

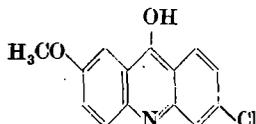
2. Walter Salzer, Helmut Timmler und Hans Andersag: Über einen neuen, gegen Vogelmalaria wirksamen Verbindungstypus*).

[Aus dem wissenschaftlich-chemischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten Wuppertal-Elberfeld.]

(Eingegangen am 19. April 1947.)

In 4-Oxy- bzw. -Mercapto-2,3-dialkyl-chinolinen wurde ein Typus von Verbindungen aufgefunden, die bei malarieinfizierten Kanarienvögeln Heilwirkung zeigen. Die Spezifität dieser Wirksamkeit wurde abgegrenzt. Beim Konstitutionsbeweis wurde eine neue Bildungsweise von Isatinen gefunden.

Die Chemotherapie der Malaria stützte sich bisher ausschließlich auf Verbindungen von ausgeprägt basischem Charakter. Das gilt sowohl für das Chinin als auch für die synthetischen Malariamittel Plasmochin, Atebrin und Certuna. Die synthetisch gewonnenen Verbindungen haben ferner die gemeinsame Eigenschaft, daß eine an einem Heterocyclus kernständige Aminogruppe basisch alkyliert ist. Dementsprechend hat sich seit dem Erfolg des Plasmochins die Suche nach gegen Malaria wirksamen Verbindungen bisher auch auf basisch alkylierte heterocyclische Amine konzentriert. Diese Verbindungen lassen sich aber unter Umständen spalten, wobei z. B. beim Atebrin neben einem aliphatischen Diamin ein Acridon entsteht, das auch in der desmotropen Form als 9-Oxy-acridin-Derivat wie folgt geschrieben werden kann:



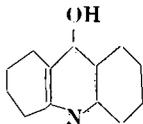
Diese Spaltprodukte der Atebrinreihe hatten sich aber bisher immer als unwirksam erwiesen. Wir waren deshalb sehr überrascht, als wir bei Untersuchungen an Chinolin-Verbindungen auf 4-Oxy-chinoline stießen, die sich bei der chemotherapeutischen Prüfung¹⁾ beim mit *Plasmodium praecox* infizierten Kanarienvogel wirksam zeigten.

Die erste Beobachtung einer Wirksamkeit erfolgte beim 4-Oxy-2-methyl-3-allyl-chinolin. In ständiger Zusammenarbeit mit unserem chemotherapeutischen Laboratorium erfolgte von dieser Verbindung ausgehend die Bearbeitung der Verbindungsgruppe. In den Jahren 1939 bis 1942 wurden weit über 100 Verbindungen, meist sehr nahe verwandter Art, geprüft, wobei uns die

* Im Frühjahr 1945 übergaben wir die hier mitgeteilten Ergebnisse den Informationsabteilungen der Besatzungsmächte. Unseres Wissens hat zuerst W. K. Fitch (Pharmac. Journ. 182 [1945], zit. nach J. Stephen, J. Tonkin und J. Walker, s. u.) in einer uns im Original noch nicht zugänglichen Mitteilung in der englischen Literatur auf unsere Arbeiten hingewiesen. Kurz darauf berichteten J. Stephen, J. Tonkin und J. Walker (Nature 156, 629 [1945]) über die Wirksamkeit von Tetrahydroacridonen vom Typus der nebenstehenden Formel bei *Plasmodium gallinaeum*-Infektionen. Wir hatten derartige

Verbindungen auch schon gleich zu Beginn unserer Untersuchungen zur Prüfung gebracht, konnten aber bei ihnen im Kanarienvogeltest nur geringfügige Wirksamkeit feststellen.

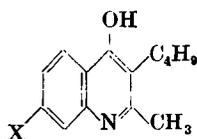
¹⁾ Durchgeführt von W. Kikuth u. L. Mudrow-Reichenow im chemotherapeutischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten, Elberfeld-Wuppertal.



tierexperimentellen Ergebnisse des Roehlschen Tests die weitere Arbeitsrichtung wiesen.

Ein erster Fortschritt war die Erkenntnis, daß eine Methoxygruppe in 7-Stellung eine wesentliche Verbesserung des chemotherapeutischen Index bedingt. Andere Substituenten in 7-Stellung oder Methoxyl an anderer Stelle des Benzolkerns wirken eher ungünstig und führen teilweise zu völlig unwirksamen Verbindungen. Ebenso fällt Äthoxyl in 7-Stellung schon deutlich ab, Butoxyl und Hexoxyl zeigen keine Wirkung mehr. Bemerkenswerterweise ist dagegen die 7-Methylmercapto-Verbindung wieder wirksam:

Chemotherapeutischer Index im Roehlschen Test.

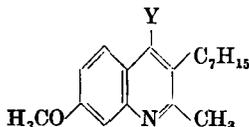


X = H	1 : 2	X = OH	o. W.
X = OCH ₃	1 : 16	X = OCH ₂ · CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂	o. W.
X = OC ₂ H ₅	1 : 2	X = SCH ₃ (in 3-Stellung C ₇ H ₁₅)	1 : 8
X = OC ₄ H ₉	o. W.		
X = OC ₁₆ H ₁₃	o. W.		

o. W. = ohne Wirkung.

Abänderung der Oxygruppe in 4-Stellung ist mit einem Verschwinden der Wirksamkeit verbunden, ausgenommen den Ersatz der Oxy- durch die Mercaptogruppe. Sowohl eine Verätherung als auch die Einführung von basischen oder sauren Gruppen, von Carboxyl-, Sulfonsäure-Gruppen oder von Halogen u. a. führt zu unbrauchbaren Produkten. Die 4-Mercapto-Verbindungen sind im Index durchweg schlechter als die entsprechenden 4-Oxy-Verbindungen, dennoch wurde ihrer Bearbeitung besondere Aufmerksamkeit zugewandt, da wir hofften, daß der stärker saure Charakter der SH-Gruppe eine leichtere Resorption der Verbindungen zur Folge haben könnte. Wir kamen hierdurch aber zu keiner Verbesserung. Auch die einmalige Andeutung einer Wirkung mit einer basisch alkylierten 4-Mercapto-Verbindung ließ sich nicht weiter ausbauen.

Chemotherapeutischer Index im Roehlschen Test.

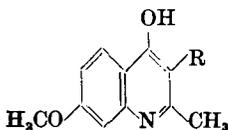


Y = OH	1 : 120	Y = SO ₃ H	o. W.
Y = SH	1 : 16	Y = NH · CH(CH ₃) · [CH ₂] ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂	o. W.
Y = Cl	o. W.	Y = SCH ₂ · CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂	Sp. W.

o. W. = ohne Wirkung; Sp. = Spur.

Erfolgreicher waren unsere Versuche, den Substituenten in 3-Stellung zu variieren. Hier zeigte es sich, daß die Methyl- und Äthyl-Verbindungen wertlos waren, daß aber von der Propyl- bis zur *n*-Heptyl-Verbindung eine dauernde Verbesserung des Index erfolgte, die von da aber bis zur Dodecylverbindung wieder nachließ.

Chemotherapeutischer Index im Roehlschen Test.



R = Propyl (u. Allyl)	1 : 8	<i>n</i> -Heptyl	1 : 120
<i>n</i> -Butyl (u. Crotyl)	1 : 16	<i>n</i> -Octyl	1 : 30
<i>n</i> -Amyl	1 : 30	<i>n</i> -Decyl	1 : 2
<i>n</i> -Hexyl	1 : 120	<i>n</i> -Dodecyl	1 : 2

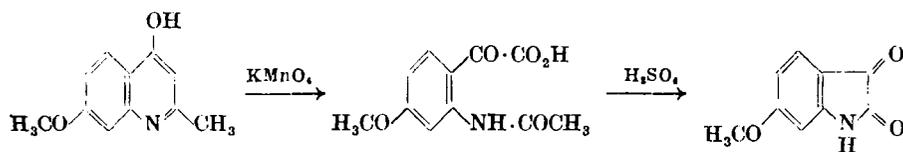
Die Test-Angaben zeigen schon, daß ungesättigte Alkylreste ebenso wie gesättigte Alkyle wirken. Auffallend ist dagegen, daß Verzweigungen in der Alkylkette die Wirksamkeit stark herabsetzen und in den meisten Fällen zum Verschieden bringen. Der aliphatische Rest kann jedoch ohne Einbuße an Wirksamkeit durch ein Sauerstoff- und Schwefelatom unterbrochen sein. So ist z.B. eine Butoxyäthyl- oder Äthoxybutyl-Verbindung in derselben Größenordnung wirksam wie die Hexyl-Verbindung, wobei der Index durch die größere Giftigkeit der Präparate allerdings schlechter ist. Als wir versuchten, die Verbindungen durch Einführung der Carboxygruppe in den Alkylrest der 3-Stellung wasserlöslich zu machen, wurde damit eine völlige Wirkungslosigkeit erzielt. Fast wirkungslos sind auch die Ester und Hydrazide solcher Carbonsäuren.

Als letzte Variationsmöglichkeit verblieb noch die Änderung des Substituenten in 2-Stellung. Hier sind die Methyl-Verbindungen die wirksamsten Präparate.

Als Ergebnis unserer Arbeit stellte sich das 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-3-*n*-heptyl-chinolin als wertvollste Verbindung dar.

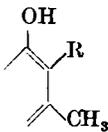
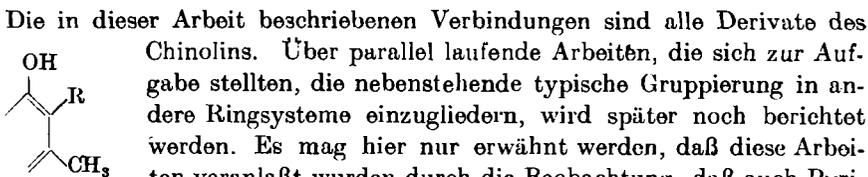
Über die Eigenschaften dieser Verbindung und ihrer *O*-Acyl-Derivate am malarieinfizierten Organismus berichten W. Kikuth und L. Mudrow-Reichenow†) an anderer Stelle, besonders über die von ihnen entdeckte kausalprophylaktische Wirkung dieser Stoffe. Die Verbindungen wurden unter dem Namen Endochin und Endochin A geprüft, wobei wir allerdings gleich erwähnen müssen, daß sich die Wirkung im wesentlichen auf die Heilung der Vogel malaria beschränkt und sich eine praktische klinische Verwertbarkeit nicht ergab.

Die Herstellung der Verbindungen erfolgte nach verschiedenen Verfahren. Im allgemeinen wurden mesosubstituierte β -Keto-carbonsäureester mit aromatischen Aminen kondensiert und diese nach Konrad-Limpach²⁾ zu den 4-Oxy-chinolin-Ringen geschlossen. In 3-Stellung konnten Substituenten auch durch Allylumlagerung der Äther der 4-Oxy-chinoline eingeführt werden. Um zu 7-substituierten Verbindungen zu kommen, geht man bei der Synthese nach Konrad-Limpach von metasubstituierten Anilinen aus. Dabei entstehen Gemische von 5- und 7-substituierten Chinolinen, wobei die 7-Stellung bevorzugt ist. Der Nachweis der 7-Stellung bei den im Versuchsteil angegebenen Verbindungen wurde nur in einzelnen Fällen durch Abbau zur Methoxyanthranilsäure erbracht. Bei diesen Versuchen fand der eine von uns (A.) eine neue Bildungsweise substituerter Isatine entsprechend dem Formelbild:



†) Ztschr. Hyg. und Inf. **127**, 151 [1947]; Anm. bei der Korrektur (2. 4. 1948).

²⁾ L. Limpach, B. **64**, 969 [1931].



Beschreibung der Versuche.

4-Allyloxy-2-methyl-chinolin: 159 g 4-Oxy-chinaldin werden mit 150 g geblühtem Kaliumcarbonat und 1000 ccm Aceton zum Sieden erhitzt. Unter Rühren werden 121 g Allylbromid zugezropft. Danach wird 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die vom Niederschlag abgesaugte Acetonlösung wird eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die äther. Lösung mit verd. Natronlauge gewaschen. Der Ätherrückstand wird destilliert; Sdp._{0,5} 153°.

$C_{13}H_{13}ON$ (193.1) Ber. N 7.04 Gef. N 7.25.

4-Oxy-2-methyl-3-allyl-chinolin: 100 g des obigen Äthers werden in 500 ccm α -Methyl-naphthalin unter gleichzeitigem Durchleiten von Stickstoff auf 215° (Innentemperatur) 1 Stde. erhitzt und nach dem Erkalten das Reaktionsprodukt mit Äther + Petroläther ausgefällt; Schmp. aus Aceton 271°.

$C_{13}H_{13}ON$ (199.1) Ber. C 78.39 H 6.53 N 7.04 Gef. C 78.31 H 6.73 N 7.15.

4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-chinolin³⁾: 41 g *m*-Anisidin werden mit 43.5 g Acetessigester und einem Tropfen konz. Salzsäure in 150 ccm Benzol unter Rückfluß gekocht. Das gebildete Wasser wird entfernt. Nach ungefähr 2 Stdn. haben sich über 5.5 ccm Wasser abgeschieden. Nun wird das Benzol vollständig verdampft, der Rückstand in 50 ccm α -Chlor-naphthalin gelöst und in 200 ccm auf 250° erhitztes Chlornaphthalin eingetropft, so daß der entstehende Alkohol verdampfen kann. Schließlich wird noch 5 Min. auf 250° erhitzt und erkalten gelassen. Man saugt ab und wäscht mit etwas Äther nach. Die durch Eindampfen der Mutterlauge vervollständigte Roh-Ausbeute beträgt 47 g (75% d. Th.). Der Anteil, der sich beim Einengen der Chlornaphthalin-Lösung ausscheidet, ist nur z. Tl. in Alkali löslich und wird am besten getrennt verarbeitet. 42 g Rohprodukt vom Schmp. 230° werden in 250 ccm heißer *n* HCl gelöst, und 100 ccm 5 *n* HCl zugesetzt. Beim Erkalten kristallisiert das Hydrochlorid aus; farblose Nadeln aus wäbr. Alkohol vom Schmp. 275° (Zers.).

$C_{11}H_{11}O_2N, HCl$ (225.5) Ber. HCl 16.19 Gef. HCl 16.53.

Die freie Base gewinnt man durch Lösen des salzsauren Salzes in heißem Wasser und Erwärmen mit Natriumacetat; aus Aceton farblose Nadeln vom Schmp. 249°.

$C_{11}H_{11}O_2N$ (189.1) Ber. OCH_3 16.40 N 7.41 Gef. OCH_3 16.61 N 7.51.

4-Oxy-5-methoxy-2-methyl-chinolin: Aus dem salzsauren Filtrat, von dem die Hauptmenge des 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-chinolins als Hydrochlorid entfernt wurde, werden mit Kaliumcarbonatlösung die freien Basen wieder abgeschieden. 39 g des mit Wasser gewaschenen und getrockneten Produktes werden in 120 ccm Wasser und 40 ccm 10 *n* KOH warm gelöst und nach und nach weitere 80 ccm 10 *n* KOH zugesetzt. Beim Erkalten kristallisiert das Kaliumsalz. Man saugt ab und wäscht mit ungefähr 5 *n* KOH aus. Zur Abscheidung der freien Base löst man heiß in Wasser, wobei bereits teilweise Hydrolyse erfolgt, setzt bis zur völligen Lösung und sauren Reaktion verd. Salzsäure hinzu und versetzt schließlich mit Kaliumcarbonatlösung. Dabei scheidet sich das 4-Oxy-5-methoxy-2-methyl-chinolin aus; aus Aceton farblose Krystalle, die bei 292° schmelzen.

$C_{11}H_{11}O_2N$ (189.1) Ber. OCH_3 16.40 N 7.41 Gef. OCH_3 16.67 N 7.37.

7-Methoxy-4-[(3'-methoxy-phenyl)-amino]-2-methyl-chinolin: Das Rohprodukt, das sich beim Eindampfen der Chlornaphthalin-Mutterlauge des 4-Oxy-7-

³⁾ E. Späth u. O. Brunner, B. 57, 1243 [1924].

methoxy-2-methyl-chinolins (s. o.) ausscheidet, wird wiederholt mit 10-proz. Natronlauge ausgezogen, das Ungelöste mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Aceton farblose Krystalle vom Schmp. 208°.

$C_{18}H_{18}O_2N_2$ (292.2) Ber. C 73.47 H 6.12 N 9.52
Gef. C 73.38, 73.24 H 6.55, 6.50 N 9.43.

4-Chlor-7-methoxy-2-methyl-chinolin: 5 g 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-chinolin werden mit 20 cem Phosphoroxychlorid 1½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann verdampft man das Phosphoroxychlorid i. Vak., gibt zum Rückstand Ammoniak und nimmt in Äther auf. Nach dem Abdampfen des Äthers wird destilliert. Die Verbindung geht bei 150°/5 Torr über und erstarrt krystallin. Aus Ligroin farblose Nadeln, die bei 90° schmelzen.

$C_{11}H_{10}ON, HCl$ (207.5) Ber. Cl 17.11 Gef. Cl 17.35.

4.1 g dieser Verbindung werden mit 2.5 g *m*-Anisidin auf 180° erhitzt. Es tritt eine energische Reaktion ein. Man erhitzt noch ½ Stde. auf 180° und entfernt nach Zusatz von Lauge die flüchtigen Bestandteile mit Wasserdampf. Der Rückstand wird gewaschen, getrocknet und aus Aceton umgelöst; Schmp. 208°. Das Produkt ist nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit der vorstehend beschriebenen, in Alkali unlöslichen Verbindung, die bei der Synthese aus *m*-Anisidin und Acetessigester nach Konrad-Limpach als Nebenprodukt entsteht.

Abbau von 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-chinolin zu [4-Methoxy-2-acetyl-amino-phenyl]-glyoxylsäure: 9.2 g 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-chinolin und 12 g kryst. Magnesiumsulfat werden mit 120 cem Wasser auf 70° erwärmt und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 28 g Kaliumpermanganat in 400 cem Wasser versetzt. Nach Beendigung der Oxydation wird heiß vom Mangandioxyd abgesaugt und das Filtrat i. Vak. verdampft, wobei von Zeit zu Zeit ausgeschiedenes Ausgangsmaterial durch Abfiltrieren entfernt wird. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und kalt mit Salzsäure angesäuert. Dabei scheidet sich die Hauptmenge des Reaktionsproduktes krystallin ab. Den Rest gewinnt man durch Ausäthern. Man reinigt durch Umfällen aus sodaalkalischer Lösung mit Salzsäure und Umkrystallisieren aus Essigester + Benzol; Schmp. 182° (Zers.).

$C_{11}H_{11}O_5N$ (237.1) Ber. N 5.91 Gef. N 6.14.

6-Methoxy-isatin: Die 4-Methoxy-2-acetyl-amino-phenyl-glyoxylsäure wird in kleinen Ansätzen mit verd. Schwefelsäure ungefähr 10 Min. im kochenden Wasserbade erhitzt. Es erfolgt zunächst Lösung unter Rotfärbung. Dann beginnt die Abscheidung orangeroter Nadeln. Bei 200° i. Hochvak. sublimiert und aus Eisessig umkrystallisiert bildet das 6-Methoxy-isatin ein schön orangefarbenes Krystallpulver vom Schmp. 230°.

$C_9H_7O_3N$ (177.1) Ber. C 61.02 H 3.95 N 7.91
Gef. C 60.91, 60.88 H 4.39, 4.24 N 7.56.

Abbau von 6-Methoxy-isatin zu 4-Methoxy-2-amino-benzoesäure: 0.2 g 6-Methoxy-isatin werden durch leichtes Erwärmen in 5 cem 10-proz. Natronlauge gelöst und mit 6 cem 3-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt. Man läßt ½ Stde. bei Raumtemperatur stehen und säuert an. Dabei scheidet sich die Methoxyanthranilsäure aus, die, aus Aceton umgelöst, bei 176° schmilzt und mit einem nach P. Friedländer, S. Bruckner u. G. Deutsch⁴⁾ hergestellten Präparat, welches aus Aceton umkrystallisiert denselben Schmelzpunkt besitzt, keine Schmp.-Erniedrigung zeigt.

$C_9H_9O_3N$ (167.1) Ber. N 8.38 Gef. N 8.29.

7-Methoxy-4-allyloxy-2-methyl-chinolin: 31.5 g 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-chinolin werden in 500 cem Aceton mit 25 g fein gepulvertem und geglühtem Kaliumcarbonat und 21.5 g Allylbromid 15 Stdn. unter Rühren und Rückfluß gekocht. Man saugt von den Salzen ab, verdampft das Aceton, nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht mit 10-proz. Natronlauge, trocknet und verdampft den Äther. Der Rück-

⁴⁾ A. 388, 46 [1912].

stand bildet ein bald erstarrendes Öl. Destilliert bei 146°/0.5 Torr und erstarrt sofort farblos.

$C_{14}H_{15}O_2N$ (229.1) Ber. N 6.11 Gef. N 6.61.

4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-3-allyl-chinolin: 24 g des oben beschriebenen Allyläthers werden in 100 ccm α -Methyl-naphthalin unter Durchleiten von Stickstoff 5 Stdn. auf 200—210° erhitzt. Beim Erkalten krystallisiert das Reaktionsprodukt aus. Aus Aceton umgelöst schmilzt die Verbindung bei 249°.

$C_{14}H_{15}O_2N$ (229.1) Ber. C 73.36 H 6.55 N 6.11
Gef. C 73.49, 73.20 H 7.01, 6.69 N 6.41.

5-Methoxy-4-allyloxy-2-methyl-chinolin: Die Herstellung erfolgt in derselben Weise wie beim 7-Methoxy-Derivat; Ausb. gering. Die Verbindung bildet ebenfalls ein in der Kälte erstarrendes Öl.

4-Oxy-5-methoxy-2-methyl-3-allyl-chinolin: 1.9 g roher Allyäther des 4-Oxy-5-methoxy-2-methyl-chinolins werden mit 10 g α -Methyl-naphthalin 5 Stdn. auf 200—210° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die dunkle Lösung mit Äther verdünnt und wiederholt mit *n* KOH ausgeschüttelt. Die alkal. Lösung liefert mit verd. Essigsäure angesäuert das 4-Oxy-5-methoxy-2-methyl-3-allyl-chinolin. Aus Aceton farbloses Krystallpulver vom Schmp. 263°.

$C_{14}H_{15}O_2N$ (229.1) Ber. C 73.36 H 6.55 N 6.11
Gef. C 73.01, 73.08 H 6.73, 7.01 N 6.19.

4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-3-crotyl-chinolin: Wird in analoger Weise wie die Allyl-Verbindung aus 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-chinolin durch Veräthern mit Crotylbromid und Umlagerung des entstandenen 4-Crotyl-äthers erhalten; Schmp. 233°.

$C_{15}H_{17}O_2N$ (243.1) Ber. OCH_3 12.78 Gef. OCH_3 12.63.

2.6-Dimethyl-4-allyloxy-pyridin: Wird wie oben aus 4-Oxy-2.6-dimethyl-pyridin (Lutidon) durch Veräthern mit Allylbromid gewonnen; Sdp.₅₋₆ 98°.

$C_{10}H_{13}ON$ (163.1) Ber. C 73.62 H 7.98 N 8.59 Gef. C 73.60 H 8.21 N 8.83.

4-Oxy-2.6-dimethyl-3-allyl-pyridin: Wird in analoger Weise durch Umlagerung des Allyläthers in α -Methyl-naphthalin erhalten; Schmp. 158—159° (aus Aceton).

$C_{10}H_{13}ON$ (161.1) Ber. N 8.59 Gef. N 8.72.

4-Oxy-2.6-dimethyl-3-crotyl-pyridin: Darstellung durch Umlagerung des 2.6-Dimethyl-4-crotyloxy-pyridins (Sdp._{1,5} 94°); Schmp. 152° (aus Aceton).

$C_{11}H_{15}ON$ (177.1) Ber. N 7.91 Gef. N 8.20.

2.6-Dimethyl-3-allyl-4-[β -diäthylamino-äthoxy]-pyridin: 32.6 g 2.6-Dimethyl-3-allyl-4-oxy-pyridin werden in 250 ccm Aceton mit 30 g Kaliumcarbonat unter Rühren zum Sieden erhitzt. Es werden 27.5 g β -Diäthylamino-äthylchlorid zuge tropft und 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die vom Niederschlag abgeseugte Lösung wird vom Aceton befreit. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, die filtrierte Ätherlösung eingedampft und der Rückstand destilliert. Farbloses Öl vom Sdp._{0.5-0.6} 132—134°.

$C_{16}H_{26}ON_2$ (262.2) Ber. N 10.69 Gef. N 10.76.

4-Oxy-2-methyl-3-propyl-chinolin: 205 g Propylacetessigestor werden mit 112 g Anilin, 500 ccm Tetrachlorkohlenstoff und einem Tropfen konz. Salzsäure am absteigenden Kühler erhitzt unter Ersatz des abdestillierenden Tetrachlorkohlenstoffs. Nach Beendigung der Wasserabspaltung wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 500 ccm Paraffinöl von 250° eingetro pft. Beim Erkalten scheidet sich das Kondensationsprodukt fest ab. Es wird abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und aus Äthanol zweimal umgelöst; Schmp. 253°.

$C_{13}H_{16}ON$ (201.1) Ber. N 6.96 Gef. N 7.02.

In analoger Weise wurden die im folgenden aufgeführten Verbindungen erhalten, bei denen die N- bzw. OCH_3 -Bestimmungen mit der Theorie gut übereinstimmende Analysenwerte ergaben:

Verbindung	Hergestellt aus	Schmp.
4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-3-propyl-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und Propylacetessigester	265°
" " -7-methoxy-2-methyl-3-butyl-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und <i>n</i> -Butyl-acetessigester	242° (aus Methanol)
" " -7-methoxy-2-methyl-3-isobutyl-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und Isobutylacetessigester	251°
" " -7-methoxy-2-methyl-3-isoamyl-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und Isoamylacetessigester	219°
" " -6-methoxy-2-methyl-3-butyl-chinolin	<i>p</i> -Anisidin und Butylacetessigester	247°
" " -2-äthyl-3-butyl-chinolin	Anilin- und Butylpropionylacetessigester	185°
" " -2,7-dimethyl-3-butyl-chinolin	Butylacetessigester und <i>m</i> -Toluidin	230°
" " -2,8-dimethyl-3-butyl-chinolin	<i>o</i> -Toluidin und Butylacetessigester	215°
" " -7-methoxy-2,6-dimethyl-3-butyl-chinolin	Butylacetessigester und 3-Methoxy-1-amino-4-methyl-benzol	200°
" " -7-äthoxy-2-methyl-chinolin	<i>m</i> -Phenetidin und Butylacetessigester	250°
" " -7-methoxy-2-methyl-3- <i>n</i> -hexyl-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und <i>n</i> -Hexyl-acetessigester	215°
" " -7-methoxy-2-methyl-3- <i>n</i> -heptyl-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und <i>n</i> -Heptyl-acetessigester	218°
" " -7-methoxy-2-methyl-3- <i>n</i> -octyl-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und <i>n</i> -Octyl-acetessigester	207°
" " -7-methoxy-2-methyl-3-benzyl-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und Benzylacetessigester	270°
" " -7-methoxy-2-methyl-3-[<i>γ</i> -carbäthoxy-propyl]-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und <i>γ</i> -Carbäthoxy-propyl-acetessigester (aus Acetessigester und Brom-buttersäureester)	179°
" " -7-methoxy-2-methyl-3-[<i>δ</i> -phenoxy-butyl]-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und <i>δ</i> -Phenoxy-butylacetessigester (aus <i>δ</i> -Phenoxy-butylbromid und Acetessigester)	200
" " -7-methoxy-2-methyl-3-[<i>β</i> -butoxy-äthyl]-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und <i>β</i> -Butoxy-äthylacetessigester (aus <i>β</i> -Butoxy-äthylbromid und Acetessigester)	192
" " -7-methoxy-2-methyl-3-[<i>γ</i> -äthoxy-butyl]-chinolin	<i>m</i> -Anisidin und <i>γ</i> -Äthoxy-butylacetessigester (aus <i>γ</i> -Äthoxy-butylbromid und Acetessigester)	204°
" " -7-methylmercapto-2-methyl-3-heptyl-chinolin	<i>m</i> -Thioanisidin und <i>n</i> -Heptyl-acetessigester	178°
7-Chlor-4-oxy-2-methyl-3-butyl-chinolin	<i>m</i> -Chlor-anilin und Butylacetessigester	163°
9-Oxy-7-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-acridin	<i>m</i> -Anisidin und Cyclohexanon-(2)-carbon-säureester	265°

4,7-Dioxy-2-methyl-3-heptyl-chinolin: 5 g 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-3-heptyl-chinolin werden mit 50 ccm Bromwasserstoff ($d = 1.5$) 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der überschüss. Bromwasserstoff wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Natronlauge alkalisch gemacht. Die alkal. Lösung wird filtriert und aus dem Filtrat die Chinolinverbindung mit verd. Salzsäure ausgefällt; Schmp. 200° (aus Äthanol).

$C_{17}H_{23}O_2N$ (273.1) Ber. N 5.12 Gef. N 4.81.

In analoger Weise wird 4,7-Dioxy-2-methyl-3-butyl-chinolin vom Schmp. 265° aus 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-3-butyl-chinolin erhalten.

$C_{14}H_{17}O_2N$ (231.1) Ber. N 6.05 Gef. N 5.53.

Wird diese Verbindung in üblicher Weise in Aceton mit Kaliumcarbonat und 1 Mol. Butylbromid behandelt, so entsteht das 4-Oxy-7-butoxy-2-methyl-3-butyl-chinolin vom Schmp. 263°.

$C_{18}H_{25}O_2N$ (287.2) Ber. C 75.32 H 8.78 Gef. C 75.12 H 8.54.

2-Methyl-3-butyl-chinolin-carbonsäure-(4): Wurde aus Isatin, Natronlauge und Methyl-amyl-keton in wäbr.-alkohol. Lösung dargestellt; Schmp. 136°.

$C_{15}H_{17}O_2N$ (243.1) Ber. N 5.75 Gef. N 5.53.

4-Chlor-7-methoxy-2-methyl-3-heptyl-chinolin: 10 g 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-3-heptyl-chinolin werden mit 50 ccm Phosphoroxychlorid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Überschuß an Phosphoroxychlorid wird i. Vak. abgesogen und der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen. Die Methylenechloridlösung wird mit eiskalter verd. Ammoniaklösung mehrfach gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert. Das 4-Chlor-7-methoxy-2-methyl-3-heptyl-chinolin geht bei 220°/8 Torr als rasch erstarrende Flüssigkeit über.

$C_{18}H_{24}ONCl$ (305.7) Ber. Cl 11.26 Gef. Cl 11.35.

7-Methoxy-4-acetoxy-2-methyl-3-heptyl-chinolin: Wird aus der 4-Oxy-Verbindung durch Erwärmen mit Acetylchlorid erhalten; Schmp. 94°.

$C_{20}H_{27}O_3N$ (327.2) Ber. N 4.27 Gef. N 4.36.

Ebenso wird das 7-Methoxy-4-[[β -carbomethoxy-propionyl-oxy]-2-methyl-3-heptyl-chinolin aus der 4-Oxy-Verbindung durch kurzes Erwärmen mit Bernstein-säuremonomethylester-chlorid erhalten; Schmp. 75°.

$C_{23}H_{31}O_5N$ (401.3) Ber. OCH_3 15.55 Gef. OCH_3 15.41.

7-Methoxy-2-methyl-3-heptyl-chinolin-sulfonsäure-(4): 3 g 4-Chlor-7-methoxy-2-methyl-3-heptyl-chinolin werden in 30 ccm Methanol und 30 ccm 30-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung auf dem Wasserbad 6 Stdn. gekocht. Nach Zugabe von Wasser und Kaliumcarbonat wird filtriert und aus dem Filtrat mit verd. Salzsäure die Sulfonsäure ausgefällt; Schmp. 280°.

$C_{18}H_{25}O_4NS$ (351.2) Ber. S 9.12 Gef. S 9.47.

7-Methoxy-4-mercapto-2-methyl-3-heptyl-chinolin: 13.5 g 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-3-heptyl-chinolin werden in 75 ccm Dioxan mit 7.5 g Phosphorpentasulfid unter Rühren 12 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird in überschüss. Natriumcarbonatlösung gegossen. Das Ungelöste wird in wäbr.-methanol. Natronlauge gelöst und aus der filtrierten Lösung durch Einleiten von Kohlensäure die Mercapto-Verbindung ausgefällt. Schmp. nach zweimaligem Umlösen aus Methanol 203°.

$C_{18}H_{25}ONS$ (293.2) Ber. S 10.82 Gef. S 10.63.

5 g dieser Verbindung werden in 100 ccm Aceton mit 3 g Kaliumcarbonat und 2.5 g 1-Chlor-2-diäthylamino-äthan unter Rühren 12 Stdn. erhitzt. Es wird abgesaugt, das Aceton abgedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wird mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt und aus der Salzsäurelösung mit Kaliumcarbonat die Base wieder freigemacht; diese wird mit Äther ausgeschüttelt und bleibt nach dem Verdampfen des Äthers als Öl zurück, das das 7-Methoxy-4-[diäthylamino-äthyl-mercapto]-2-methyl-3-heptyl-chinolin $C_{24}H_{38}ON_2S$ (402.4) darstellt. 4.00 g verbr. zur Neutralisation 10 ccm *n* HCl; ber. 9.95.

Hydrierung von 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-3-allyl-chinolin: 5 g werden in 50 ccm Methanol und 5 ccm 30-proz. Natronlauge gelöst und nach Zusatz von 0.2 g Platinoxid unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 500 ccm Wasserstoff (ber. 540 ccm) kommt die Hydrierung zum Stillstand. Es wird vom Katalysator abfiltriert und aus dem Filtrat mit verd. Essigsäure 4-Oxy-7-methoxy-2-methyl-3-propyl-chinolin ausgefällt; Schmp. (nach dem Umlösen mit Äthanol) 265°.

Mit dem aus *m*-Anisidin und Propylacetessigester hergestellten Präparat tritt keine Schmelzpunkts-Erniedrigung ein. Damit ist für diese Verbindung die 7-Stellung der Methoxygruppe bewiesen.

3. Hans Mauss: Über basisch substituierte Xanthon- und Thioxanthon-Abkömmlinge; Miracil, ein neues Chemotherapeuticum*).

[Aus dem wissenschaftlich-chemischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten, Wuppertal-Elberfeld.]

(Eingegangen am 19. April 1947.)

In basisch alkylierten 1-Amino-4-methyl-xanthonen bzw. -thioxanthonen und ihren Substitutionsprodukten wurden Chemotherapeutica aufgefunden, die sich im Tiertest als wirksam bei der Bilharziose (Schistosomiasis) erwiesen.

Untersuchungen auf dem Gebiet des Acridins (I), die zum Atebrin geführt haben¹⁾; gaben Veranlassung, die gewonnenen Erfahrungen auf das ähnlich

*) Vorläufige Mittel.: Naturwiss. **33**, 253 [1946].

¹⁾ Klin. Wschr. **12**, 1276 [1933]; Angew. Chem. **47**, 633 [1934].