1657. Hans Vogt und Peter Jeske

Beiträge zur Darstellung und bakteriziden Wirkung von in 5- bzw. 6-Stellung substituierten quartären 8-Oxychinolinderivaten*)

4. Mitteilung

über Synthesen und bakteriologische Untersuchungen von Desinfektionsmitteln**)

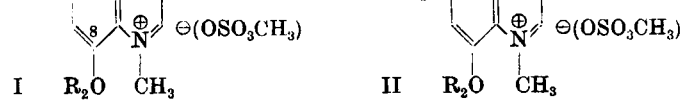
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel, Dir.: Prof. Dr. *O.-E. Schultz*

(Eingegangen am 6. September 1957)

Über die Synthese bakteriologisch wirksamer Verbindungen aus der Reihe des 8-Oxychinolins, die zur Erzielung guter Löslichkeit mit Dimethylsulfat in quartäre Ammoniumverbindungen übergeführt wurden, berichteten u. a. *R. Kuhn* und *O. Westphal*[1]) sowie *H. Vogt*[2]). Die Erstgenannten untersuchten Äther des 8-Oxychinolins mit längeren Alkoxygruppen; *H. Vogt* stellte verschiedene Ester mit höhermolekularen Fettsäuren dar, die bakteriologisch geprüft wurden.

Wir untersuchten jetzt den Einfluß einiger in den Benzolring des quarternisierten (I, II) 8-Oxy-chinolins eingeführter Substituenten auf die bakteriologische Wirkung und überprüften systematisch derartige Äther mit einer Kettenlänge bis zu sechs C-Atomen in der Verätherungskomponente des 8-Oxy-chinolins unter Berücksichtigung der bekannten Tatsache, daß mit zunehmender Anzahl der C-Atome bei unverzweigten Kohlenstoffketten in Alkoxygruppen eine Steigerung in der Wirkung gegen Mikroorganismen eintritt. Wir erwarteten neue Erkenntnisse über den Einfluß zusätzlich vorhandener Substituenten im Molekül auf das Wachstum von Bakterien — verwendet wurden hier Staphylococcus aureus und Bacterium Coli — bei unterschiedlicher Länge der Alkoxygruppen. Dabei wurde nicht nur die Art, sondern teilweise auch die Stellung der Substituenten variiert, um auch in dieser Hinsicht einen Einblick in das Verhalten gegenüber den genannten Bakterien zu gewinnen.

Die dargestellten Substanzen entsprachen folgenden Grundtypen:



$R_1 = H; NO_2; SCN; Cl$

$R_2 = H; CH_3CO; CH_3; C_2H_5; nC_4H_9; nC_6H_{13}$

$R_3 = NO_2$

*) Auszug aus der Dissert. Jeske, Kiel 1957.

**) Frühere Mitt.: Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *281*, 317 (1943); *282*, 27 (1944); *287*, 514—523 (1954).

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. *73*, 1105 (1940).

[2]) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *282*, 27 (1944).

Als zusätzliche Substituenten wurden am C_5 Chlor-, Rhodan- und Nitrogruppen (R_1) gewählt, am C_6 konnte zunächst nur der Einfluß der Nitrogruppe (R_3) untersucht werden*). Der Effekt der organisch gebundenen Rhodangruppe war von besonderem Interesse.

Organische Rhodanverbindungen entfalten antibakterielle Wirkungen und haben u. a. in der Schädlingsbekämpfung Verwendung gefunden[3], [4]). Auch ist bekannt, daß neuerdings Hydrorhodanide zur Bekämpfung von Krankheitskeimen der Nasen- und Rachenwege sowie als allgemeine Desinfektionsmittel hergestellt werden, wie z. B. Dihydrocodein-Hydrorhodanid[5]) und 8-Oxychinolin-Hydrorhodanid[6]). Über die antibakteriellen Wirkungen aromatischer Rhodanverbindungen berichteten kürzlich *Kaneko* und Mitarbeiter[7], [8]).

Aus diesen Arbeiten und aus den von uns ausgeführten, später beschriebenen Versuchen geht hervor, daß die Einführung der Rhodangruppe einen erheblichen Einfluß im Hinblick auf eine Zunahme des bakteriologischen Effektes ausüben kann. Die von uns — außer den Rhodanverbindungen — dargestellten analogen Chlor- und Nitroverbindungen einiger 8-Oxy-chinolinäther haben wir zu vergleichenden Prüfungen verwendet, um zu ermitteln, ob und in welchem Ausmaße ein Austausch der Rhodangruppe gegen einen anderen Substituenten zu einer Beeinflussung der bakteriologischen Wirkung führt und wie sich die isomeren analogen 6-Nitro-Verbindungen verhalten.

Versuche zur Darstellung von Monocarbonsäureestern des 5-Rhodan-8-oxy-chinolins

Wegen der Empfindlichkeit der Rhodangruppe mußten Veresterungsreaktionen unter äußerst schonenden Bedingungen ausgeführt werden. Zwar gelang die Umsetzung von 5-Rhodan-8-oxy-chinolin zum Essigsäureester glatt unter Verwendung von Essigsäureanhydrid, doch war das isolierte Reaktionsprodukt wenig stabil und — wie alle im Verlauf dieser Arbeit hergestellten Ester der Essigsäure und homologen Säuren der herangezogenen 8-Oxychinolinderivate — schon in Gegenwart von Wasser leicht verseifbar, wie die allmählich eintretende und intensiver werdende Grünfärbung nach Zusatz von Eisen-III-chlorid bewies. Sämtliche Versuche, zu den entsprechenden Verbindungen mit höheren Fettsäuren zu gelangen, blieben trotz Variierung der Versuchsbedingungen ohne Erfolg. Bei Verwendung von Acylhalogeniden mit und ohne organische Lösungsmittel trat meist sofort Salzbildung am Ringstickstoff des 5-Rhodan-8-oxychinolins ein. Höhere Säureanhydride, wie z. B. das Buttersäureanhydrid, erwiesen sich unter milden Bedingungen schon als zu wenig reaktionsfähig.

Auch die Rhodanierung von dargestellten 8-Oxychinolinestern z. B. mit nascierendem Rhodan nach der Methode von *Kaufmann*[9]) führte hier nicht zum gewünschten Erfolg. Bei der Einwirkung einer Lösung von Dirhodan in absolutem Äther nach *Söderbäck*[10], [11])

*) Die Einbeziehung entspr. 6-Rhodan-8-alkoxy-chinoline war wegen der Schwierigkeiten in der Darstellung dieser Verbindungen (s. unten) nicht möglich.

[3]) Angew. Chem. *55*, 195 (1942).
[4]) Angew. Chem. *54*, 195 (1941).
[5]) Chem. Zbl. 1956, 10768, Bd. XIII.
[6]) Chem. Zbl. 1956, 5642, Bd. VII.
[7]) J. pharmac. Soc. [Japan] *75*, 298—310 (1955) (Ref.).
[8]) J. pharm. Soc. [Japan] *76*, 313 (1956) (Ref.).
[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. *59*, 187 (1926).
[10]) Liebigs Ann. Chem. *419*, 217 (1919).
[11]) Liebigs Ann. Chem. *465*, 184 (1928).

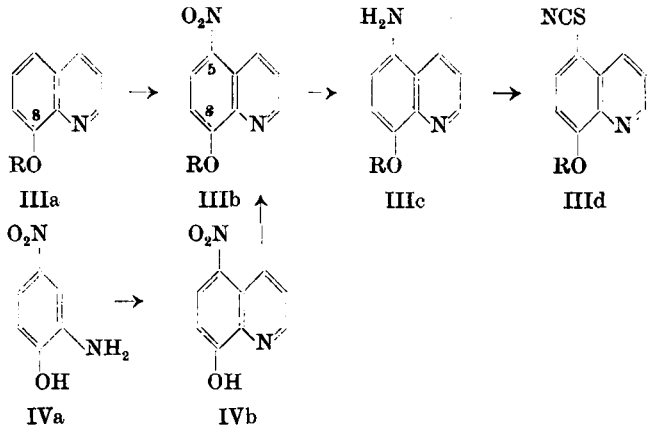
fielen die Hydrorhodanide aus, die der Ringstickstoff mit dem Rhodanwasserstoff, der aus Dirhodan infolge Hydrolyse entstanden war, gebildet hatte. Rhodansubstitution fand auch hier nicht statt, so daß von der Darstellung höherer 5-Rhodan-8-oxy-chinolinester Abstand genommen wurde.

Darstellung der 5-Rhodan-8-oxy-chinolinäther

Der naheliegende Gedanke, durch direkte Rhodanierung zu den gewünschten 5-Rhodan-8-alkoxy-chinolinen zu gelangen, oder die Verätherung von 5-Rhodan-8-oxy-chinolin mit geeigneten Alkylhalogeniden waren nicht realisierbar.

Dagegen konnten durch Nitrierung geeigneter 8-Alkoxy-chinolinäther (IIIa) 5-Nitro-8-oxy-chinolin-äther (IIIb) hergestellt und diese durch Reduktion mit Zinn(II)-chlorid in Salzsäure oder besser mit Hydrazinhydrat in Gegenwart von Raney-Nickel[11a]) in die 5-Amino-verbindungen (IIIc) übergeführt, durch Reaktion nach *Sandmeyer* mit CuSCN dann die 5-Rhodan-8-alkoxy-chinoline (IIId) erhalten werden.

Durch direkte Rhodanierung nach *Kaufmann* war nur das nicht verätherte 8-Oxy-chinolin in das 5-Rhodanderivat überführbar[9]) [12]), das auch aus 2-Amino-4-nitro-phenol (IVa) durch *Skraup*sche Synthese (IVb), anschließende Reduktion und Rhodanierung wie nach III b, c, d zugänglich war.



Darstellung von 5-Chlor-8-oxychinolin-äthern

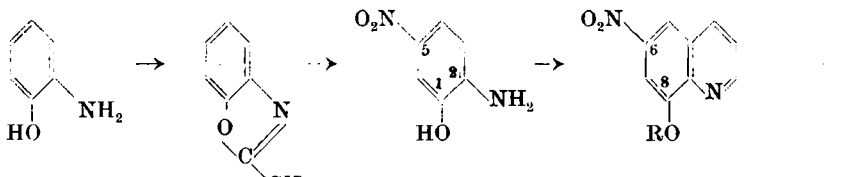
Die Synthese der bisher nicht beschriebenen Methyl-, Äthyl-, n-Butyl- und n-Hexyläther des 5-Chlor-8-oxy-chinolins erfolgte durch Erhitzen von 5-Chlor-8-oxy-chinolin-Natrium mit den Alkylhalogeniden im Ölbad am Rückflußkühler. Das nicht umgesetzte 5-Chlor-8-oxy-chinolin wurde aus dem Reaktionsgemisch zurückgewonnen und zur Erhöhung der Ausbeuten erneut eingesetzt. Die erhaltenen Äther sind schön kristallisierte, im Vakuum unzersetzt destillierbare Substanzen.

[11a]) J. Amer. chem. Soc. *75*, 4334 (1953); J. Amer. chem. Soc. *73*, 1510 (1951); Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *288*, 303 (1955).

[12]) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *267*, 200 (1929).

Darstellung von 6-Nitro- und 6-Amino-8-oxy-chinolinäthern sowie Versuche zur Rhodanierung in 6-Stellung

Die Versuche, das kürzlich beschriebene 6-Nitro-8-oxy-chinolin(V d)[13] aus 5-Nitro-2-amino-phenol (V c) durch *Skraup*sche Synthese darzustellen[14] [15] [16], gelangen erst, als 5-Nitro-2-amino-phenol (V c) durch Nitrierung des aus o-Aminophenol (V a) erhältlichen O.N-Äthenyl-o-amino-phenols (2-Methyl-benzoxazols (V b) in der von *Hewitt* und *King*[17]) beschriebenen Weise in befriedigender Ausbeute zugänglich war. Die Reduktion zur Aminoverbindung erfolgte auch hier mit Zinn(II)-chlorid/Salzsäure. Das 6-Amino-8-oxy-chinolin zeichnete sich vor dem isomeren 5-Amino-8-oxy-chinolin durch wesentlich größere Beständigkeit aus und zeigte auch bei längerem Aufbewahren keine Veränderungen.



Va Vb Vc Vd, R = H; Ve R = C_2H_5, nC_4H_9, nC_6H_{13}

Der Versuch, durch *Sandmeyer*-Reaktion hieraus — wie aus den Äthern — das 6-Rhodan-8-oxy-chinolin herzustellen, mußte jedoch aufgegeben werden, weil schon bald nach Zusatz geringer Mengen von Natriumnitritlösung zu der schwefelsauren Lösung der 6-Aminoverbindung ein bräunlich-roter Niederschlag ausfiel, bei dem es sich vielleicht um einen Azofarbstoff handelt, den bereits diazotiertes 6-Amino-8-oxy-chinolin durch Kupplung mit noch nicht diazotierter Aminoverbindung bildet.

Damit entfiel zwar für die bakteriologischen Prüfungen die Möglichkeit eines Vergleiches zwischen den isomeren 5-Rhodan- und 6-Rhodan-8-alkoxy-chinolinen, es konnten aber die den 5-Nitro-8-alkoxy-chinolinen entsprechenden 6-Nitroisomeren in die Untersuchungen einbezogen werden, die ebenfalls von bakteriologischem Interesse waren. Die dazu benötigten Äthyl-, n-Butyl- und n-Hexyläther des 6-Nitro-8-oxy-chinolins (V e) wurden durch Umsetzung seines Kaliumsalzes in alkoholischer Suspension mit dem jeweiligen Alkylbromid erhalten.

Darstellung der quartären Ammoniumverbindungen

Die für die Durchführung der bakteriologischen Prüfungen notwendige Wasserlöslichkeit der dargestellten Verbindungen wurde durch Überführung derselben in quartäre Ammoniumsalze mit Hilfe von Dimethylsulfat erreicht. Die Salze wurden in den meisten

[13]) Chem. Zbl. 1953, 8934, Bd. XI, Dez.

[14]) In Übereinstimmung mit früheren Arbeiten von *Meldola*[15]), *Ingold*[16]) verlief die Darstellung des 5-Nitro-2-aminophenols aus O,N-Diazetyl-o-amino-phenol (Ber. Dtsch. Chem. Ges. *36*, 2050 (1903)) unbefriedigend.

[15]) *Meldola*, J. chem. Soc. [London] *69*, 1323 (1896).

[16]) *Ingold*, J. chem. Soc. [London] 1926, 1320.

[17]) J. chem. Soc. [London] 1926, 822.

Fällen in kristalliner Form isoliert; für ihre Reindarstellung war schnelles und absolut wasserfreies Arbeiten erforderlich (s. Versuchsteil).

Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die finanzielle Unterstützung der Arbeit an dieser Stelle unser bester Dank ausgesprochen.

Bakteriologische Prüfungen

Für die Herstellung der verschiedenen, bakteriologisch zu prüfenden Verdünnungen unserer Verbindungen wurde in allen Fällen von wäßrigen Stammlösungen 1 : 100 ausgegangen. Die Prüfungen erfolgten im Röhrchentest (Trübungstest) unter Zusatz ausreichender Mengen steriler Nährbouillon vom p_H 7,4. Jedes Versuchsröhrchen wurde mit 3 Tropfen einer durch ein steriles Glasfilter filtrierten, frisch bereiteten Bakterienaufschwemmung von Staphylococcus aureus bzw. Bacterium Coli versetzt und dann 24 Stunden bei 37° C im Brutschrank belassen. Nach dieser Zeit wurden je 2 Ösen aus jedem Röhrchen auf sterile Agarplatten ausgestrichen und diese nach 24 und 48 Stdn. Bebrütung bei 37° C auf Wachstum untersucht. Verlängerung der Beobachtungszeit auf 7 Tage brachte in keinem Falle eine Veränderung der erhaltenen Befunde.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen*) sind tabellarisch zusammengefaßt. Tabelle 1 zeigt, daß bei den Methosulfaten substituierter 8-Oxy-chinoline das Vorhandensein einer Chlor- oder Nitrogruppe in 5- bzw. in 6-Stellung nur zu einer geringfügigen Steigerung der bakteriziden Wirkung gegenüber der nicht substituierten Verbindung führt. Dagegen ist bei Einführung einer Rhodangruppe ein beträchtlicher Wirkungsanstieg zu verzeichnen auch, wenn am C_8 ein Ester vorliegt (Tab. 2, Nr. 6). Weitere Belastung des Moleküls mit Brom außer Rhodan bringt keine deutliche Verbesserung**).

Tabelle 1

	Methosulfate	Staphylococcus aureus	B. Coli
1.	8-Oxychinolin	1 : 200	—
2.	5-Chlor-8-oxy-chinolin	1 : 400	—
3.	5-Rhodan-8-oxy-chinolin	1 : 1600	1 : 1600
4.	5-Rhodan-7-brom-8-oxy-chinolin	1 : 1600	1 : 3200
5.	5-Nitro-8-oxy-chinolin	1 : 400	1 : 400
6.	6-Nitro-8-oxy-chinolin	1 : 400	1 : 400

Tabelle 2

	Methosulfate	Staphylococcus aureus	B. Coli
1.	8-Methoxy-chinolin	—	1 : 200
2.	5-Chlor-8-methoxy-chinolin	1 : 800	1 : 800
3.	5-Nitro-8-methoxy-chinolin	1 : 800	1 : 800
4.	6-Nitro-8-methoxy-chinolin	1 : 800	1 : 800
5.	5-Rhodan-8-methoxy-chinolin	1 : 200	1 : 25600
6.	N-Methyl-5-rhodan-8-acet-oxy-chinolin-methylsulfat	1 : 6400	1 : 6400

*) Einzelheiten s. Diss. *Jeske*, Kiel 1957.

**) Die in den Tabellen angegebenen Zahlen bedeuten die Abtötungsgrenzen, ein Strich (—) statt der Zahlen bedeutet unwirksam.

Bei Verätherung des phenolischen Hydroxyls am C_8 des Grundmoleküls mit längeren Alkylketten treten die Effekte der Alkoxygruppen z. T. mit denen der Ringsubstituenten in Konkurrenz, wie die Tabelle 3 erkennen läßt. Beim Vergleich der 5-Chlor-8-alkoxy-chinoline mit den entsprechenden nicht halogenierten Äthern ergibt sich nämlich, daß der Eintritt des Halogens hier zu einer Verminderung der Wirksamkeit geführt hat. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den in 5- bzw. in 6-Stellung nitrierten Äthern. Soweit hier eine Steigerung der bakteriziden Wirkung festzustellen ist, dürfte sie auf den Einfluß der Alkoxygruppen zurückzuführen sein. Bei den besonders stark wirksamen Rhodanverbindungen übertrifft das N-Methyl-5-rhodan-8-butoxychinolin-methylsulfat mit 1 : 102000 den nicht rhodansubstituierten Äther um etwa das 60fache.

Tabelle 3

	Methosulfate	Staphylococcus aureus	B. Coli
1.	8-Butoxy-chinolin	1: 1600	1: 1600
2.	8-Hexoxy-chinolin	1: 25600	1: 6400
3.	5-Chlor-8-butoxy-chinolin	1: 400	1: 800
4.	5-Chlor-8-hexoxy-chinolin	1: 1600	1: 1600
5.	5-Rhodan-8-äthoxy-chinolin	1: 400	1: 25600
6.	5-Rhodan-8-butoxy-chinolin	1: 6400	1: 102400
7.	5-Nitro-8-butoxy-chinolin	1: 1600	1: 1600
8.	5-Nitro-8-hexoxy-chinolin	1: 1600	1: 1600
9.	6-Nitro-8-butoxy-chinolin	1: 400	1: 800
10.	6-Nitro-8-hexoxy-chinolin	1: 400	1: 3200

Beschreibung der chemischen Versuche

Bemerkungen zur Darstellung der quartären Ammoniumverbindungen.

Die Quaternisierung in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Toluol, Benzol, Äther oder Essigester gelang nur in wenigen Fällen. Meistens war schon die Ausgangssubstanz in den betreffenden Lösungsmitteln so schwer löslich, daß diese statt der erwarteten quartären Verbindung wieder auskristallisierte. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte daher die direkte Einwirkung eines Äquivalents oder eines Überschusses des Dimethylsulfats.

Wenn die direkte Umkristallisation aus absolutem Alkohol nicht möglich war, gelang es meist nach Zusatz von Essigester, die quartäre Verbindung kristallin zu erhalten.

Die meisten der dargestellten quartären Verbindungen waren sehr hygroskopisch, ganz besonders das N-Methyl-8-n-butoxy-chinolin-methylsulfat, es wurde beim Liegen an der Luft sehr schnell feucht. Die quartären Derivate des 6-Nitro-8-oxychinolins sowie des 5-Chlor-8-oxychinolins zeigten diese Eigenschaften trotz unvermindert guter Wasserlöslichkeit nicht.

In 5-Stellung durch eine NO_2-, NH_2- oder SCN-Gruppe substituierte 8-Oxychinolin-Derivate.

(1) 5-Rhodan-8-oxychinolin: 17,6 g Sulfat des 5-Amino-8-oxychinolins ($C_9H_8N_2O \cdot H_2SO_4 \cdot 2\,H_2O$)[18] in 60 ml 2n-$H_2SO_4$ suspendiert und allmählich bei +5° mit einer Lösung von 4,2 g $NaNO_2$ in 20 ml H_2O diazotiert. Gelöstes Diazoniumsalz bei Zimmertemperatur

auf einmal mit einer Lösung von 7,3 g CuSCN und 36 KSCN in 22 ml Wasser versetzt und ca. 3 Stdn. gerührt, bis die Gasentwicklung nahezu beendet war, das Reaktionsgemisch mit 250 ml 2n-H_2SO_4 kurze Zeit aufgekocht, noch warm filtriert und die erkaltete rotbraune Lösung erst mit 2n-NaOH, dann mit 2n-Na_2CO_3 neutralisiert, ausfallender hellbräunlicher Niederschlag nach dem Absaugen in ca. 250 ml Methanol gelöst, unter Zusatz von Kohle aufgekocht und warm filtriert, Filtrat mit ca. 750 ml Wasser versetzt und schwach gefärbter Niederschlag nach Absaugen und Waschen im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausbeute 8 g = 66% d. Th. Aus Ligroin (hoch): farblose Nadeln, F. 147°.

$C_{10}H_6ON_2S$ (202,2)	Ber.: 59,39% C	2,99% H	13,85% N	15,85% S
	Gef.: 59,51% „	3,15% „	13,72% „	15,56% „

(1a) N-Methyl-methylsulfat von (1): 1 g (1) und 0,7 g Dimethylsulfat 15 Min. auf siedendem Wasserbad umsetzen. Erstarrt beim Stehen im Vakuumexsikkator. Aus absolutem Alkohol: gelblich-weiße, schwach hygroskopische Nädelchen, F. 123—125°.

(1b) Acetylderivat von (1): 2 g (1) mit 2 g Essigsäureanhydrid 1 Std. im Ölbad am Rückflußkühler erhitzen, abkühlen, mit $NaHCO_3$-Lösung neutralisieren und mit Äther ausschütteln. Ätherrückstand aus wenig Äther + Ligroin (mittel): weiße Kristalle, F. 77 bis 79°.

(1c) N-Methyl-methylsulfat von (1b): 2 g (1b) in 6 ml trockenem Toluol lösen und 1,2 g Dimethylsulfat zufügen. Nach 5 Tagen bei Zimmertemperatur gelbliche Kristalle, aus absol. Alkohol F. 147—149°.

$C_{14}H_{14}O_6N_2S_2$ (370,4)	Ber.: 45,39% C	3,81% H	7,56% N
	Gef.: 45,31% „	3,90% „	7,24% „

(2) 5-Nitro-8-oxy-chinolin: 36 g 4-Nitro-2-aminophenol und 36 g Arsensäure, mit einer Mischung aus 65 g Wasser, 108 g konz. H_2SO_4 und 54 g wasserfreiem Glyzerin versetzt, Gemisch unter Rühren bis zur Lösung und weiter auf 140—145° im Ölbad erhitzt, nach etwa $1^1/_2$ Stdn. bis zum Erkalten 20 Min. weitergerührt, Reaktionsgemisch in 1 Liter Wasser eingegossen, mehrfach durchgeschüttelt, die dunkle schwefelsaure Lösung abfiltriert, der Rückstand mit Wasser nachgewaschen und verworfen, aus dem Filtrat durch langsames Hinzufügen von NaOH-Lösung bis zum p_H 5—6 das rohe 5-Nitro-8-oxychinolin ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, das unreine, feingepulverte Produkt im Soxleth-Apparat mit Aceton extrahiert. Isolierte Substanz aus Eisessig: bräunliche Nädelchen. Ganz reines Produkt vom Schmp. 180° über Acetylverbindung und Verseifen des Esters mit Wasser.

(2a) N-Methyl-methylsulfat von (2): 2 g (2) mit 1,5 g Dimethylsulfat wie bei (1a) umgesetzt. Aus wenig absol. Alkohol: gelbliche Nadeln, F. 168—170°.

$C_{11}H_{12}O_7N_2S$ (316,3)	Ber.: 41,77% C	3,82% H
	Gef.: 41,38% „	3,93% „

(2b) Acetylderivat von (2): 2 g (2) mit 3 g Essigsäureanhydrid 1 Std. am Rückflußkühler erhitzen, Überschuß des Anhydrids im Vakuum entfernen. Beim Abkühlen durchkristallisierender Ester aus absol. Alkohol: weiße Nadeln, F. 111—113°.

(2c) N-Methyl-methylsulfat von (2b): 1,7 g (2b) mit 1 g Dimethylsulfat unter Feuchtigkeitsausschluß 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmen. Aus absol. Alkohol: feine gelbe Nädelchen, F. 166—168°.

(3) 5-Nitro-7-brom-8-oxychinolin: 3,8 g (2) in 150 ml Eisessig unter Erwärmen lösen, auf Zimmertemperatur abkühlen und unter Rühren eine Lösung von 3,2 g Brom in 20 ml Eisessig zutropfen. Das ausfallende ockerfarbene Hydrobromid scharf absaugen, durch

[18]) Ber. dtsch. chem. Ges. *24*, 152 (1891).

Schütteln mit reichlich Wasser hydrolysieren und das erhaltene rote 5-Nitro-7-brom-8-oxychinolin nach dem Absaugen gut mit Wasser waschen und bei 100° trocknen. Aus Toluol lange rote Nadeln, F. 195° (Zers.). Ausbeute 95% d. Th.

(3a) Acetylderivat von (3): 2,7 g (3) unter gelindem Erwärmen in 100 ml Essigsäureanhydrid lösen (großer Überschuß zu Vermeidung von Zersetzungen!), dann etwa 1 Std. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzen. Nach Abkühlen in 500 ml Wasser eingießen und schütteln, bis alles Anhydrid in Lösung gegangen und der Ester als gelblich-weißer Niederschlag ausgefallen ist. Aus Ligroin (hoch) weiße Nadeln, F. 151°. Ausbeute 86% d. Th.

$C_{11}H_7O_4N_2Br$ (311,1) Ber.: 25,69% Br Gef.: 25,50% Br

(4) 5-Amino-7-brom-8-oxychinolin: In eine Suspension aus 2,7 g (3) und 12,5 g HCl (25%ig) wurden in kleinen Portionen 7,5 g $SnCl_2 \cdot 2\,H_2O$ eingetragen. Die zunächst unter starkem Temperaturanstieg ablaufende Reaktion wurde durch Erwärmen auf dem Wasserbad zu Ende geführt und das beim Erkalten ausfallende gelbe Salz abgesaugt. In der heißen Lösung desselben in 260 ml Wasser wurde durch H_2S das Zinn als Sulfid gefällt und die filtrierte Lösung des Hydrochlorids der Aminoverbindung im Vakuum eingeengt. Durch Neutralisieren des in wenig Wasser gelösten bräunlichen Hydrochlorides mit Ammoniak wurde die hellgelbe freie Base abgeschieden. Aus Benzol oder Toluol weiße bis schwach rosa gefärbte Nadeln oder Schuppen, F. 166—169° (Zers.).

(5) 5-Rhodan-7-brom-8-oxychinolin: 2,4 g (4) unter Erwärmen in 30 ml 2n-H_2SO_4 lösen, auf +5° abkühlen und die entstandene Suspension des Sulfates unter Rühren allmählich mit einer Lösung von 0,7 g $NaNO_2$ in 3 ml Wasser diazotieren, wobei gegen Ende des Nitritzusatzes das Diazoniumsulfat als feiner, gelb-bräunlicher Niederschlag ausfällt. In die Suspension unter Rühren eine Lösung von 1,2 g CuSCN und 6 g KSCN in 3,5 ml Wasser eintragen, nach einiger Zeit bei fortgesetztem Rühren noch 30 ml 2n-H_2SO_4 zufügen und auf dem Wasserbad langsam erhitzen (ca. 30 Min.). Danach die heiße rote Lösung absaugen und den bräunlichen Rückstand wiederholt in der gleichen Weise extrahieren. Die erkalteten schwefelsauren Filtrate erst mit 2n-NaOH, dann mit 2n-Na_2CO_3 neutralisieren, dann mit Äther ausschütteln. Ätherrückstand aus Ligroin (hoch) filzige, weiße Nädelchen, F. 151—153°.

$C_{10}H_5ON_2SBr$ (281,1) Ber.: 28,43% Br Gef.: 28,25% Br

(5a) N-Methyl-methylsulfat von (5): 0,4 g (5) mit 0,25 g Dimethylsulfat umsetzen wie bei (1a). Aus absol. Alkohol gelbe Kristalle, F. 140—142°, hygroskopisch.

(6) N-Methyl-8-methoxychinolin-methylsulfat: 3 g 8-Methoxychinolin mit 3 g Dimethylsulfat unter Feuchtigkeitsausschluß umsetzen wie bei (1a). Aus absol. Alkohol weiße Nädelchen, F. 211—212°, Ausbeute 90% d. Th.

(7) N-Methyl-5-nitro-8-methoxychinolin-methylsulfat: 3 g 5-Nitro-8-methoxychinolin[19]) mit 2,5 g Dimethylsulfat umsetzen wie bei (6). Die nach 30 Min. entstandene gelbe Lösung kristallisiert nach eintägigem Stehen im Kühlschrank durch. Aus absol. Alkohol gelb-grünliche Nädelchen, F. 120—122°, hygroskopisch. Ausbeute 82% d. Th.

(8) 5-Rhodan-8-methoxychinolin: 3 g 5-Amino-8-methoxychinolin[19]) in 50 ml 2n-H_2SO_4 lösen und bei +5° mit einer Lösung von 1,3 g $NaNO_2$ in 10 ml Wasser diazotieren, dazu unter Rühren nach und nach eine Lösung von 2,1 g CuSCN und 10,3 g KSCN in 6 g H_2O geben. Nach 2- bis 3stündigem Rühren wie bei (5) aufarbeiten, die Extraktion mit je 50 ml 2n-H_2SO_4 zweimal wiederholen. Neutralisieren und ausschütteln mit Äther. Grünlicher Ätherrückstand aus heißem Ligroin: (hoch) weiße Nädelchen, F. 110—111°.

$C_{11}H_8ON_2S$ (216,3) Ber.: 61,04% C 3,73% H 12,96% N
Gef.: 60.81% „ 3,81% „ 12,73% „

(8a) N-Methyl-methylsulfat von (8): 1,8 g (8) mit 1,2 g Dimethylsulfat umsetzen wie bei (6). Aus absol. Alkohol hellgelbe Kristalle, F. 115—116°. Ausbeute 82% d. Th.

[19]) J. prakt. Chem. *48*, 26 (1893).

(9) N-Methyl-8-äthoxychinolin-methylsulfat: 3,5 g 8-Äthoxychinolin mit 3 g Dimethylsulfat umsetzen wie bei (7). Umlösen in wenig absol. Alkohol, dann Zusatz von trockenem Essigsäureäthylester bis zur schwachen Trübung (kühlen!). Hellgelbe, feine Kristalle, F. 78—80°, sehr hygroskopisch, Ausbeute 83% d. Th.

(10) N-Methyl-5-nitro-8-äthoxychinolin-methylsulfat: Zu einer Lösung von 3 g 5-Nitro-8-äthoxychinolin[20]) in 20 ml trockenem Toluol wurde eine Mischung von 2 g Dimethylsulfat und 5 ml Toluol gefügt und durch Umschwenken gleichmäßig vermischt. Die zunächst klare Lösung trennt sich bald unter Trübung in zwei Schichten, die untere ist nach 24stündigem Stehen zu langen gelben Nadeln des quartären Salzes durchkristallisiert, die abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen werden. Umkristallisieren wie bei (9). Gelbgrünliche Nadeln, F. 135—137°, hygroskopisch. Ausbeute 80,5% d. Th.

(11) 5-Amino-8-äthoxychinolin: Zu einer Lösung von 5,5 g 5-Nitro-8-äthoxychinolin[20]) in 150 ml Äthanol 5 g Hydrazinhydrat (80%ig) geben und nach dem Mischen unter Rühren vorsichtig Raney-Nickel zusetzen. Nach Abklingen der Reaktion 5 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rühren und am Rückflußkühler in lebhaftem Sieden halten, noch warm vom Raney-Nickel abtrennen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel und vom überschüssigen Hydrazinhydrat befreien. Rückstand aus trockenem Benzol: sattgelbe Kristalle, F. 107—108°. Ausbeute 87% d. Th.

5-Acetaminoverbindung: weiße Nädelchen, F. 153—155° (aus Wasser).

(12) 5-Rhodan-8-äthoxychinolin: 3,8 g (11) in 60 ml 2n-H_2SO_4 lösen, mit einer Lösung von 1,4 g $NaNO_2$ in 5 ml Wasser diazotieren, durch Zusatz von 2,4 g CuSCN und 12 g KSCN in 7 ml Wasser nach Sandmeyer umsetzen und isolieren wie bei (8). Aus Ligroin (hoch) weiße Nadeln, F. 112—113°.

(12a) N-Methyl-methylsulfat von (12): 1,5 g (12) mit 1 g Dimethylsulfat wie üblich umsetzen; die zunächst sirupöse gelbe Flüssigkeit kristallisiert nach eintägigem Stehen durch. Aus absol. Alkohol gelbe Nadeln, F. 170—172°, hygroskopisch, Ausbeute 78% d. Th.

$C_{14}H_{16}O_5N_2S_2$ (356,4)	Ber.: 47,18% C	4,52% H	7,86% N
	Gef.: 46,74% „	4,40% „	7,44% „

(13) N-Methyl-8-n-butoxychinolin-methylsulfat: 4 g 8-n-Butoxychinolin mit 2,5 g Dimethylsulfat umsetzen; die zunächst erhaltene hellgelbe viskose Flüssigkeit erstarrt nach eintägigem Stehen im Exsikkator zu einer gelben kristallinen Masse. Aus Alkohol gelbe Kristalle, F. 63—65°, sehr hygroskopisch.

(14) 5-Nitro-8-n-butoxychinolin: 40 g 8-n-Butoxychinolin allmählich unter Eiskühlung und gleichzeitigem Rühren in 130 ml Salpetersäure (D = 1,52) eintragen und die rote Lösung 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzen. Nach dem Erkalten in etwa 1 Liter Eiswasser eingießen, vorsichtig mit Natronlauge neutralisieren und kräftig durchschütteln. Dabei fällt ein schmieriger Niederschlag aus, der abgesaugt und im Vakuumexsikkator getrocknet wird. Zur Vorreinigung das feinzerriebene Rohprodukt in Äther suspendieren, absaugen und solange mit Äther nachwaschen, bis dieser fast farblos abläuft. Aus wenig Methanol hellgelbe Kristalle, F. 107—108°, Ausbeute ca. 65% d. Th.

(14a) N-Methyl-methylsulfat von (14): 3 g (14) mit 1,8 g Dimethylsulfat umsetzen. Nach mehrstündigem Stehen erstarrt das zunächst viskose Reaktionsprodukt zu einer gelben Kristallmasse. Umkristallisieren wie bei (9). Gelbgrüne Nadeln, F. 66—68°, Ausbeute 79% d. Th.

(15) 5-Amino-8-n-butoxychinolin: 21 g (14) in 500 ml Äthanol lösen, die warme Lösung mit 15 g Hydrazinhydrat (80%ig) versetzen und nach vorsichtiger Zugabe von Raney-Nickel aufarbeiten wie bei (11). Aus Benzol sattgelbe Kristalle, F. 97—98°.

5-Acetaminoverbindung: weiße Nadeln (aus Alkohol/Wasser 1 + 3), F. 175—176°.

[20]) J. prakt. Chem. *45*, 539 (1892).

(16) 5-Rhodan-8-n-butoxychinolin: 15,5 g 5-Acetaminoverbindung von (15) in 200 ml 2n-H_2SO_4 lösen und die orangefarbene Lösung zur Abspaltung der Acetylgruppe 5 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmen. Abkühlen lassen und bei +5° mit einer Lösung von 4,2 g $NaNO_2$ in 15 ml Wasser diazotieren, dann mit 7,2 g CuSCN und 36 g KSCN in 21 ml Wasser nach *Sandmeyer* umsetzen, Aufarbeitung und Isolierung wie bei (8). Aus Ligroin (mittel) weiße Nadeln, F. 86—88°.

$C_{14}H_{14}ON_2S$	(258,3)	Ber.: 65,09% C	5,46% H	10,84% N
		Gef.: 65,12% „	5,80% „	10,66% „

(16a) N-Methyl-methylsulfat von (16): 0,86 g (16) mit 0,45 g Dimethylsulfat umsetzen. Zähe, durchsichtige gelbe Masse, die nicht kristallin erhalten werden konnte. Leicht und ohne Trübung in Wasser löslich.

(17) N-Methyl-8-n-hexoxychinolin-methylsulfat: 2,3 g 8-n-Hexoxychinolin mit 1,3 g Dimethylsulfat. Klare, gelbe, viskose Flüssigkeit, die nach mehrtägigem Stehen bei —10° durchkristallisierte. Stark hygroskopisch.

(18) 5-Nitro-8-n-hexoxychinolin: 68 g 8-n-Hexoxychinolin unter Eiskühlung in kleinen Portionen in 210 ml Salpetersäure (D = 1,52) eintragen und die rotbraune Lösung zur Nitrierung ca. 10 Tage bei Zimmertemperatur stehen lassen. Nach dieser Zeit auf Eis gießen, mit Wasser auf ca. 2 Liter verdünnen, vorsichtig mit Natronlauge neutralisieren und mit Äther ausschütteln. Den trockenen Ätherrückstand in Ligroin (hoch) suspendieren, absaugen und die verunreinigenden bräunlichen Schmieren mit dem gleichen Lösungsmittel herauswaschen. Aus Äthanol gelbe Kristalle, F. 59—61°. Ausbeute 50% d. Th.

(18a) N-Methyl-methylsulfat von (18): 2,7 g (18) mit 1,4 g Dimethylsulfat umsetzen. Umkristallisieren wie bei (9), feine gelbliche Kristalle, F. 73—75°.

(19) 5-Amino-8-n-hexoxychinolin: 30 g (18) in 650 ml Äthanol lösen und mit 22 g Hydrazinhydrat und Raney-Nickel reduzieren und aufarbeiten wie bei (11). Zur Umkristallisation den Destillationsrückstand in 40 ml trockenem Benzol lösen und bis zur Trübung mit Petroläther versetzen (ca. 75 ml). Beim Animpfen fällt das 5-Amino-8-n-hexoxychinolin in sattgelben Nädelchen aus. Aus Äther gelb-grünliche Blättchen, F. 93 bis 95°. Ausbeute 79% d. Th.

$C_{15}H_{20}ON_2$	(244,3)	Ber.: 73,73% C	8,25% H	11,46% N
		Gef.: 73,64% „	8,05% „	11,33% „

In 5-Stellung durch Cl substituierte 8-Oxychinolinderivate.

(20) N-Methyl-5-chlor-8-oxychinolin-methylsulfat: 3,6 g 5-Chlor-8-oxychinolin mit 3 g Dimethylsulfat durch Erwärmen auf dem Asbestnetz unter Umschwenken bis zur Bildung einer roten Lösung umsetzen. Erstarrt noch warm zu einer gelben, spröden Masse. Aus absol. Alkohol feine gelbe Kristalle, F. 205—208°, Ausbeute 83% d. Th.

(21) 5-Chlor-8-acetoxychinolin: 8 g 5-Chlor-8-oxychinolin mit 10 g Essigsäureanhydrid 1 Std. im Ölbad am Rückflußkühler sieden lassen. Nach Entfernung des überschüssigen Anhydrids im Vakuum kristallisiert das dickflüssige Reaktionsprodukt aus Ligroin (mittel) in glänzend-weißen Blättchen, F. 83°.

(21a) N-Methyl-methylsulfat von (21): 4,4 g (21) mit 2,6 g Dimethylsulfat umsetzen und wie bei (9) aufarbeiten: gelbe Kristalle, F. 163—166°, Ausbeute 64,5% d. Th.

(22) 5-Chlor-8-methoxychinolin: Aus 18 g 5-Chlor-8-oxychinolin in 60 ml 2n-NaOH durch etwa einstündiges Erwärmen mit 13 g Dimethylsulfat auf dem Wasserbad. Das rote Reaktionsgemisch mehrmals mit 2n-H_2SO_4 behandeln, filtrieren und die vereinten sauren Filtrate nach dem Alkalisieren mit Äther ausschütteln. Die ätherische Phase solange mit 2n-NaOH reinigen, bis die wässerige alkalische Phase fast farblos bleibt. Äther trocknen, abdampfen und den Rückstand der Vakuumdestillation unterwerfen. $Kp._{10}$ 178°; der schwach gelbliche Methyläther beginnt schon in der Vorlage zu kristallisieren. Aus Ligroin (mittel) weiße Nadeln, F. 66—68°.

(22a) N-Methyl-methylsulfat von (22): 2 g (22) mit 1,4 g Dimethylsulfat umsetzen und die Reaktion durch kurzes Erhitzen im Ölbad auf 150—160° beenden. Das Reaktionsprodukt kristallisiert beim Abkühlen sofort durch. Umkristallisieren wie bei (9): gelbgrünliche feine Kristalle, F. 138—139°, Ausbeute 84,5% d. Th.

$C_{12}H_{14}O_5NSCl$ (319,8) Ber.: 11,09% Cl Gef.: 11,04% Cl

(23) 5-Chlor-8-äthoxychinolin: 18 g 5-Chlor-8-oxychinolin in 100 ml Alkohol lösen und mit 4,5 g NaOH in 5 ml Wasser versetzen. Nach Zugabe von 12 g Äthylbromid 3 Std. auf dem Wasserbad in gelindem Sieden halten, dann den Alkohol abdestillieren und wie bei (22) aufarbeiten. $Kp._8$ 172—174°; aus Ligroin (mittel) weiße Kristalle, F. 68—70°, Ausbeute 42,5% d. Th.

(23a) N-Methyl-methylsulfat von (23): 2,1 g (23) mit 1,4 g Dimethylsulfat umsetzen und aufarbeiten wie bei (22a): Feine gelbe Kristalle, F. 107—110°, Ausbeute 93,4% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_5NSCl$ (333,8) Ber.: 10,62% Cl Gef.: 10,56% Cl

(24) 5-Chlor-8-n-butoxychinolin: Die Mischung von 18 g 5-Chlor-8-oxychinolin, 50 ml Äthanol und 4,5 g NaOH in 5 ml Wasser nach Zusatz von 15 g n-Butylbromid 6 Std. im Ölbad (130—140°) am Rückflußkühler erhitzen. Nach Entfernung des Alkohols den Reaktionsrückstand wie bei (22) aufarbeiten. $Kp._{8,5}$ 189—190°. Aus Petroläther weiße Nadeln, F. 49—51°.

(24a) N-Methyl-methylsulfat von (24): 2,3 g (24) mit 1,3 g Dimethylsulfat im Ölbad (110—120°) umsetzen. Umkristallisieren wie bei (9). Gelbe Kristalle, F. 99—100°, Ausbeute 78% d. Th.

$C_{15}H_{20}O_5NSCl$ (361,8) Ber.: 9,78% Cl Gef.: 9,71% Cl

(25) 5-Chlor-8-n-hexoxychinolin: 18 g 5-Chlor-8-oxychinolin, 50 ml Äthanol, 4,5 g NaOH in 5 ml Wasser mit 17 g n-Hexylbromid 24 Stdn. im Ölbad (160—170°) am Rückflußkühler im Sieden halten. Nach Entfernung des Lösungsmittels den roten Rückstand wie bei (22) aufarbeiten. $Kp._{8,5}$ 206—210°, derbe weiße Nadeln aus Petroläther, F. 62 bis 64°.

$C_{15}H_{18}ONCl$ (263,8) Ber.: 13,44% Cl Gef.: 13,19% Cl

(25a) N-Methyl-methylsulfat von (25): 2 g (25) mit 1 g Dimethylsulfat unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Wasserbad umsetzen. Umkristallisieren wie bei (9). Feine hellgelbe Kristalle, F. 114—116°, Ausbeute 91% d. Th.

In 6-Stellung durch eine NO_2-Gruppe substituierte 8-Oxychinolinderivate.

(26) 6-Nitro-8-oxychinolin: 36 g 5-Nitro-2-aminophenol[17]) und 36 g Arsensäure in eine Mischung von 65 g Wasser, 108 g konz. H_2SO_4 und 54 g wasserfreies Glyzerin eintragen und wie bei (2) beschrieben nach *Skraup* umsetzen. Isolierung und Vorreinigung wie dort. Umkristallisieren aus viel Äthanol unter Zusatz von Kohle. Lange gelbe Nadeln oder weißliche Blättchen; beide Kristallformen haben den gleichen Schmelzpunkt von 198—199,5°, die Blättchen zerfallen beim Schmelzprozeß ab 135° unter Bildung von gelben Nadeln, die dann bei 198—199,5° schmelzen. Ausbeute 56% d. Th.

(26a) N-Methyl-methylsulfat von (26): 3,8 g (26) mit 10 g Dimethylsulfat wie bei (20) umsetzen, dann 24 Stdn zur Kristallisation verschlossen stehen lassen. Die gelbe Kristallmasse mit absol. Alkohol durcharbeiten, absaugen und solange mit absol. Alkohol nachwaschen, bis dieser fast farblos abläuft. Hellgelbe Kristalle, F. 164—167°, Ausbeute 82% d. Th.

$C_{11}H_{12}O_7N_2S$ (316,3) Ber.: 41,77% C 3,82% H 8,85% N
Gef.: 42,13% „ 3,99% „ 8,55% „

(26b) Acetylderivat von (26): Durch Erhitzen von 1,9 g (26) mit 2 g Essigsäureanhydrid 1 Std. im Ölbad am Rückflußkühler. Aus Alkohol weißliche Nadeln, F. 182—184°, Ausbeute 69,5%[13]).

(26c) N-Methyl-methylsulfat von (26b): 1,5 g (26b) mit 1 g Dimethylsulfat im Ölbad bei 160° umsetzen. Die gelbe viskose Flüssigkeit wird nach längerem Stehen im Kühlschrank fest. Aus absol. Alkohol gelbe Kristalle, F. 160—162°, Ausbeute 78% d. Th.

(26d) 6-Amino-8-oxychinolin: 21 g (26) mit 140 g HCl (25%ig) versetzen und portionsweise 102 g Zinn-II-chlorid zumischen. Temperaturanstieg auf ca. 85°. Das entstehende dunkelrote Reaktionsgemisch wird wie bei (4) aufgearbeitet. Aus absol. Methanol derbe gelbe Nadeln, F. 131—132,5°, Ausbeute 64% d. Th.

(27) 6-Nitro-8-methoxychinolin: Umsetzung von 22 g 5-Nitro-2-amino-anisol[16]) mit 20 g Arsensäure, 36 g Wasser, 60 g konz. H_2SO_4 und 30 g wasserfreiem Glyzerin wie bei (2), Ölbadtemperatur 150—160°. Aus Alkohol hellgelbe Schuppen, F. 152—153°, Ausbeute 55% d. Th.

(27a) N-Methyl-methylsulfat von (27): 2,1 g (27) mit 1,5 g Dimethylsulfat kurze Zeit im Ölbad erhitzen. Nach dem Abkühlen und Versetzen mit einigen Tropfen absol. Alkohols fällt die quartäre Verbindung aus. Umkristallisieren wie bei (9). Weißliche Nädelchen, F. 121—123°, Ausbeute 91% d. Th.

$C_{12}H_{14}O_7N_2S$ (330,3)	Ber.: 43,63% C	4,27% H	8,48% N
	Gef.: 43,37% „	4,51% „	8,31% „

(27b) 6-Amino-8-methoxychinolin: 10 g (27) in 65 g HCl (25%ig) mit 38 g Zinn(II)-chlorid reduzieren und aufarbeiten wie bei (4). Weißliche, schwach rosa Schuppen (aus Wasser), F. 171—172°, Ausbeute 82% d. Th.

(27c) Acetylderivat: weiße Nädelchen (aus Wasser), F. 242—245°.

(28) 6-Nitro-8-äthoxy-chinolin: 11,5 g 6-Nitro-8-oxychinolin-Kalium*) in 25 ml absol. Alkohol mit 7 g Äthylbromid suspendieren und das Gemisch 24 Stdn. im Ölbad am Rückflußkühler in lebhaftem Sieden halten; noch warm vom nicht umgesetzten Kaliumsalz und vom entstandenen KBr abtrennen und mit Alkohol nachwaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels den Rückstand mit 80 ml 2n-H_2SO_4 aufnehmen und filtrieren, alkalisieren und im Scheidetrichter mit Äther versetzen. Das ausfallende 6-Nitro-8-äthoxychinolin ist nicht in Äther löslich, sondern bleibt suspendiert, so daß durch mehrmaliges Durchschütteln mit 2n-NaOH, bis diese farblos bleibt, weitergereinigt werden kann. Der bräunliche Niederschlag wird schließlich abgesaugt, mit Wasser gewaschen; aus Alkohol hellgelbe feine Nadeln, F. 151—153°.

(28a) N-Methyl-methylsulfat von (28): 0,7 g (28) mit 0,5 g Dimethylsulfat unter Erwärmen umsetzen, reinigen und umkristallisieren wie bei (9). Feine weißliche Kristalle, F. 211—212°, Ausbeute 68% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_7N_2S$ (344,3) Ber.: 8,13% N Gef.: 7,99% N

(29) 6-Nitro-8-n-butoxy-chinolin: 11,5 g 6-Nitro-8-oxychinolin-Kalium, 8 g n-Butylbromid und 25 ml absol. Alkohol 24 Stdn. im Ölbad am Rückflußkühler zum Sieden erhitzen. Aufarbeitung wie (28). Der erhaltene n-Butyläther ist im Gegensatz zu (28) gut in Äther löslich. Aus Ligroin (mittel) hellgelbe Kristalle, F. 103—105°.

(29a) N-Methyl-methylsulfat von (29): 0,6 g (29) mit 0,4 g Dimethylsulfat umsetzen. Reinigung und Umkristallisation wie bei (9). Schwachgelbe Kristalle, F. 114—116°, Ausbeute 80% d. Th.

$C_{15}H_{20}O_7N_2S$ (372,4)	Ber.: 48,38% C	5,41% H	7,52% N
	Gef.: 48,22% „	5,56% „	7,40% N

(30) 6-Nitro-8-n-hexoxy-chinolin: 11,5 g 6-Nitro-8-oxychinolin-Kalium mit 10 g n-Hexylbromid und 20 ml absol. Alkohol 24 Stdn. im Ölbad am Rückflußkühler erhitzen. Auf-

*) Dieses Kaliumsalz fiel fast quantitativ beim Eingießen einer alkoholischen Kaliumhydroxydlösung in die heiße alkoholische Lösung von 6-Nitro-8-oxychinolin in dunkelvioletten Nädelchen aus.

arbeitung wie (28), der erhaltene n-Hexyläther ist in Äther gut löslich. Aus Ligroin (hoch) fettige gelbliche Schuppen, F. 52—53°, Ausbeute 21% d. Th.

$C_{15}H_{18}O_3N_2$ (274,3)	Ber.: 65,67% C	6,61% H	10,21% N
	Gef.: 65,89% „	6,64% „	10,22% „

(30a) N-Methyl-methylsulfat von (30): 1,35 g (30) mit 0,7 g Dimethylsulfat wie üblich umsetzen. Aus trockenem Essigester, weiße Schuppen, F. 185—187°, Ausbeute 72,5% d. Th.

Anschrift d. Verf.: Prof. Dr. Hans Vogt, Pharmazeut. Inst. d. Univers. Kiel, Gutenbergstr. 76.

1658. W. Knobloch und K. Rintelen

Pharmakologisch wirksame Benzimidazolderivate II.

2) Untersuchungen über die Synthese von Benzimidazol-2-sulfonamiden

Aus dem Institut für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Abteilung Pharmakologie
Direktor: Prof. Dr. *F. Jung*

(Eingegangen am 3. Oktober 1957)

Die Untersuchungen am 2-Merkaptobenzimidazol (I) werden fortgesetzt. Die Oxydation von (I) mit H_2O_2 in Gegenwart aliphatischer oder heterocyclischer Amine zu den Sulfenimiden gelingt nicht. Versuche zur oxydativen Chlorierung nach *Roblin* und *Clapp* (1) konnten nicht bestätigt werden, sondern führten zu einem Gemisch von Disulfid, Sulfochlorid und chlorierten S-freien Produkten, deren Konstitution sichergestellt wurde.

Zur Überführung von Merkaptoverbindungen in die entsprechenden Sulfonsäuren sind in der Literatur eine Reihe von Verfahren angegeben, welche der jeweiligen Konstitution der eingesetzten Verbindung Rechnung tragen. Da das Benzimidazol sich in vieler Hinsicht oftmals anders verhält als zu erwarten wäre, wurde (I) systematisch mit den verschiedensten Oxydationsmitteln behandelt, um sein Verhalten zu studieren. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Oxydationsmittel	Medium	Ergebnis
J_2	Aceton	Disulfid Fp: 230—35° (2)
H_2O_2 30%ig	H_2O	Disulfid Fp: 230—35°
H_2O_2 30%ig	Eisessig	Sulfonsäure
H_2O_2 30%ig	NaOH	„
H_2O_2 Überschuß	NaOH	„ Fp: 365—68°
H_2O_2	Amine	„
$KMnO_4$ (2)	NaOH	„

Die Oxydation von (I) nach *Everett* (2) verlief nur mit einem großen Überschuß an $KMnO_4$ in 5%iger NaOH mit befriedigender Ausbeute.

Interessant war ferner, daß die alkalische Oxydation mit H_2O_2 in keinem Falle zu der zu erwartenden Sulfensäure, sondern immer zur bekannten Sulfonsäure führte. Versuche, (I) oder dessen Natriumsalz in Gegenwart von aliphatischen oder