

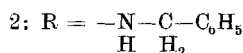
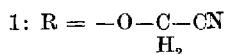
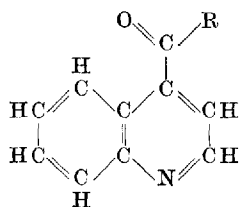
Über Derivate einiger Chinolincarbonsäuren

Von BURCKHARDT HELFERICH und LISELOTTE WISSEL¹⁾

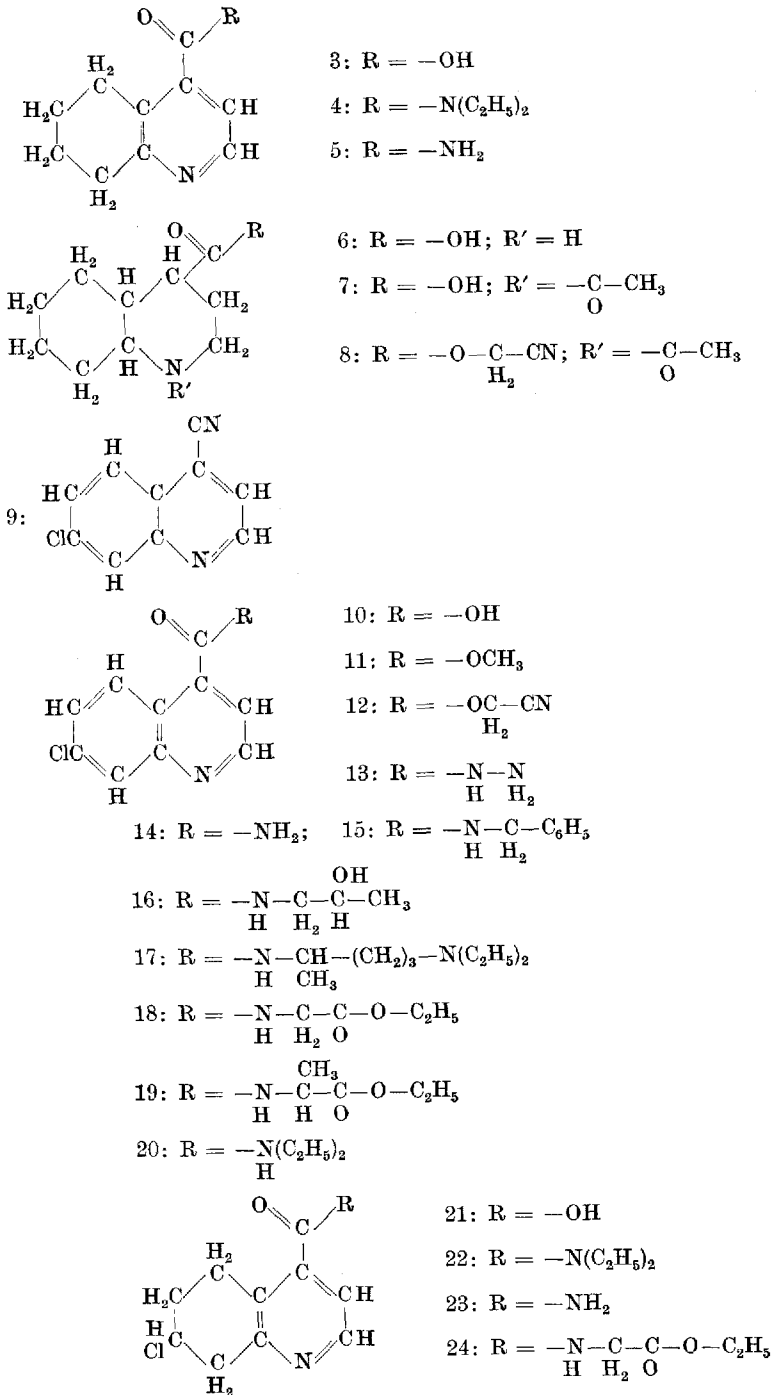
Inhaltsübersicht

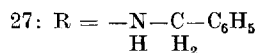
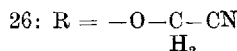
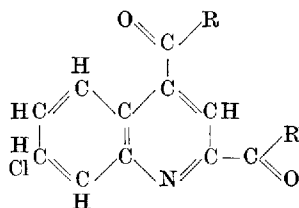
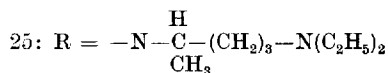
Es wird die Synthese von Estern und Amiden der Cinchoninsäure, der 7-Chlorchinolin-4-carbonsäure, ihrer Tetrahydro- und Dekahydroverbindungen beschrieben.

Eine Reihe von Chinolinderivaten besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften (Antimalariamittel, Antimykotica, tuberkulostatische, antipyretische und analgetische Wirkung). In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese einer Reihe von Chinolinderivaten beschrieben, um sie der pharmakologischen Prüfung zur Verfügung zu stellen. Von der Cinchoninsäure wurde der Cyanmethylester und das Benzylamid dargestellt, von der Tetrahydrocinchoninsäure das Diäthylamid und das Amid, von der N-Acetyldekahydrocinchoninsäure der Cyanmethylester. Die 7-Chlorchinolin-4-carbonsäure wurde über das 4-Cyanoderivat hergestellt und von ihr der Methylester, der Cyanmethylester, das Hydrazid, das Amid und eine Reihe von am Stickstoff substituierten Amiden gewonnen, besonders auch Derivate des Glycins und des D,L-Alanins. Einige dieser Derivate der 7-Chlorchinolin-4-Carbonsäure wurden in ihre Tetrahydroverbindungen durch Hydrieren unter mäßigem Druck mit aktivem RANEY-Nickel übergeführt. Von der Tetrahydrochinolin-2,4-dicarbonsäure wird der Cyanmethylester und das Benzylamid beschrieben.



¹⁾ Dissertation LISELOTTE WISSEL, Universität Bonn 1961.



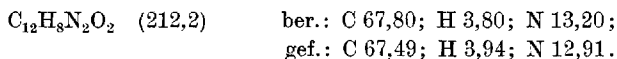


Beschreibung der Versuche

A. Derivate der Cinchoninsäure

1. Cinchoninsäure-cyanmethylester

Eine Mischung von 1,73 g (0,01 Mol) Cinchoninsäure (2.) und 2,1 cm³ (0,015 Mol) Triäthylamin wird durch Zusatz von 1,9 cm³ (0,03 Mol) Chloracetonitril und Rühren in Lösung gebracht und diese 1½ Stunden auf 70° erhitzt. Es kristallisiert zunächst das salzsaure Triäthylamin, dann auch der entstandene Ester aus. Die erkaltete Masse wird mit 30 cm³ Wasser ausgezogen und der ungelöst zurückbleibende Ester nach mehrfachem Kochen seiner Lösung in Alkohol mit Kohle aus dieser durch Zusatz von Wasser in weißen Nadeln vom Schmp. 105° ausgefällt.

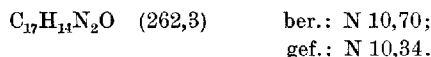


Das aus Alkohol in gelben Nadeln kristallisierende Pikrat schmilzt bei 161°.

Der Ester setzt sich mit konz. NH₃-Lösung bei einstündigem Stehen bei Raumtemperatur und nachfolgendem kurzen Aufkochen zum Cinchoninsäure-amid^{2b)} um. Ausbeute fast quantitativ. Das Pikrat des Amids schmilzt bei 254°.

2. Cinchoninsäure-benzylamid

Eine Lösung von 2,12 g (0,01 Mol) Cinchoninsäure-cyanmethylester (1.) in 30 cm³ Essigester wird nach Zusatz von 1,07 g (0,01 Mol) Benzylamin 30 Minuten auf 60° erwärmt. Aus der erkalteten Lösung kristallisiert das Benzylamid langsam aus. Durch Zusatz von Petroläther wird die Fällung vervollständigt. Ausbeute über 90% d. Th. Das Amid wird durch Lösen in Methanol oder Aceton und Fällen mit Wasser gereinigt. Die weißen Nadeln schmelzen bei 132°.



Das Pikrat, lange Nadeln, schmilzt bei 179°.

²⁾ W. PRITZINGER, J. prakt. Chem. (2) **56**, 283 (1897).

³⁾ a) P. KARRER, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1503 (1917); b) E. SPAETH u. H. SPITZER, ebenda **59**, 1484 (1926); c) T. S. WORK, J. chem. Soc. (London) **1942**, 429.

3. 1,2,3,4-Tetrahydro-cinchoninsäure

1,73 g (0,01 Mol) reine Cinchoninsäure in 200 cm³ Alkohol werden mit etwa 0,3 g methanol-feuchtem RANEY-Nickel 10 Stunden bei 50–60° und 20 atü im Rührautoklaven hydriert. Verbrauch: etwa 500 cm³ H₂. Die über Kieselgur abgeseugte Lösung wird stark eingeeengt, mit Wasser versetzt und im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht. Zur Reinigung wird die warme, von ungelöster Cinchoninsäure abfiltrierte Lösung in Essigester mit Al₂O₃ geschüttelt, filtriert und bis zur Trübung mit Petroläther versetzt. Nach nochmaligem Umkristallisieren auf die gleiche Weise erhält man 1,3 g (73% d. Th.) der tetrahydrierten Säure. Schmp. 124–126°. Sehr leicht löslich in NaHCO₃-Lösung, Aceton, Essigester und Dioxan, löslich in heißem Wasser, in Alkohol, CCl₄, Benzol und Äther, so gut wie unlöslich in kaltem Wasser und in Petroläther.

C₁₀H₁₁NO₂ (177,2) ber.: C 67,80; H 6,25;
gef.: C 67,76; H 6,22.

4. 1,2,3,4-Tetrahydro-cinchoninsäure-diäthylamid

2,3 g reines Cinchoninsäure-diäthylamid³⁾ (0,01 Mol) in 75 cm³ Alkohol werden im Rührautoklaven bei 100° und 150 atü mit etwa 0,5 g methanol-feuchtem RANEY-Nickel 7 Stunden hydriert. Aufnahme etwa 500 cm³ H₂. Die über Kieselgur abgeseugte Lösung hinterläßt beim Eindampfen ein beim Verreiben mit wenig Petroläther kristallisierendes Öl. Durch Aufnehmen in wenig Essigester, Schütteln der Lösung mit Al₂O₃ und Zusatz von viel Petroläther zur filtrierten Lösung wird die Tetrahydroverbindung gereinigt. Nochmaliges Umkristallisieren auf die gleiche Weise oder durch Destillation im Vakuum (Sdp. _{0,02–0,03 Torr} = 141–145°) erhält man 1,9 g (82,5% d. Th.) der reinen Substanz. Schmp. 94°. Sehr leicht löslich in Essigester, löslich in verdünntem HCl, Methanol, Benzol und Äther, so gut wie unlöslich in Wasser und Petroläther.

C₁₄H₂₀N₂O (232,3) ber.: C 72,30; H 8,67; N 12,07;
gef.: C 72,00; H 8,62; N 12,13.

Das Pikrat — oktaedrische Kristalle — schmilzt unter Sublimation bei 185,6°.

5. 1,2,3,4-Tetrahydro-cinchoninsäure-amid

1,7 g (0,01 Mol) Cinchoninsäure-amid^{3b)} in 100 cm³ Eisessig werden im Rührautoklaven bei 70° und 20 atü mit etwa 0,5 g methanol-feuchtem RANEY-Nickel etwa 5 Stunden hydriert. Aufnahme etwa 500 cm³ H₂. Die über Kieselgur abfiltrierte Lösung wird im Vakuum zum Öl eingedampft, dieses mit Essigester aufgenommen, die Lösung nach Waschen mit Wasser und Aufkochen mit Al₂O₃ filtriert und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt. Das im Lauf mehrerer Stunden auskristallisierte Tetrahydro-amid wird nochmals aus Essigester—Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 1,3 g, d. i. 73% d. Th. Schmp. 137–138°, unter Sublimation. Leicht löslich in 2 n HCl, in heißem Wasser und in Methanol, löslich in kaltem Wasser, in Alkohol und Essigester, schwer bis unlöslich in Benzol, CCl₄, Äther und Petroläther.

C₁₀H₁₂N₂O (176,2) ber.: C 68,10; H 6,85; N 15,90;
gef.: C 67,10; H 6,75; N 15,61.

6. Dekahydro-cinchoninsäure

1,73 g (0,01 Mol) Cinchoninsäure in 250 cm³ Eisessig werden mit PtO₂ bei etwa 50° unter Schütteln bis zur Aufnahme von etwa 1300 cm³ H₂ hydriert. Die filtrierte Lösung hin-

terläßt beim vollständigen Eindampfen ein Öl, das bei Zugabe von wenig Alkohol kristallisiert. Durch Lösen in wenig Wasser und Versetzen mit warmem Alkohol bis zur Trübung wird die Dekyhydrosäure rein erhalten. Ausbeute 1,6 g, d. i. 87% d. Th. Die weißen Kristalle schmelzen unter Zersetzung über 300°. Leicht löslich in Wasser, wenig in Methanol, sehr schwer bis unlöslich in absolutem Alkohol, Aceton, Chloroform und Äther.

$C_{10}H_{17}NO_2$ (183,2) ber.: N 7,65;
gef.: N 7,44.

Das salzsaure Salz läßt sich aus Alkohol-Äther umkristallisieren. Es ist leicht löslich in Wasser, Methanol und Eisessig, löslich in Alkohol und Chloroform, so gut wie unlöslich in Benzol CCl_4 und Äther.

$C_{10}H_{16}ClNO_2$ (219,7) ber.: C 54,80; H 8,29; N 6,40;
gef.: C 54,94; H 8,40; N 6,58.

Die N-Acetylverbindung der Dekahydro-cinchoninsäure (7.) läßt sich durch Schütteln der Säure in überschüssiger 2 n NaOH mit Essigsäureanhydrid nach dem Ansäuern mit 5 n H_2SO_4 kristallin gewinnen. Auch nach dem Umkristallisieren aus Essigester durch Fällen mit Petroläther ist der Schmelzpunkt zunächst unscharf von 145—153°. Ausbeute etwa 70% d. Th. Schmelzpunkt der über P_2O_5 scharf getrockneten Substanz: 174 bis 175°.

$C_{12}H_{19}NO_3$ (225,3) ber.: N 6,23;
gef.: N 6,15.

8. N-Acetyl-dekahydro-cinchoninsäure-cyanmethylester

Ein viskoses Gemisch von 2,25 g (0,01 Mol) Dekahydro-N-acetyl-cinchoninsäure (7.) und 2,1 cm³ (0,015 Mol) Triäthylamin wird in 1,9 cm³ (0,03 Mol) Chloracetonitril gelöst und 2 Stunden auf etwa 70° erwärmt. Das beim Abkühlen erstarrende Gemisch von salzsaurem Triäthylamin und Cyanmethylester wird mit Essigester und Wasser aufgenommen, die Essigester-Lösung wird mit Al_2O_3 geschüttelt, filtriert und aus ihr durch Zusatz von Petroläther der Cyanmethylester (8.) gefällt. Das Lösen in Essigester, Behandeln mit Al_2O_3 und Fällen mit Petroläther wird wiederholt. Ausbeute 2,4 g, d. i. über 90% d. Th.

Die feinen Nadeln schmelzen bei 113,5—115°. Sie sind leicht löslich in Aceton, löslich in Methanol, Alkohol, Essigester, Dioxan, warmem CCl_4 und heißem Wasser, so gut wie unlöslich in Äther und Petroläther.

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (264,3) ber.: N 10,60;
gef.: N 10,57.

B. Derivate der 7-Chlorchinolin-4-carbonsäure

9. 7-Chlor-4-cyano-chinolin

Ein inniges Gemisch von 5 g (0,01 Mol) 7-Chlor-4-Na-sulfonat⁴⁾ und 3 g (0,06 Mol) NaCN wird in einer Eisenschale mit Deckel und Ableitungsrohr in einem (Metall-)Bad von 330° auf etwa 245° erhitzt unter Durchleiten eines schwachen Luftstromes. Dabei sublimiert das 7-Chlor-4-cyano-chinolin in eine mit Wasser beschickte Vorlage über. Nach etwa 7 Stunden wird das im Wasser angesammelte Rohprodukt abgesaugt und durch Sublimation oder durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser gereinigt. Ausbeute 1,75 g, d. i.

⁴⁾ T. R. NORTON, A. A. BENSON, R. A. SEIBERT u. F. W. BERGSTROM, J. Amer. chem. Soc. 68, 1330 (1946). J. K. LANDQUIST, J. chem. Soc. (London) 1951, 1046.

50% d. Th. Die weißen Nadeln schmelzen bei 165° (unter Sublimieren). Sehr leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform und Äther; löslich in Benzol und Eisessig, unlöslich in Wasser.

$C_{10}H_5ClN_2$ (188,6) ber.: C 63,70; H 2,68; Cl 18,80; N 14,83;
gef.: C 63,55; H 2,86; Cl 19,10; N 14,81.

10. 7-Chlorchinolin-4-carbonsäure⁵⁾

1,9 g 7-Chlor-4-cyano-chinolin (9.) (0,01 Mol) werden in 20 cm³ Methanol mit 30 cm³ 50proz. wäßriger NaOH rückgekocht, bis kein NH₃ mehr entweicht. Nach Verdampfen des Methanols wird die Säure durch schwaches Ansäuern ausgefällt. Durch Umkristallisieren aus Eisessig, bei starker Färbung des Rohproduktes unter Behandlung mit Kohle, erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 288–290° (Zersetzung). Löslich in Alkohol, Äther und Eisessig, wenig in Wasser. Ausbeute 1,9 g, d. i. über 90% d. Th.

$C_{10}H_6ClNO_2$ (207,6) ber.: N 6,76;
gef.: N 6,75.

11. Der 7-Chlorchinolin-4-carbonsäure-methylester

wird durch Rückkochen der Säure in Methanol unter Zusatz von Chlorsulfonsäure, Abddestillieren des Methanols, Eingießen des Rückstandes in ein Gemisch von Eis und 30proz. NaOH und vorsichtiges Neutralisieren mit 20proz. HCl (Temp. nicht über 20°!) gewonnen. Nach Waschen des auskristallisierten Esters mit Sodalösung und Wasser, Lösen in heißem Methanol und Zusatz von Wasser bis zur beginnenden Trübung kristallisieren Nadeln vom Schmp. 114°. Ausbeute über 90% d. Th.

$C_{11}H_8ClNO_2$ (221,6) ber.: N 6,34;
gef.: N 6,37.

Das Pikrat des Esters, gelbe Nadeln, schmilzt unter Zersetzung bei 200°.

12. 7-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-cyanmethylester

Zu einer teils viskosen, teils kristallinen innigen Mischung von 10,3 g (0,05 Mol) 7-Chlor-chinolin-4-carbonsäure (10.) und 10,5 cm³ (0,075 Mol) Triäthylamin werden unter Rühren 10 cm³ Chloracetonitril (0,15 Mol) zugesetzt. Die unter Verfärbung und Spontanerwärmung entstandene Lösung wird 30 Minuten auf 70° erwärmt, die nach dem Erkalten feste Masse mit Wasser ausgezogen, der ungelöst bleibende Ester abgesaugt und durch Lösen in 250 cm³ Alkohol, ½stündiges Kochen mit Kohle, Versetzen der noch warmen Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung und Abkühlen umkristallisiert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren auf die gleiche Weise erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 139°. Ausbeute etwa 11 g, d. i. etwa 90% d. Th. Leicht löslich in 2 n HCl, Alkohol, Aceton, Essigester, Benzol, Chloroform und Eisessig, etwas löslich in Äther, so gut wie unlöslich in Petroläther.

$C_{12}H_7ClN_2O$ (246,7) ber.: C 58,36; H 2,86; Cl 14,38; N 11,37;
gef.: C 58,40; H 2,85; Cl 14,33; N 11,33.

Die gelben Nadeln des Pikrats schmelzen bei 149–150°.

⁵⁾ Zitat ³⁾ und A. E. SENEAR, H. SARGENT, J. F. MEAD u. J. B. KOEPEL, J. Amer. chem. Soc. 68, 2696 (1946). C. S. MARVAEL u. G. S. HIERS, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 327.

13. 7-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-hydrazid

Eine warme Lösung von 7-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-methylester (11.), 2,2 g (0,01 Mol), in 25 cm³ Amylalkohol wird nach Zusatz von 1 g (0,02 Mol) Hydrazinhydrat 7 Stunden rückgekocht und das beim Erkalten auskristallisierte Hydrazid nach Waschen mit kaltem Wasser und Äther aus Wasser umkristallisiert. Durch Einengen der Amylalkohol-Mutterlauge wird ein weiterer Anteil gewonnen. Ausbeute 1,9 g, d. i. 87% d. Th.

Die farblosen Nadeln schmelzen bei 189°. Leicht löslich in Methanol, Aceton und Chloroform, löslich in 2 n HCl, Alkohol, Eisessig und heißem Wasser, fast unlöslich in kaltem Wasser und in Äther.

$C_{10}H_8ClN_3O$ (221,7) ber.: Cl 16,03;
gef.: Cl 16,21.

14. 7-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid

2,47 g (0,01 Mol) 7-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-cyanmethylester (12.) werden mit 50 cm³ konz. wäßriger NH₃-Lösung 10 Minuten zum Sieden erhitzt. In der Kälte kristallisiert das Amid aus. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmelzen die farblosen Nadeln bei 239°. Löslich in Alkohol, Benzol und heißem Wasser, wenig löslich in kaltem Wasser. Ausbeute 1,8 g, d. i. über 90% d. Th.

$C_{10}H_7ClN_2O$ (206,6) ber.: N 13,56;
gef.: N 13,41.

Das Pikrat schmilzt bei 250°.

15. 7-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-benzylamid

Durch kurzes Kochen (15 Minuten) einer Lösung des Cyanmethylesters (12.) in etwa 8 Vol.-Teilen Essigester mit zwei Äquivalenten Benzylamin, Abkühlen, Zusatz von Petroläther zur Vervollständigung der Kristallisation und Umkristallisieren aus Methanol erhält man über 80% d. Th. an dem Benzylamid vom Schmp. 169—171°. Gut löslich in 2 n HCl, Methanol, Aceton, Essigester und Äther, löslich in Benzol, so gut wie unlöslich in Wasser und Petroläther.

$C_{17}H_{13}ClN_2O$ (296,8) ber.: Cl 11,59; N 9,44;
gef.: Cl 11,88; N 9,51.

Das Pikrat schmilzt bei 180—182°.

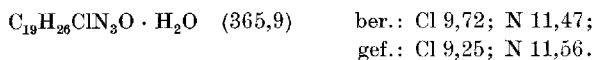
16. 7-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-(2'-oxypropyl)amid

Der Cyanmethylester (12.) wird in etwa 16 Vol.-Teilen Essigester mit zwei Äquivalenten 1-Aminopropanol-(2) 30 Minuten auf 75° erwärmt. Um die beim Abkühlen eintretende Kristallisation des Amids zu vervollständigen, wird mehrfach Petroläther bis zur jeweils beginnenden Trübung zugesetzt. Zur Reinigung des Rohproduktes wird die warme Lösung in Essigester mit Al₂O₃ geschüttelt und durch Zusatz von Petroläther (wie oben) die Substanz ausgefällt. Farblose Nadeln vom Schmp. 169°. Leicht löslich in Methanol, Alkohol und Dioxan, löslich in heißem Wasser, Chloroform, Essigester, Benzol und Aceton, so gut wie unlöslich in Äther, Petroläther und CCl₄.

$C_{13}H_{13}ClN_2O_2$ (264,7) ber.: Cl 13,40; N 10,57;
gef.: Cl 13,32; N 10,23.

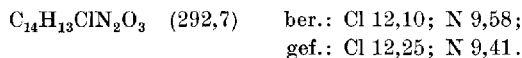
17. 7-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-novoldiamid

Eine Lösung von 1,23 g (0,005 Mol) des Cyanmethylesters (12.) in 20 cm³ Benzol wird nach Zusatz von 20 cm³ (0,1 Mol) Novoldiamin (1-Diäthylamino-4-amino-pentan) und einiger Tropfen Eisessig 20 Stunden rückgekocht. Nach Abdestillieren von Essigester und überschüssigem Diamin im Vakuum wird der Rückstand in Alkohol gelöst, mit Kohle die Lösung geklärt, erneut zur Trockne verdampft, dieser Rückstand in wenig Aceton gelöst und durch mehrfachen Zusatz von Wasser bis jeweils zur beginnenden Trübung und Abkühlen das langsam kristallisierende Amid ausgefällt. Wenn nötig wird die Verbindung nochmals auf die gleiche Weise umkristallisiert. Ausbeute 1,2 g, d. i. über 70% d. Th. Farblose Plättchen, die lufttrocken 1 Mol Kristallwasser enthalten. Schmp. 49°. Das Kristallwasser wird sehr leicht über einem Trockenmittel schon bei Raumtemperatur abgegeben. Das kristallwasserfreie Amid ist flüssig. Leicht löslich in Methanol, Alkohol, Aceton und Chloroform, löslich in heißem Wasser, schwer bis unlöslich in kaltem Wasser und in Petroläther. Die Lösung in Wasser reagiert schwach alkalisch.



18. 7-Chlor-4-chinoloyl-N-glycin-äthylester

In einer Suspension von 1,68 g (0,012 Mol) salzsaurem Glycinäthylester in 17 cm³ absolutem Acetonitril wird der Ester durch Zusatz von 2,02 g (0,03 Mol) Triäthylamin bei 50° in Lösung gebracht (es fällt salzsaures Triäthylamin aus). Zu der abgekühlten Mischung wird der Cyanmethylester (12.), 2,47 g (0,01 Mol) zugesetzt, die Mischung kurz auf 50° erwärmt und dann etwa 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Durch Zusatz von Wasser wird das salzsaure Triäthylamin in Lösung gebracht und der Chinoloyl-glycinester (18.) kristallin ausgefällt. Durch Lösen in Alkohol, Zusatz von Wasser zur warmen Lösung und Abkühlen wird er gereinigt. Ausbeute an über P₂O₅ im Vakuum bei 50° getrockneter Substanz 1,2 g, d. i. 41% d. Th. Schmp. 136°. Die Verbindung ist hygroskopisch. Leicht löslich in Alkoholen, Essigester, Chloroform und Dioxan, löslich in Benzol, Äther und CCl₄, schwer bis unlöslich in Wasser und Petroläther.



Die feinen Nadeln des Pikrats schmelzen bei 186°.

19. 7-Chlor-4-chinoloyl-N-(D,L)-alanin-äthylester

2,27 g (0,011 Mol) 7-Chlorchinolin-4-carbonsäure (10.) wird mit 9 cm³ (0,11 Mol) SOCl₂ 2 Stunden rückgekocht (Ausschluß von H₂O). Das nach Abdestillieren des unverbrauchten SOCl₂ zurückbleibende salzsaure Säurechlorid⁶⁾ wird nach kurzem Trocknen über KOH im Exsikkator zu einer Lösung von 3 g (0,022 Mol) D,L-Alaninäthylester in 20 cm³ absolutem Benzol gegeben, die klare Lösung 15 Minuten auf 60° erwärmt, es werden 4 cm³ (0,03 Mol) Triäthylamin zugesetzt und das dann ausgefallene salzsaure Triäthylamin abgesaugt. Der nach Abdampfen des Benzols im Vakuum verbleibende Rückstand kristallisiert im Laufe von Stunden. Zur Reinigung wird dieses Rohprodukt in warmer Essigester-Lösung etwa 30 Minuten mit Al₂O₃ geschüttelt, das Filtrat auf etwa 20 cm³ eingengt und durch Zusatz von Petroläther bis zur beginnenden Trübung und Abkühlen die reine, langsam kristalli-

⁶⁾ R. E. LUTZ, J. F. CODDINGTON u. N. H. LEAKE, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1263 (1947).

sierende Substanz (19.) ausgefällt. Schmp. nach nochmaligem Umkristallisieren auf die gleiche Weise 95–97°. Ausbeute 2,6 g, d. i. 85% d. Th. Die farblosen Plättchen sind leicht löslich in Alkohol, Aceton, Essigester und Chloroform, löslich in Methanol, Dioxan und heißem CCl_4 , wenig löslich in heißem Petroläther und so gut wie unlöslich in Wasser.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (306,7) ber.: Cl 11,58; N 9,14;
gef.: Cl 11,21; N 8,95.

Die gelben Plättchen des Pikrats schmelzen bei 178°.

20. 7-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid

Durch 2stündiges Rückkochen von 2,07 g (0,01 Mol) 7-Chlorchinolin-4-carbonsäure (10.) mit 8 cm³ (0,1 Mol) SOCl_2 und Abdampfen des unverbrauchten SOCl_2 wird das salzsaure Salz des Säurechlorids hergestellt⁶⁾. Es wird ohne weitere Reinigung in 7,5 cm³ absoluten Benzol suspendiert, und es werden 6 cm³ (0,05 Mol) Diäthylamin unter Eiskühlung zutropft. Nach Ausschütteln der Lösung mit 3 cm³ Wasser wird die abgehobene Benzollösung 3 Stunden rückgekocht, nach dem Klären mit Kohle im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand aus 2 cm³ Essigester + 15 cm³ Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 2,2 g, d. i. über 80% d. Th. Die Nadeln schmelzen bei 99°. Leicht löslich in Methanol, Alkohol, Benzol, Aceton und Essigester, löslich in Äther und CCl_4 , schwer löslich in Wasser, so gut wie unlöslich in Petroläther (kalt).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ (262,7) ber.: C 64,01; H 5,76; Cl 13,50; N 10,65;
gef.: C 64,77; H 5,93; Cl 14,01; N 11,04.

21. 1,2,3,4-Tetrahydro-7-chlor-chinolin-4-carbonsäure

2,07 g (0,01 Mol) 7-Chlorchinolin-4-carbonsäure (10.) werden in 300 cm³ absolutem Alkohol mit etwa 0,5 g RANEY-Nickel im Rührautoklaven bis zur Aufnahme von 4 H hydriert. Temperatur 80°, 8 atü. Dauer 7 Stunden. Die über Kieselgur abgesaugte Lösung wird im Vakuum rasch (sonst Verfärbung an der Luft) eingengt und die Säure durch portionsweisen Zusatz von Wasser kristallin ausgefällt. Sie wird durch Umkristallisieren aus Wasser (Klärung mit Kohle) in farblosen Nadeln erhalten. Schmp. 141–142°. Ausbeute 1,4 g, d. i. etwa 70% d. Th. Die Säure färbt sich an der Luft im Licht allmählich rot. Leicht löslich in Methanol, Alkohol, Chloroform, Aceton und Eisessig, löslich in 0,1 n NaOH, 0,1 n HCl, 1proz. NaHCO_3 -Lösung, Äther und Dioxan, sehr wenig in Wasser, Petroläther und CCl_4 . Die wäßrige Lösung reagiert sauer.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ (211,7) ber.: C 56,80; H 4,76; Cl 16,79; N 6,64;
gef.: C 56,78; H 4,72; Cl 16,89; N 6,76.

22. 1,2,3,4-Tetrahydro-7-chlor-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid

Die Hydrierung von 20. wird in Essigester mit in Methanol aufgeschlämmtm Ni, sonst wie bei 21. beschrieben durchgeführt. Temperatur 60°, 8 atü, Dauer 6 Stunden. Etwas Nickel geht dabei in Lösung. Die über Kieselgur abgesaugte Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Zusatz von Wasser zur Kristallisation gebracht. Durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Wasser erhält man die Verbindung 22. in farblosen (rhomischen) Kristallen. Schmp. 115°. Leicht löslich in Methanol, Alkohol, Essigester, Benzol und Äther, löslich in 2 n HCl und Petroläther, unlöslich in Wasser. Ausbeute 55% d. Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ (266,8) ber.: C 63,05; H 7,18; Cl 13,30; N 10,50;
gef.: C 63,03; H 7,18; Cl 13,13; N 10,41.

Die langen gelben Nadeln des Pikrats schmelzen bei 149–150°.

23. 1,2,3,4-Tetrahydro-7-chlorchinolin-4-carbonsäure-amid

Die Hydrierung von 14. erfolgt wie bei 21. beschrieben, aber in Eisessig. Temperatur 60°, 4 atü, Dauer 7 Stunden. Die über Kieselgur abgesaugte Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen, die Lösung nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit CaCl_2 und kurzem Schütteln mit Al_2O_3 im Vakuum stark eingengt und das Amid durch Zusatz von Petroläther bis zur beginnenden Trübung in der Kälte im Laufe einiger Tage zur Kristallisation gebracht. Trotz mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester mit Petroläther konnte die Verbindung nicht ganz rein erhalten werden. Ausbeute 68% d. Th. Schmp. 115—130°. Sehr leicht löslich in 2 n HCl, löslich in Alkohol, Aceton, Essigester, Chloroform, wenig in CCl_4 und heißem Wasser, so gut wie unlöslich in Äther und Petroläther.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (210,7) ber.: C 57,00; H 5,26; Cl 16,85; N 13,28;
gef.: C 57,06; H 5,84; Cl 15,16; N 12,11.

Das Pikrat schmilzt bei 152°.

24. 1,2,3,4-Tetrahydro-7-chlor-4-chinoloyl-N-glycinäthylester

Die Hydrierung von 18. erfolgt wie bei 21. beschrieben, in Essigester. Temperatur 60°, 8 atü, Dauer 7 Stunden. Die Isolierung des Rohproduktes wird wie bei 21. durchgeführt. Zur Reinigung wird die Substanz durch Lösen in Alkohol, Behandeln der Lösung mit Kohle und Zusatz von Wasser bis zur beginnenden Trübung zweimal umkristallisiert. Ausbeute 67% d. Th. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 144—145°. Leicht löslich in Aceton, Essigester und heißem Alkohol, löslich in 2 n HCl, Chloroform und Benzol, unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (296,7) ber.: C 56,66; H 5,78; Cl 11,96; N 9,44;
gef.: C 56,86; H 6,03; Cl 11,74; N 9,19.

Das Pikrat schmilzt bei 136°.

25. 1,2,3,4-Tetrahydro-7-chlor-chinolin-4-carbonsäure-novoldiamid

Die Hydrierung von 17. wird in Eisessig, sonst wie bei 21. beschrieben, durchgeführt. Temperatur 60°, 8 atü, Dauer 6 Stunden. Der Rückstand nach Eindampfen der Eisessig-Lösung wird in Alkohol gelöst, durch Zutropfen von 30proz. NaOH das in Lösung gegangene Nickel ausgefällt, die filtrierte Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Essigester aufgenommen, diese Lösung nach Filtrieren erneut im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. $\text{Sdp}_{0,002\text{Torr}} = 200\text{—}201^\circ$. Ausbeute 76% d. Th. Die Substanz ist ein gelbes sehr viskoses Öl. Leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, wenig in Wasser und Petroläther.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ (351,9) ber.: C 64,80; H 8,54; N 11,92;
gef.: C 64,25; H 9,02; N 11,70.

Derivate der 7-Chlor-chinolin-2,4-dicarbonsäure

26. 7-Chlor-chinolin-2,4-dicarbonsäure-di-cyanmethylester

Die viskose Mischung von 2,5 g (0,01 Mol) 7-Chlor-chinolin-2,4-dicarbonsäure²⁾ und 4,2 cm³ (0,03 Mol) Triäthylamin wird unter Rühren mit 3,8 cm³ (0,06 Mol) Chloracetonitril versetzt. Die rötliche Lösung wird 30 Minuten auf 75° erwärmt, anschließend bei 20°

3 Stunden aufbewahrt und das dann feste Substanzgemisch mit Wasser ausgezogen. Der ungelöst zurückbleibende Ester 26. wird in Alkohol 30 Minuten mit Kohle rückgekocht und das Filtrat mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Der in der Kälte auskristallisierte Ester schmilzt bei 140—142°. Ausbeute 3,0 g, d. i. über 90% d. Th. Leicht löslich in Aceton, Chloroform, Essigester und Dioxan, löslich in Methanol, Alkohol und Benzol, wenig in CCl_4 , Äther und Petroläther, unlöslich in Wasser.

$\text{C}_{15}\text{H}_3\text{ClN}_3\text{O}_4$ (329,7) ber.: Cl 10,78; N 12,74;
gef.: Cl 10,88; N 12,43.

27. 7-Chlor-chinolin-2,4-dicarbonsäure-dibenzylamid

Eine Lösung von 3,3 g (0,01 Mol) des Diesters 26. in 80 cm³ Essigester wird mit 4,3 g (0,04 Mol) Benzylamin kurz zum Sieden erhitzt. Die Kristallisation des Dibenzylamids (beim Abkühlen) wird durch Zusatz von Petroläther vervollständigt. Nach dem Umkristallisieren — Lösen in warmem Alkohol und Zusatz von Wasser bis zur Trübung — schmelzen die farblosen Nadeln bei 199—200°. Ausbeute 3,4 g, d. i. fast 80% d. Th. Leicht löslich in Benzol, Essigester und Dioxan, löslich in Methanol, Alkohol, Chloroform und Aceton, wenig in Äther und CCl_4 , unlöslich in Wasser und Petroläther.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (429,9) ber.: N 9,78;
gef.: N 9,36.

Frau H. VIERING danken wir für ihre wertvolle Unterstützung bei präparativen Arbeiten.

Bonn, Chemisches Institut der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. Juli 1965.