2 (20°, 726 mm)

3,849 mg Subst. gaben 8,920 mg CO_2 und 1,228 mg H_2O

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$ Ber. C 63,49 H 3,73 N 7,40%
Gef. „ 63,24 „ 3,57 „ 7,53%

2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-chlorid (IV).

100 g reine 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure mischten wir unter Feuchtigkeitsabschluss mit 250 g Phosphorpentachlorid und erhitzen das Gemisch am Rückfluss während 1 Stunde auf 140–145°. Den flüssigen Kolbeninhalt gossen wir dann noch heiss in einen 500 cm^3 fassenden Wurstkolben und destillierten das Rohprodukt am Vakuum. Das gewünschte Produkt ging dabei unter einem Druck von 1 mm bei 170° als hellgelbes Öl über und erstarrte im Wurstansatz. Es war sehr rein und konnte direkt weiterverarbeitet werden. Erhalten: 117 g; 98,5% Ausbeute. Feine gelbe Nadeln aus Benzol; F. 89°.

¹⁾ *Camps*, Arch. Pharm. **237**, 687 (1899).

²⁾ Ausführliche Beschreibung siehe *R. Lieberherr*, Synthese einiger lokalanästhetisch und tuberkulostatisch wirksamer Derivate des 2-Hydroxy-4-amino-chinolins; Dissertation ETH. Zürich, 1949.

2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid (V).

117 g der obigen Substanz wurden in 900 cm³ absolutem Toluol gelöst, mit Kohle filtriert und portionenweise unter guter Kühlung in 1 Liter gekühltes, konzentriertes Ammoniak eingegossen. Das in dichten Flocken ausgefallene, weisse Rohprodukt trockneten wir 14 Stunden bei 120°. Zur völligen Entfernung von anhaftendem Ammoniak liessen wir es einige Tage unter Vakuum im Exsikkator über konz. H₂SO₄ und P₂O₅ stehen. Erhalten: 107 g; 95% Ausbeute. Das Produkt lässt sich nur aus sehr viel siedendem Xylol umkrystallisieren; da es für die weitere Verwendung genügend rein ist, wurde die Hauptmenge nicht umkrystallisiert. Weisse Nadeln aus viel Xylol; F. 238—239°.

2,497 mg Subst. gaben 0,299 cm³ N₂ (14°, 729 mm)

C₁₀H₇ON₂Cl Ber. N 13,56% Gef. N 13,66%

2-Chlor-4-amino-chinolin (VI).

Zur Herstellung der Bromlauge lösten wir 100 g KOH-Pillen in 1,9 Liter Wasser und gaben nach Abkühlen auf 0° langsam 75 g Brom hinzu. Zur Vermeidung von unangenehmen Bromierungs-Produkten wurde diese Kaliumhypobromit-Lösung filtriert, um ungelöstes Brom zu entfernen. Die reine Bromlauge wurde nun auf 40° erwärmt und unter kräftigem Schütteln mit 100 g 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid versetzt. Nach einer halben Stunde hatte sich ein grosser Teil des Produktes gelöst. Durch scharfes Absaugen trennten wir vom Ungelösten ab und schüttelten letzteres wieder eine halbe Stunde in einer frisch bereiteten Bromlauge, die ein Viertel der ersten betrug. Es blieb wieder etwas Ungelöstes zurück, das sich nach erneutem halbstündigem Schütteln mit frisch bereiteter Bromlauge (1/8 der ersten Bromlauge) fast vollkommen auflöste. Die 3 klar filtrierten Lösungen wurden vereinigt und während 1 Stunde auf dem Wasserbad auf 90—96° erhitzt. Bereits nach 10 Minuten entstand ein hellgelber Niederschlag, der nach 1 Stunde zu einer dichten amorphen Masse angewachsen war. Das rohe, gelbgrüne Produkt filtrierten wir noch möglichst warm ab, um ein Bromieren des Chinolin-Kernes nach Möglichkeit auszuschliessen. Zur Reinigung lösten wir das rohe Amin in 4 Liter siedender verdünnter Salzsäure auf, entfärbten mit 10 g Aktivkohle und filtrierten noch siedend heiss durch eine heisse Dampfnutsche. Aus der wasserklaren Lösung konnte die Base nach dem völligen Erkalten durch Zusatz von fester Soda als weisse Masse freigesetzt werden. Erhalten: 74 g; 85,5% Ausbeute. Feine weisse Nadeln aus viel Toluol; F. 195°. Di-hydrochlorid: F. 250°.

C₉H₇N₂Cl, 2 HCl Ber. N 11,51% Gef. N 11,66%

II. Herstellung der Äther auf dem 1. Weg.

2-n-Butoxy-4-amino-chinolin (VII).

In 3 Bombenrohren versetzten wir je 5 g 2-Chlor-4-amino-chinolin mit Natrium-butylat-Lösungen, die je 1,2 g Natrium in 65 cm³ absolutem Butanol enthielten. Die zugeschlossenen Rohre wurden hierauf 24 Stunden auf 150° erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde der überschüssige Butylalkohol verdampft und der Rückstand mit Wasser und Äther versetzt. Die Substanz wurde erschöpfend ausgeäthert, die gelbe Ätherlösung mit Aktivkohle entfärbt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers mussten die letzten Spuren des Butanols am Vakuum auf dem Wasserbad verdampft werden. Das zurückgebliebene Öl krystallisierte aus Ligroin in weissen, rosettenförmigen Nadeln und Plättchen. Erhalten: 16,0 g; 88% Ausbeute, F. 85°.

2,953 mg Subst. gaben 0,348 cm³ N₂ (22°, 722 mm)

3,759 mg Subst. gaben 9,980 mg CO₂ und 2,494 mg H₂O

C₁₃H₁₆ON₂ Ber. C 72,19 H 7,46 N 12,95%
Gef. „ 72,45 „ 7,42 „ 12,95%

Hydrochlorid des 2-n-Butoxy-4-amino-chinolins.

In eine gut gekühlte Lösung von 4 g 2-n-Butoxy-4-amino-chinolin leiteten wir während 5 Minuten trockenes Salzsäure-Gas ein. Der Zutritt von Luftfeuchtigkeit wurde mit Hilfe eines Calciumchlorid-Rohres vermieden. Der weisse, amorphe Niederschlag muss sofort auf einer Glasfilternutsche abfiltriert und mit absolutem Äther nachgewaschen werden. Ein auf der Nutsche aufgesetztes Calciumchlorid-Rohr verhinderte den Zutritt von Luftfeuchtigkeit. Durch Aufgiessen von siedend heissem absolutem Alkohol auf die Nutsche konnte der Niederschlag gelöst werden. Nach starkem Einengen dieser Lösungen gaben wir tropfenweise absoluten Äther bis zur Trübung zur heissen Lösung. Beim Erkalten krystallisierte das Hydrochlorid in feinen Krystallnadeln aus. F. 82—84° und 168—170°: Doppelschmelzpunkt, da ein Di-hydrochlorid vorlag. Dieses schmolz tief unter Aufschäumen, wobei HCl entwich; die Substanz wurde wieder fest und schmolz als Mono-hydrochlorid ein zweites Mal bei höherer Temperatur.

18,30 mg Subst. gaben 1,57 cm³ N₂ (21°, 728 mm)

C₁₃H₁₈ON₂Cl₂ Ber. N 9,68% Gef. N 9,54%

Herstellung der Äther auf dem 2. Weg.

2-Allyloxy-chinolin-4-carbonsäure-amid (VIII).

0,5 g Natrium lösten wir langsam unter Kühlen in 150 cm³ absolutem Allylkohol auf und setzten dann 5 g 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid hinzu. Nach 30 Minuten Sieden wurde der überschüssige Allylkohol verdampft und der Rückstand mit heissem Äthylalkohol digeriert. Zu dieser heissen Lösung wurde soviel Wasser zugesetzt, bis sich das gebildete Kochsalz eben gelöst hatte. Beim Erkalten krystallisierte die Substanz in weissen Nadeln aus. Erhalten: 5,2 g; 94% Ausbeute; F. 196°. Nadeln aus Äthanol-Wasser.

3,250 mg Subst. gaben 0,362 cm³ N₂ (23°, 724 mm)

C₁₃H₁₂O₂N₂ Ber. N 12,29% Gef. N 12,27%

2-Allyloxy-4-amino-chinolin.

Zu einer Bromlauge, die 5,4 g KOH-Pillen und 2,5 g Brom in 130 cm³ Wasser enthielt, setzten wir unter starkem Schütteln 4 g 2-Allyloxy-chinolin-4-carbonsäureamid. Nach kurzer Zeit war fast alles in Lösung gegangen. Die filtrierten Lösungen erhitzen wir 45 Minuten auf 90—95°, wobei sich ein braunrotes Öl abschied, das nach dem Erkalten erstarrte. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung in verdünnter Salzsäure gelöst, mit Aktivkohle entfärbt, und mit Soda wieder ausgefällt. Das Produkt wurde dreimal aus Ligroin umkrystallisiert, wobei anfänglich neben schönen, körnigen Krystallen ein gelbes, schmieriges Produkt entstand. Die Krystalle wurden sorgfältig herausgelesen und weiter gereinigt. Erhalten: 0,8 g; 23% Ausbeute. Körnige Krystalle aus Ligroin; F. 74—75°.

2,915 mg Subst. gaben 0,367 cm³ N₂ (18°, 722 mm)

C₁₂H₁₂ON₂ Ber. N 13,99% Gef. N 14,03%

Hydrochlorid des 2-Allyloxy-4-amino-chinolins.

1,5 g dieser Base führten wir auf die gleiche Weise in das Hydrochlorid über, wie wir es beim Butoxy-Derivat beschrieben haben. Es wurde ein feinkörniges Krystallpulver erhalten; F. 144—145°.

Wir stellten 11 weitere Derivate auf dem ersten Wege her, wobei die Synthesevorschriften genau denselben für das Butoxy-Derivat entsprachen. In Tabelle 2 sind alle hergestellten Verbindungen zusammengestellt.

Tabelle 2.

Die hergestellten 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-hydrochloride.

Alkyl-Rest R	F. Base	F. Hydrochlorid	Mikroanalysen der freien Basen						Ausbeute in %*)
			% N Ber.	% N Gef.	% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
—CH ₃		172°			68,90	68,66	5,78	5,60	74
—C ₂ H ₅	127°	118°	14,88	14,91					76
—C ₃ H ₇ -n.	79°	78/160°	13,85	13,93					77
—C ₄ H ₉ -n.	85°	82/170°	12,95	12,95	72,19	72,45	7,46	7,42	88
—C ₅ H ₁₁ -n.	122°	179°	12,16	12,29					78
—C ₆ H ₁₃ -n.	128°	188°	11,46	11,54					65
—C ₇ H ₁₅ -n.	118°	166°	10,84	10,86	74,38	74,28	8,58	8,59	75
—C ₃ H ₇ -iso	112°	110/183°			71,26	71,21	6,98	6,90	69
—C ₄ H ₉ -iso	79°	104/168°	12,95	13,10	72,19	72,44	7,54	7,56	84
—C ₅ H ₁₁ -iso	76°	84/160°	12,16	12,28					72
—C ₆ H ₁₁ -opt. akt.	83°	76/156°	12,16	12,22					74
—C ₆ H ₁₁ (Cyclo)	125°	198°	11,56	11,65					63
—C ₃ H ₅ (Allyl)	75°	145°	13,99	14,03					23

*) Die Ausbeuten beziehen sich auf die letzte Stufe der Herstellung der freien Basen.

C) Zusammenfassung.

Es wurde auf einige Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und tuberkulostatischer Wirkung bei verschiedenen bereits in der Literatur beschriebenen homologen Reihen von Verbindungen hingewiesen und in der Gruppe der heterocyclischen Alkoxy-amino-Derivate auf ein neues Beispiel solcher Beziehungen aufmerksam gemacht. Die von uns hergestellten und von *H. Hurni* in der wissenschaftlichen Forschungsabteilung der *Dr. A. Wander AG.*, Bern, auf ihre tuberkulostatische Wirkung in vitro geprüften 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-hydrochloride zeigten die gleichen Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung, indem wiederum ein Wirkungsmaximum beim 2-n-Butoxy-Derivat festzustellen war.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich;
Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der *Dr. A. Wander AG.*, Bern.