

5'-Brom-2'-oxy-5,6-benzo-flavanon: 1-[5-Brom-2-oxy-cinnamoyl]-2-oxy-naphthalin wurde in 80-proz. Essigsäure gelöst und kurze Zeit gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser gefällt und aus Eisessig umkristallisiert; Schmp. 219° (Zers).  $C_{19}H_{13}O_3Br$  (369.2) Ber. C 61.81 H 3.55 Br 21.65 Gef. C 61.67 H 3.62 Br 21.74.

#### 84. Hans Andersag: Antimalariamittel aus der Gruppe halogensubstituierter Chinolinverbindungen\*).

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

(Eingegangen am 30. Juni 1947.)

In basisch alkylierten 7-Chlor-4-amino-chinolin-Verbindungen wurden gegen die Erreger der Malaria wirksame Stoffe aufgefunden.

Mit der Synthese des 6-Methoxy-8-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolins durch W. Schulemann, F. Schönhöfer und A. Wingler<sup>1)</sup> im Jahre 1924 war zum erstenmal ein künstlicher Stoff von Alkaloidcharakter aufgebaut worden, der sich bei der Bekämpfung der Malaria unter dem Namen Plasmochin als äußerst wertvoll erwiesen hat.

Die zahlreichen Arbeiten der Folgezeit<sup>2)</sup> basieren zum Großteil auf dem von den oben genannten Forschern aufgefundenen Grundsatz der Verknüpfung eines heterocyclischen Kerns über eine am Ring sitzende Aminogruppe mit einer durch einen basischen Rest substituierten Seitenkette. Dasselbe Prinzip ist in dem zweiten synthetischen Malaria-mittel verwirklicht, das im Jahre 1930 von H. Mauss und F. Mietzsch<sup>3)</sup> hergestellt und 2 Jahre später unter dem Namen Atebrin in den Handel gebracht wurde. Außer der Methoxygruppe trägt das Atebrin in Meta-Stellung zum Ringstickstoff ein Chloratom. Dieses scheint für die spezifische Wirkung von größerem Einfluß zu sein als die gleichzeitig vorhandene Methoxygruppe. Am Atebrin entwickelte W. Kikuth sein Verfahren, die Wirksamkeit einer Verbindung bei der Vogel malaria in 2 Gruppen zu trennen<sup>4)</sup>. Die Kombination des Rochschen Versuchs am Kanarienvogel mit der Prüfung an der Halteridieninfektion des Reisfinken erlaubte ihm zu unterscheiden, ob einer Verbindung Wirksamkeit gegen die Geschlechtsformen der Malaria parasiten, Gameten, oder gegen die ungeschlechtlichen Formen, Schizonten, zukommt. Plasmochin entspricht dem ersten Typus, Atebrin dem zweiten.

\*) Die im wesentlichen im Dtsch.-Reichs-Pat. 683692 niedergelagten Erkenntnisse dieser Arbeit konnten bisher infolge des Krieges nicht veröffentlicht werden. Sie stellen das Ergebnis einer Gemeinschaftsarbeit mit St. Breitner und H. Jung dar. Über weitere Ergebnisse, insbesondere über teilweise hochwirksame andere Halogenverbindungen aus dieser Reihe, beabsichtigen die Genannten später zu berichten. Inzwischen sind die Verbindungen auch in anderen Ländern untersucht worden und die unseren Produkten „Resochin“ und „Sontochin“ entsprechenden Verbindungen sind dort zur ausgedehnten klinischen Anwendung gelangt. Unter dem Namen „Chloroquine“ (U.S.A.) und „Novoquine“ (Frankreich) wird das erstgenannte Produkt dort längst fabriziert.

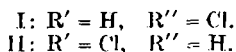
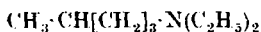
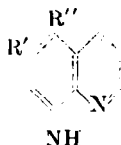
<sup>1)</sup> Klin. Wschr. 11, 9, 381 [1932]; W. Kikuth u. F. Schönhöfer, Münchener med. Wschr. 8, 304 [1935].

<sup>2)</sup> Eine Zusammenstellung der wichtigsten Literatur findet sich in der unter <sup>1)</sup> zitierten Arbeit von W. Schulemann, F. Schönhöfer und A. Wingler.

<sup>3)</sup> Klin. Wschr. 12, 1276 [1933].

<sup>4)</sup> Dtsch. med. Wschr., 1932, 14, 530.

Zahlreiche Chinolinverbindungen wurden dem neuen Prüfungsverfahren unterzogen. Dabei zeigten zwei Chlorverbindungen ein auffallendes Verhalten, das ihre klinische Prüfung rechtfertigte. Das 5-Chlor-8-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin (I), das bereits 1929 von F. Schönhöfer im Rahmen der Plasmochinarbeiten hergestellt worden war, zeigte bei guter Wirkung gegen die Vogel malaria keine Wirkung gegen die Halteridieninfektion des Reisfinken. Hingegen war das isomere 6-Chlor-8-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin (II) gegen die Halteridieninfektion besonders gut wirksam. Beide Verbindungen wurden deshalb erneut hergestellt und von



A. Eckardt in Afrika bei Malaria tropica geprüft. Das Ergebnis der Prüfung enttäuschte insofern, als die Produkte gegenüber Plasmochin und Atebrin keine Vorteile aufwiesen, soweit eine Beurteilung bei den nicht zahlreichen, geprüften Fällen möglich war.

Chinin enthält den stärker basischen Anteil in der 4-Stellung des Chinolinkerns, im Atebrin sitzt die basische Seitenkette in der analogen 9-Stellung des Acridinkerns; es lag nahe, Chinolinverbindungen mit basischen Substituenten in 4-Stellung herzustellen und es hat nicht an Versuchen gefehlt, diesen Gedanken zu verwirklichen<sup>5,6</sup>). Aber einerseits waren die Verfahren zur Synthese ähnlicher Verbindungen zu umständlich, andererseits wiesen die Produkte gegen die Erreger der Malaria keine Wirkung auf. Außerdem wollten wir bewußt an dem einen Prinzip zur Verknüpfung des Kerns mit der basischen Seitenkette festhalten, das bei Plasmochin und Atebrin in gleicher Weise erfolgreich gewesen war.

Geeignete Ausgangsstoffe zur Durchführung der Verkettung des Chinolinkerns mit dem basischen Rest mußten nach unseren Erfahrungen die 4-Halogenchinoline darstellen. Diese sind erhältlich aus den 4-Oxychinolinen mit Phosphorhalogeniden oder aus 4-Aminochinolinen mit Nitrit in Halogenwasserstoffsäure. 4-Oxychinolin<sup>7</sup>) war auf weitläufigem Wege aus 2-Nitrobenzoesäure hergestellt worden. 4-Aminochinoline waren erhältlich durch Abbaureaktionen aus den entsprechenden Carbonsäuren, zu deren Synthese das Verfahren von A. Kaufmann<sup>8</sup>) zur Verfügung stand. Einfacher liegen die Verhältnisse bei der Synthese in 2-Stellung substituierter Chinoline. Anilin und Acetessigester liefern nach Konrad-Limpach 4-Oxy-2-methylchinolin; auch substituierte Aniline und substituierte Acetessigester reagieren im allgemeinen glatt. Aber die aus den 4-Oxychinolinverbindungen über die 4-Chlorchinoline hergestellten basisch alkylierten 4-Aminochinoline zeigen keine, oder geringe Wirkung bei der Vogel malaria. Es bestehen hier offenbar große Unterschiede zwischen einer Chinolinverbindung und einem Chinal-

<sup>5</sup>) P. Rabe, W. Huntenberg, A. Schultze u. G. Volger, B. 64, 2487 [1931].

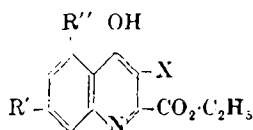
<sup>6</sup>) A. Kaufmann, B. 46, 1823 [1913]; L. Ruzicka, Helv. chim. Acta 4, 486 [1921]; L. Ruzicka, C. F. Seidel u. Fr. Liebl, Helv. chim. Acta 7, 995 [1924].

<sup>7</sup>) R. Camps, B. 34, 2709 [1901].

<sup>8</sup>) A. Kaufmann u. H. Peyer, B. 45, 1807 [1912]; A. Kaufmann, B. 51, 116 [1918].

din-Derivat, bedingt durch die verschiedene Stabilität des in 2-Stellung belasteten Chinolinkerns. Unsere Bemühungen zur Auffindung einer brauchbaren Synthese von 4-Oxy-chinolinen mit freier  $\alpha$ -Stellung wurden mit dem Bekanntwerden des Patents von Hoffmann-La Roche<sup>9)</sup> zur Synthese von Kynurensäure erheblich erleichtert. Wir übertrugen das Verfahren auf substituierte Aniline und substituierte Oxalessigester und haben so eine große Anzahl verschiedenartig substituiertes „Kynurensäureester“ hergestellt, wobei beim Arbeiten in etwas größerem Maßstab die Verwendung geeigneter Lösungsmittel zweckmäßig ist. Die gebildeten Kynurensäureester werden durch Alkalien leicht verseift. Die freien Säuren gehen beim Erwärmen unter Verlust von Kohlendioxyd in die 4-Oxy-chinolone mit freier  $\alpha$ -Stellung über. Durch Phosphoroxychlorid werden die 4-Chlor-chinolone erhalten. Der Austausch des Halogens gegen die basisch alkylierte Aminogruppe wird durchgeführt durch Erhitzen des 4-Halogen-chinolins mit dem aliphatischen Diamin, dessen eine Aminogruppe primär ist, auf höhere Temperatur. Ist die 3-Stellung des Chinolinrings ebenfalls substituiert, so setzt man zur Erleichterung der Reaktion den Komponenten noch Phenol zu, wie es bei Acridinverbindungen üblich ist<sup>10)</sup>. Die durch Destillation i. Vak. oder auch durch Umkrystallisieren gereinigten starken Basen bilden mit 2 Äquivalenten Säure neutrale, in Wasser leicht lösliche Salze. Schwer löslich sind die Pikrate. Auf dem geschilderten Weg wurde eine große Anzahl in 4-Stellung basisch alkylierter Aminochinolone mit den verschiedensten Substituenten in den anderen Stellungen des Chinolinrings hergestellt und auf Wirkung bei Vogel-malaria geprüft<sup>11)</sup>. Als die wertvollsten Produkte wurden durch die Untersuchungen von Kikuth die Derivate des 7-Chlor-chinolins gefunden. Auf ihre Synthese soll deshalb im folgenden näher eingegangen werden.

Aus 3-Chlor-anilin und Oxalessigester entsteht ein Gemisch von 7-Chlor-kynurensäureester (III, X = H) vom Schmp. 251<sup>0</sup> und 5-Chlor-kynurensäureester (IV, X = H) vom Schmp. 200<sup>0</sup>, wobei die Menge des 7-Chlor-Produkts bei weitem überwiegt. Aus 3-Chlor-anilin und Oxalpropionsäureester bilden sich die 7-Chlor-Verbindung (III, X = CH<sub>3</sub>) vom Schmp. 226<sup>0</sup> und die 5-Chlor-Verbindung (IV, X = CH<sub>3</sub>) vom Schmp. 218<sup>0</sup> fast unabhängig von den zum Ringschluß angewandten Bedingungen im Verhältnis 3 : 2. Die Trennung erfolgt über die salzsauren Salze. Einzelheiten sind aus dem Versuchsteil zu ersehen. Die Weiterverarbeitung der Ester durch Verseifung, Abspaltung von Kohlendioxyd und Behandlung mit Phosphoroxychlorid wird nach üblichen Verfahren durchgeführt und ergibt 4.7-Dichlor-chinolin, 4.5-Dichlor-chinolin, 4.7-Dichlor-3-methyl-chinolin und 4.5-Dichlor-3-methyl-chinolin. Die Konstitution der beiden erstgenannten Verbindungen wurde durch Reduktion des 4-Chlor-Atoms und anschließendes



III: R' = Cl, R'' = H.  
IV: R' = H, R'' = Cl.

Dichlor-3-methyl-chinolin. Die Konstitution der beiden erstgenannten Verbindungen wurde durch Reduktion des 4-Chlor-Atoms und anschließendes

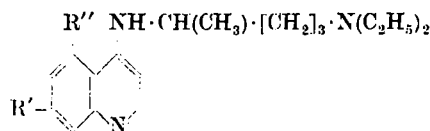
<sup>9)</sup> F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Dtsch. Reichs-Pat. 575534 (C. 1933 I, 4040).

<sup>10)</sup> Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, Höchst a. M., Dtsch. Reichs-Pat. 393411 (C. 1924 II, 1025).

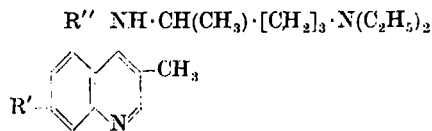
<sup>11)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 683692 vom 8. 10. 1937 (C. 1940 I, 4017); vergl. Ind. Pat. 25810 (C. 1939 II, 2446).

Nitrieren bestimmt, wobei aus dem Dichlorchinolin vom Schmp. 93° 7-Chlor-8-nitro-chinolin vom Schmp. 186°<sup>12)</sup> und aus dem Dichlorchinolin vom Schmp. 118° 5-Chlor-8-nitro-chinolin mit dem Schmp. 136°<sup>12)</sup> entstand. Bei den 3-methyl-substituierten Verbindungen wurde der Konstitutionsnachweis durch Oxydation der Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) vom Schmp. 266° mit Kaliumpermanganat erbracht. Es entstand 4-Chlor-2-amino-benzoesäure vom Schmp. 234°. Demnach mußte das Chloratom in 7-Stellung stehen und für die isomere Reihe blieb für den Ort des Chloratoms die 5-Stellung des Chinolinkerns übrig.

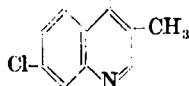
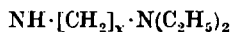
Aus den Dichlorverbindungen stellten wir durch Umsetzen mit 2-Amino-5-diäthylamino-pentan die 4-[Diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin-Verbindungen V, VI, VII, VIII her. Davon erwiesen sich V und VII bei der Prüfung gegen Vogel malaria als stark wirksam. Das 7-Chlor-4-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin (V) schmilzt bei 88°. Unter der Bezeichnung „Resochin“ wurde das Salz dieser Verbindung mit 2-4-Dioxy-benzoesäure ( $\beta$ -Resorcylsäure) klinisch geprüft. Diese Säure, die in den fraglichen Dosen pharmakologisch harmlos ist, wurde gewählt, weil das Hydrochlorid der Base V wenig Neigung zur Krystallisation zeigte. Im Tierexperiment ebenso wirksam ist 7-Chlor-3-methyl-4-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin (VII), „Sontochin“. Die Verbindungen VI und VIII waren bei der Vogel malaria ohne Wirkung.



V: R' = Cl, R'' = H.  
VI: R' = H, R'' = Cl.



VII: R' = Cl, R'' = H.  
VIII: R' = H, R'' = Cl.



IX.

Zu VII wurden mehrere Homologe (IX) hergestellt. In der Tafel sind einige Verbindungen mit den bei Vogel malaria ermittelten Zahlen angegeben.

Tafel. Chemotherapeutische Prüfung der Verbindungen IX.

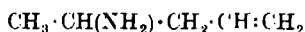
x	G	W	I
2	1/100	1/200 - 1/400	2-4
3	1/100	1/200 - 1/800	8
4	1/400	1/400 - 1/3000	8
5	1/400	1/400 - 1/3000	8
6	1/100	1/100 - 1/800	8

x = Anzahl der Methylgruppen in der Seitenkette; G = die von 20 g Kanarienvogel eben noch vertragene Menge Substanz in g; W = eben wirksame Menge in g; I = Chemotherapeut. Index (Quotient aus G und W).

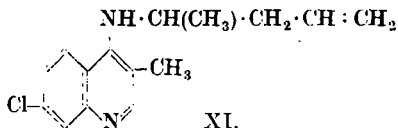
<sup>12)</sup> E. Fournau, J. Trefouël u. Trefouël u. A. Wancolle, Bull. Soc. chim. France [4] 47, 749 [1930].

Aus der Tafel geht hervor, daß die Kettenlänge der basischen Seitengruppe von einer bestimmten Länge ab von keinem besonderen Einfluß zu sein scheint.

Bei der Herstellung des 7-Chlor-3-methyl-4-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolins bilden sich mehrere Nebenprodukte, von denen eines als 4-Aminopenten-(1) (X) und eines als 7-Chlor-3-methyl-4-isopentenylamino-chinolin (XI) angesprochen wird. Dieses war im Tierversuch ohne Wirkung.



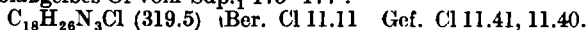
X.



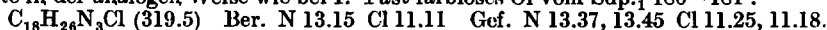
XI.

### Beschreibung der Versuche.

5-Chlor-8-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin (I): 31 g 5-Chlor-8-amino-chinolin, 26 g 2-Brom-5-diäthylamino-pentan-hydrobromid und 30 ccm Wasser wurden 12 Stdn. im kochenden Wasserbad erhitzt, das Reaktionsgemisch mit verd. Essigsäure erwärmt, die schwach basischen Anteile durch Extraktion mit Äther entfernt und aus der essigsäuren Lösung durch Zugabe von Natronlauge die starken Basen abgeschieden. Nach Aufnehmen in Äther und Trocknen über Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert. Man erhielt so ein dickes, blaßgelbes Öl vom Sdp.<sub>1</sub> 175–177°.

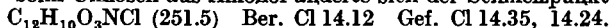


6-Chlor-8-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin (II): Die Herstellung erfolgte in der analogen Weise wie bei I. Fast farbloses Öl vom Sdp.<sub>1</sub> 180–181°.

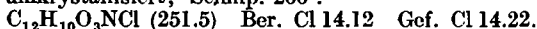


7-Chlor-4-oxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester. (III, X = H): 38 g 3-Chlor-anilin wurden in 150 ccm Eisessig gelöst und 69 g Kaliumsalz des Oxalacetates<sup>13)</sup> hinzugefügt. Die Lösung blieb 15 Stdn. bei Raumtemperatur stehen; dann wurde mit Wasser verdünnt, mit Natronlauge unter Eiskühlung neutralisiert und das rohe Anil in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde zweimal mit je 300 ccm  $\frac{1}{2}$  n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und ebenso mit  $\frac{1}{2}$  n NaOH gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Der flüssige Ätherrückstand wurde in 1 l auf 250° erhitztes Paraffinöl getropft, so daß der entstehende Alkohol verdampfen konnte. Zum Schluß wurde noch wenige Minuten auf 250° gehalten und dann abgekühlt. Das abgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, mit Ligroin gewaschen und getrocknet.

210 g Rohprodukt wurden aus 2 l 75-proz. Essigsäure umkristallisiert. Als erste Kristallisation wurden 113 g 7-Chlor-4-oxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester vom Schmp. 251° erhalten; beim Umlösen aus Alkohol änderte sich der Schmelzpunkt nicht mehr.



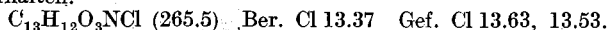
5-Chlor-4-oxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (IV, X = H): Das essigsäure Filtrat vom 7-Chlor-4-oxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester lieferte mit viel Wasser verdünnt 78.5 g einer Fällung vom Schmp. gegen 180°. Diese wurden mit 640 ccm absol. Alkohol auf 50–60° erhitzt und 35 ccm konz. Schwefelsäure zugesetzt. Zunächst erfolgte Lösung, dann begann die Abscheidung von Kristallen des Sulfats der Verbindung IV. Das Salz wurde mit Wasser und Natriumacetat-Lösung zerlegt und der freie Ester aus Alkohol umkristallisiert; Schmp. 200°.



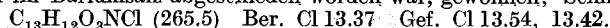
7-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (III, X = CH<sub>3</sub>): 128 g 3-Chlor-anilin und 202 g Oxalpropionsäureäthylester wurden unter Zusatz von 1 Tropfen konz. Salzsäure in 700 ccm Chloroform bis zur Beendigung der Wasserabspaltung drei Stdn. gekocht. Nach Abtrennung des gebildeten Wassers wurde das Chloroform vollständig verdampft und der Rückstand (311 g) unter Rühren in 3 l auf 250° erhitztes Paraffinöl getropft. Nach kurzem Erhitzen auf 250° wurde abgekühlt,

<sup>13)</sup> H. Gault, Compt. rend. Acad. Sciences 158, 712 [1914].

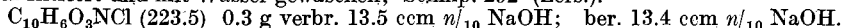
mit Ligroin verdünnt, abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und getrocknet. 217.5 g des Isomerenmischens wurden in 500 ccm Alkohol zum Kochen erhitzt und innerhalb 45 Min. 53 g trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Es erfolgte vorübergehend Lösung; bald schied sich das Hydrochlorid der 7-Chlor-Verbindung aus. Nach einigen Stunden wurde gekühlt, abgesaugt und mit Alkohol und Äther nachgewaschen. Ausb. 145 g Hydrochlorid vom Schmp. 191° entspr. 58% bez. auf eingesetztes Gemisch. Aus dem Hydrochlorid wurde durch Verrühren mit Wasser und Natriumacetat der freie Ester vom Schmp. 226° erhalten.



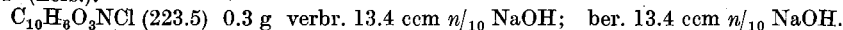
5-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (IV, X = CH<sub>3</sub>): Das salzsäure, alkohol. Filtrat der 7-Chlor-Verbindung wurde in Wasser eingerührt und zur Abstumpfung der Mineralsäure mit Natriumacetat versetzt. Die entstandene Fällung wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und als Alkohol umgelöst. Die Verbindung vom Schmp. 216–218° stellte praktisch reinen 5-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester dar. Völlig rein wurde das Produkt durch Verestern der freien Säure, die über ihr Bariumsalz abgeschieden worden war, gewonnen; Schmp. 218°.



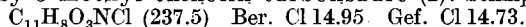
7-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin-carbonsäure-(2): 50.3 g III (X = H) wurden mit einer Mischung von 130 ccm Wasser und 80 ccm 10 n NaOH 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit Wasser verdünnt und heiß mit verd. Salzsäure angesäuert. Es wurde heiß filtriert und mit Wasser gewaschen; Schmp. 292° (Zers.).



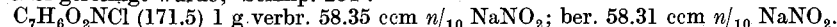
Analog wurden hergestellt: 5-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) vom Schmp. 291° (Zers.).



7-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin-carbonsäure-(2): Schmp. 266° (Zers.).

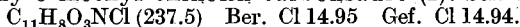


Abbau von 7-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) zu 4-Chlor-2-amino-benzoesäure: Die aus 13.3 g III (X = CH<sub>3</sub>) durch Kochen mit 75 ccm 2 n NaOH, Ansäuern mit verd. Salzsäure in der Hitze, Absaugen und Waschen mit Wasser erhaltene freie Säure wurde in 10 ccm n/2 NaOH gelöst und bei 47–48° mit 16 g Kaliumpermanganat in 300 ccm Wasser nach und nach versetzt. Nach Beendigung der Oxidation wurde vom Mangandioxyd abgesaugt und heiß mit verd. Salzsäure angesäuert. Aus der filtrierten Lösung schieden sich beim Erkalten Krystalle aus, weitere Mengen aus den Mutterlaugen. Beide Krystallisationen wurden vereinigt mit 15 ccm 5 n HCl 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde mit etwas Tierkohle entfärbt und mit Natriumacetat-Lösung bis zum Verschwinden der kongosauren Reaktion versetzt. Es krystallisierte die 4-Chlor-anthranilsäure aus, die durch Umlösen aus verd. Methylalkohol gereinigt wurde; Schmp. 234°.

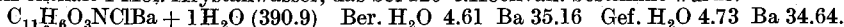


Schmp. und Misch-Schmp. bestätigten das Vorliegen von 4-Chlor-2-amino-benzoesäure; die isomere 6-Chlor-2-amino-benzoesäure schmilzt bei 146–147°.

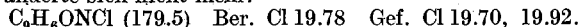
5-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin-carbonsäure-(2): Schmp. 249° (Zers.).



Charakteristisch für diese Säure ist ihr schwer lösliches Bariumsalz, das aus dem Rohgemisch von III (X = CH<sub>3</sub>) und IV (X = CH<sub>3</sub>) über die freien Säuren mit überschüss. Bariumhydroxyd-Lösung auf dem Wasserbad in farblosen Prismen erhalten wird. Das Salz enthält 1 Mol. Krystallwasser, das bei 120° i. Hochvak. bestimmt wurde.



7-Chlor-4-oxy-chinolin: 123 g 7-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) wurden mit 500 ccm  $\alpha$ -Chlor-naphthalin bis zum Aufhören der Kohlendioxyd-Entwicklung gekocht. Das beim Erkalten auskrystallisierte 7-Chlor-4-oxy-chinolin wurde abgesaugt, mit Benzol gut ausgewaschen und getrocknet; Schmp. 274°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 250° i. Hochvak. sublimiert und aus Aceton umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt änderte sich nicht mehr.



In derselben Weise wurden hergestellt: 5-Chlor-4-oxy-chinolin vom Schmp. 259°, 7-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin vom Schmp. 320° und 5-Chlor-4-oxy-3-methyl-chinolin vom Schmp. 266°. Die durchgeführten Cl-Bestimmungen stimmten zu den theoret. Werten.

4.7-Dichlor-chinolin: 100 g 7-Chlor-4-oxy-chinolin wurden mit 300 ccm Phosphoroxchlorid  $1\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige Phosphoroxchlorid wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und nach und nach in Wasser eingegossen. Dann wurde unter Kühlung mit Ammoniak alkalisch gemacht und das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Kaliumcarbonat wurde destilliert. Das sofort erstarrende Destillat (Sdp.<sub>5</sub> 125°) wurde aus Ligroin umkrystallisiert; Schmp. 93°.

$C_9H_5NCl_2$  (198) Ber. Cl 35.86 Gef. Cl 35.91, 35.83.

Analog wurden erhalten: 4.5-Dichlor-chinolin vom Sdp.<sub>5.5</sub> 134° und Schmp. 118°, 4.7-Dichlor-3-methyl-chinolin vom Sdp.<sub>5-5.5</sub> 150° und Schmp. 87° und 4.5-Dichlor-3-methyl-chinolin vom Sdp.<sub>3</sub> 146° und Schmp. 74°. Die Cl-Analysen lieferten stimmende Werte.

Überführung von 4.7-Dichlor-chinolin in 7-Chlor-8-nitro-chinolin: 3 g 4.7-Dichlor-chinolin vom Schmp. 93° wurden in 30 ccm konz. Salzsäure mit 3 g Zinn 3 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Von einer geringen Menge unverbrauchten Metalls wurde abgesehen. Nach dem Erkalten wurde das auskrystallisierte Salz abgesaugt und mit etwas konz. Salzsäure ausgewaschen. Es wurde mit überschüss. Natronlauge zerlegt und das abgeschiedene rohe 7-Chlor-chinolin mit Wasserdampf destilliert. Zur Identifizierung wurden 0.8 g der erstarrten Base in 3 ccm reiner Schwefelsäure gelöst und unter Eiskühlung mit 0.5 ccm konz. Salpetersäure versetzt. Nach 15 Min. wurde in Eiswasser gegossen, das ausgefällte 7-Chlor-8-nitro-chinolin abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert; Schmp. 186°.

$C_9H_5O_2N_2Cl$  (208.5) Ber. N 13.43 Gef. N 13.10.

Überführung von 4.5-Dichlor-chinolin in 5-Chlor-8-nitro-chinolin: In analoger Weise wurde auch das 4.5-Dichlor-chinolin vom Schmp. 118° in das 5-Chlor-8-nitro-chinolin übergeführt. Infolge der größeren Basizität schied sich dieses erst auf Zusatz von Natriumacetat aus der verd. mineral-sauren Lösung ab. Krystalle aus Methylenchlorid und aus Methylenchlorid + Petroläther vom Schmp. 136°.

$C_9H_5O_2N_2Cl$  (208.5) Ber. N 13.43 Gef. N 13.72.

7-Chlor-4-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin („Resochin-Base“)(V): 105 g 4.7-Dichlor-chinolin und 200 g 2-Amino-5-diäthylamino-pentan wurden unter Rühren 7 Stdn. in einem auf 180° gehaltenen Ölbad erhitzt, bis eine Probe in verd. Salpetersäure gelöst mit Natriumacetat-Lösung keine Fällung mehr ergab. Die Schmelze wurde, in verd. Essigsäure gelöst, ausgeäthert; aus der essigsäuren Lösung wurden die Basen durch Zugabe von überschüss. Natronlauge abgeschieden. Es wurde ausgeäthert, über Kaliumcarbonat getrocknet und der Ätherrückstand destilliert. Nach einem Vorlauf von 2-Amino-5-diäthylamino-pentan ging das Reaktionsprodukt bei 212 bis 214°/0.2 Torr. über und erstarrte nach einiger Zeit krystallin. Aus Ligroin + wenig Benzol farblose Krystalle, die bei 88° schmelzen.

$C_{18}H_{26}N_3Cl$  (319.5) Ber. C 67.60 H 8.14 N 13.15 Cl 11.11

Gef. „ 67.41, 67.31 „ 8.24, 8.31 „ 13.56 „ 11.25, 11.23.

Das Pikrat der Base schmolz bei 207°.

Das  $\beta$ -Resorcylat der Base wurde erhalten aus etwas über 2 Mol 2.4-Dioxybenzoesäure und 1 Mol Base in Aceton. Es ist krystallin und in viel heißem Wasser löslich; Schmp. 228—229°.

$C_{18}H_{26}N_3Cl + 2C_7H_6O_4$  (627.5) Ber. Cl 5.66  $C_7H_6O_4$  49.08

Gef. „ 5.53, 5.48 „ 49.07.

5-Chlor-4-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin (VI) wurde in derselben Weise erhalten wie das 7-Chlor-Derivat; Öl vom Sdp.<sub>1</sub> 221°.

Das Pikrat schmilzt bei 176°.

7-Chlor-3-methyl-4-[diäthylaminoäthyl-amino]-chinolin (IX, x = 2): 21.2 g 4.7-Dichlor-3-methyl-chinolin wurden mit 21 g Phenol, 30 g Diäthylamino-äthylamin und etwas Natriumjodid 15 Stdn. auf 170—180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther extrahiert und die äther. Lösung mit Natronlauge gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde fraktioniert; Sdp.<sub>2.5</sub> 209—212°. Das Hydrochlorid schmolz bei 238°, das Pikrat krystallisierte aus verd. Essigsäure mit einem Schmp. von 237°.

$C_{28}H_{28}O_{14}N_6Cl$  (749.5) Ber. N 16.81 Gef. N 16.35.

Analog wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

7-Chlor-3-methyl-4-[ $\gamma$ -diäthylamino-propyl-amino]-chinolin (IX, x = 3); Pikrat, Schmp. 208°.

7-Chlor-3-methyl-4-[ $\delta$ -diäthylamino-butyl-amino]-chinolin (IX,  $x = 4$ ); Pikrat, Schmp. 235°.

7-Chlor-3-methyl-4-[ $\epsilon$ -diäthylamino-pentyl-amino]-chinolin (IX,  $x = 5$ ); Pikrat, Schmp. 175°.

7-Chlor-3-methyl-4-[ $\zeta$ -diäthylamino-hexyl-amino]-chinolin (IX,  $x = 6$ ); Pikrat, Schmp. 187—190°.

7-Chlor-3-methyl-4-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin (Sontochin) (VII): 2410 g 4.7-Dichlor-3-methyl-chinolin wurden mit 1200 g Phenol, 3600 g 2-Amino-5-diäthylamino-pentan und 1 g Natriumjodid 20 Stdn. in einem Ölbad von 170 bis 180° erhitzt. Während anfangs Innen- und Außentemperatur fast gleich waren, sank gegen Ende der Umsetzung die Innentemperatur und das Reaktionsgemisch kochte stark. Nach dem Erkalten wurden 5 l Methylenchlorid zugegeben und das Ganze dreimal mit je 8 l Wasser ausgeführt. Dadurch wurde die Hauptmenge der leicht wasserlöslichen aliphatischen Amine entfernt (Wäbr. Extrakt A). Nun wurde die Methylenchloridlösung zur Entfernung des Phenols und geringer Mengen noch vorhandener wasserlöslicher Amine dreimal mit je 3 l 10-proz. Natronlauge ausgeführt. Zur Trennung von schwach basischen Verbindungen und Neutralteilen wurde die Methylenchloridlösung mit im ganzen 6 l verd. Salzsäure unter Kühlung ausgezogen. Es hinterblieb eine Methylenchloridlösung B. Der salzsaure Auszug, der das Hauptprodukt enthielt, wurde mit Natriumacetat-Lösung bis zum Verschwinden der kongosauren Reaktion versetzt und dreimal mit je 2 l Methylenchlorid extrahiert. Diese Lösung wurde mit B vereinigt. Aus der essigsäuren Lösung wurde nun das Reaktionsprodukt durch Natronlauge abgeschieden, in Benzol aufgenommen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Benzols wurde fraktioniert. Die Fraktion vom Sdp.<sub>1.5-2</sub> 208—220° wurde nochmals destilliert und ging bei 204—210°/0.5—1 Torr über. Die Base bildete ein blaßgelbes Öl.

$C_{18}H_{28}N_3Cl$  (333.5) Ber. C 68.36 H 8.40 N 12.60 Cl 10.64  
Gef. „ 68.10, 68.23 „ 8.50, 8.44 „ 12.12 „ 10.60, 10.61.

Das Pikrat schmilzt bei 218°, das Pikrolonat bei 243°; das Hydrochlorid wurde nur als Sirup erhalten<sup>14</sup>).

Aufarbeitung der Nebenprodukte: Der wäbr. Auszug A wurde mit verd. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und auf dem Wasserbad weit eingeeignet; dann wurde Natronlauge im Überschuß zugesetzt. Nach Abtrennung der Basen wurde die alkal. Lösung noch zweimal mit wenig Äther extrahiert. Das direkt abgetrennte Öl und die Ätherauszüge wurden mehrere Tage über Kaliumhydroxyd getrocknet, dann wurde der Äther verdampft. Beim Fraktionieren des Rückstands wurden 2 Basen isoliert. Der bei 87—92° siedende Anteil wurde titriert.

$C_9H_{11}N$  (85.1) 0.2 g verbr. 23.3 ccm  $n_{10}$  HCl (Methylrot); ber. 23.5 ccm  $n_{10}$  HCl.

Wahrscheinlich liegt Pentenylamin (X) vor.

Die Base gibt in verd. Salzsäure mit Platinchlorwasserstoffsäure einen Niederschlag blättchenförmiger Krystalle.

Der höher siedende Anteil bestand der Hauptsache nach aus wiedergewonnenem 2-Amino-5-diäthylamino-pentan vom Sdp.<sub>2</sub> 52°; das Produkt war nicht ganz rein.

$C_9H_{22}N_2$  (158.2) 0.2 g verbr. 23.4 ccm  $n_{10}$  HCl (Methylrot); ber. 25.3 ccm  $n_{10}$  HCl.

Aus der Methylenchloridlösung B, enthaltend die in verd. Salzsäure und Essigsäure schwer löslichen Verbindungen, wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit  $n$  HCl verrührt. Nach einigem Stehenlassen schied sich reichlich farblose Krystalle ab. Diese wurden abgesaugt und schmolzen nach wiederholtem Umlösen aus Methanol-Essigester bei 288°.

$C_{18}H_{24}N_2Cl_2$  (339.1) Ber. C 63.72 H 7.08 N 8.26 Cl 20.95

Gef. „ 63.87, 63.99 „ 7.31, 7.20 „ 8.27 „ 20.62, 10.14 (ionogen).

Die Verbindung stellt das Hydrochlorid einer Base dar; ihre Konstitution wurde nicht ermittelt.

Die vom Niederschlag filtrierte salzsaure Lösung wurde mit Natriumacetat-Lösung bis zum Verschwinden der kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther abgedunstet und der Rückstand destilliert. Nach zweimaligem Fraktionieren wurde eine Hauptfraktion vom Sdp.<sub>2.5</sub> 179—182° und etwas Nachlauf erhalten. Aus beiden Anteilen wurde in alkohol-

<sup>14</sup>) In selbständiger Weiterführung der Untersuchungen gelang es St. Breitner, neben anderen Salzen auch das Hydrochlorid in kristallisiertem Zustand mit dem Schmp. 166° zu gewinnen. Bei der Herstellung größerer Materialmengen für die klinischen Untersuchungen konnte er eine Reihe von Verbesserungen und Vereinfachungen erzielen.



salzsaure Lösung durch Zugabe von konz. Zinkchlorid-Lösung eine reichliche Fällung erhalten. Beide Verbindungen wurden zweimal aus Alkohol und wenig Salzsäure umgelöst und lieferten derbe Krystalle vom Schmp. 185°. Das gesamte Chlorzinkdoppelsalz wurde in kochendem Wasser unter Zusatz von etwas verd. Salzsäure gelöst und in überschüss. Lauge eingegossen. Nach Abkühlen wurde ausgeäthert, getrocknet und destilliert. Die Verbindung ging bei 168°/0.8 Torr farblos über. Es dürfte sich um 7-Chlor-3-methyl-4-isopentenylamino-chinolin (XI) handeln.

$C_{15}H_{17}N_2Cl$  (260.5) Ber. C 69.09 H 6.53 Cl 13.62  
Gef. „ 69.05, 68.78 „ 6.50, 6.64 „ 13.50.

5-Chlor-3-methyl-4-[diäthylaminoisopentyl-amino]-chinolin (VIII) wurde in derselben Weise aus 4,5-Dichlor-3-methyl-chinolin hergestellt wie die analoge 7-Chlor-Verbindung; Sdp.<sub>0.4</sub> 190–193°.

$C_{19}H_{28}N_3Cl$  (333.5) Ber. C 68.36 H 8.40 N 12.60 Cl 10.65  
Gef. „ 68.54, 68.43 „ 8.64, 8.53 „ 12.85 Cl 9.88.

Pikrat Schmp. 188°.

### 85. Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Ferdinand Bohlmann: Darstellung von *o*-Diketonen aus Carbonsäure-Derivaten.

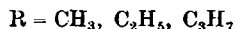
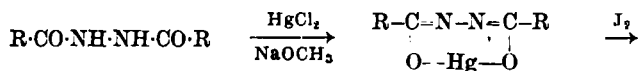
[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig.]  
(Eingegangen am 14. Mai 1948.)

Zur Darstellung von *o*-Diketonen wurden zwei neue Wege aufgefunden: Die thermische Zersetzung von Azodiacyl-Verbindungen und die Umsetzung von Säurechloriden mit Magnesium und Magnesiumjodid-ätherat. Die allgemeine Verwendbarkeit dieser Reaktionen ist jedoch infolge der schlechten Ausbeuten zunächst begrenzt.

Zur Darstellung von *o*-Diketonen aus Carbonsäure-Derivaten gibt es kein befriedigendes Verfahren<sup>1)</sup>. R. Stollé<sup>2)</sup> erwähnt, daß er bei der thermischen Zersetzung von Azodibenzoyl neben anderen Produkten eine Spur Benzil beobachten konnte.

Wir haben diese Reaktion unter veränderten Versuchsbedingungen auf aliphatische Säuren übertragen.

Diacylhydrazine wurden nach den Angaben von R. Stollé<sup>2)</sup> über die Quecksilbersalze in die entsprechenden Azoverbindungen übergeführt:



Die als rote Öle anfallenden Azoverbindungen konnten teilweise unzersetzt im Vakuum destilliert werden. Bei der Destillation über Kupferoxyd zersetzen sie sich unter stürmischer Stickstoff-Entwicklung; im Destillat konnten die erwarteten *o*-Diketone eindeutig identifiziert werden. Als gut krystallisierende, äußerst schwer lösliche Derivate wurden die noch unbekanntes Bis-

<sup>1)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 50, 2762 [1928]; B. 12, 315 [1879]; 16, 995 [1882]; 41, 2217 [1908]; A. 266, 24 [1891].

<sup>2)</sup> B. 45, 274 [1912]; Journ. prakt. Chem. [2] 123, 82 [1929].