

201. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger Thiosemicarbazone von 8-Hydroxychinolin-Derivaten

von J. Büchi, A. Aebi, A. Deflorin¹⁾ und H. Hurni.

(7. VII. 56.)

Sehr viele Derivate des Thiosemicarbazids sind als Beitrag zur Chemotherapie der Tuberkulose synthetisiert worden, aber nur wenige Präparate konnten bisher klinisch verwendet werden. Die antibakterielle²⁾ und tuberkulostatische³⁾ Wirksamkeit des 8-Hydroxychinolins (Oxin) und ähnlicher Verbindungen⁴⁾ wird mit der Eigenschaft in Zusammenhang gebracht, Komplexe mit Schwermetallionen zu bilden. Man weiss ferner, dass die heute allgemein als Tuberculostatica verwendeten Thiosemicarbazone⁵⁾, die p-Aminosalicylsäure⁶⁾ 7) und das Isonicotinsäurehydrazin⁸⁾ 9) 10) Kupfer und andere Schwermetallionen komplex zu binden vermögen. Es wird somit vermutet, dass eine Beziehung zwischen Komplexbildungsvermögen und tuberkulostatischer Wirksamkeit existieren könnte. Diese Annahme veranlasste uns, einige neue Thiosemicarbazone von stellungsisomeren 8-Hydroxychinolin-aldehyden herzustellen, welche die charakteristischen Eigenschaften und funktionellen Gruppen sowohl der rein komplexbildenden als auch der thiosemicarbazonartigen Tuberculostatica vereinigen sollten.

Ausgehend von 2-Methyl-8-acetoxychinolin (I, R = CH₃CO) erhielten wir nach Oxydation mit SeO₂ in Eisessig den 8-Acetoxychinolin-2-aldehyd (II, R = CH₃CO) in mässiger Ausbeute. Die anschliessende Verseifung zum 8-Hydroxychinolin-2-aldehyd (II, R = H) und Umsetzung mit Thiosemicarbazid gab das gesuchte 8-Hydroxychinolin-2-aldehyd-thiosemicarbazon (III). Ein zweiter Weg führte in besserer Ausbeute über 2-Methyl-8-benzyloxychinolin (I, R = C₆H₅·CH₂—) unter gleichen Reaktionsbedingungen zum 8-Benzyloxychinolin-2-aldehyd (II, R = C₆H₅·CH₂—), welchen wir ebenfalls zum Thiosemicarbazon-Derivat umsetzten. Die hydrierende Spaltung von II (R = C₆H₅CH₂—) war nicht von Erfolg, da die Aldehydgruppe gleichzeitig reduziert wurde. Behandelten wir aber II (R = C₆H₅CH₂—)

1) Siehe A. Deflorin, Dissertation Nr. 2411, ETH. Zürich 1955.

2) A. Albert et al., Brit. J. exp. Path. **35**, 75 (1954).

3) L. A. Binswanger et al., Helv. **31**, 1975 (1948).

4) E. Sorkin & W. Roth, Helv. **34**, 427 (1951).

5) S. D. Rubbo et al., Brit. J. exp. Path. **31**, 425 (1950).

6) E. Carl & P. Marquardt, Z. Naturf. **4b**, 280 (1949).

7) W. Roth et al., Helv. **34**, 430 (1951).

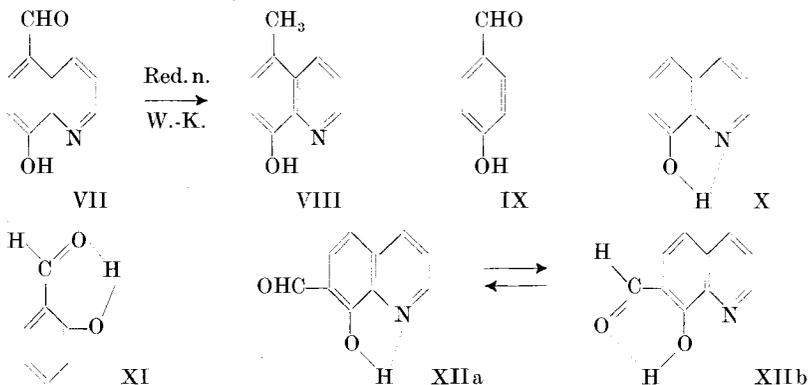
8) E. Sorkin et al., Helv. **35**, 1736 (1952).

9) S. Fallab, Helv. **36**, 3 (1953).

10) S. Fallab & H. Erlenmeyer, Experientia **8**, 298 (1952).

Tabelle 1.
Daten der Infrarotspektren.

Verbindung	— OH	— CO —
p-Hydroxybenzaldehyd (IX)	3580 cm^{-1} (CH_2Cl_2)	1689 cm^{-1} (CH_2Cl_2)
8-Hydroxychinolin (X)	3350 cm^{-1} (CH_2Cl_2 u. CS_2)	—
Salicylaldehyd (XI)	3000 cm^{-1} (CH_2Cl_2) 3150 cm^{-1} (CS_2)	1665 cm^{-1} (CH_2Cl_2)
8-Hydroxychinolin-5-aldehyd (VII)	3410 cm^{-1} (CH_2Cl_2 u. CS_2)	1687 cm^{-1} (CH_2Cl_2)



Nach dem chemischen Beweis der Stellung der Aldehydgruppe bei der Anwendung der Reaktion von *Reimer-Tiemann* auf 8-Hydroxychinolin haben wir auch die erwähnten Infrarotspektren miteinander verglichen. Die Grösse der Verschiebung der OH-Bande gegen niedere Frequenzen bedeutet das Mass für die Stärke einer Wasserstoffbrücke (Chelatbildung)¹³. Der Salicylaldehyd, der eine stabile intramolekulare Wasserstoffbrücke besitzt, zeigt eine Verschiebung der OH-Frequenz um ca. 500 cm^{-1} gegenüber dem p-Hydroxybenzaldehyd (IX), dessen OH-Gruppe nur eine intermolekulare Wasserstoffbrücke bilden kann. Die Frequenz der OH-Gruppe von 8-Hydroxychinolin (X) verschiebt sich um ca. 200 cm^{-1} , was auf eine deutliche, aber im Vergleich zu XI weniger starke Wasserstoffbrücke hinweist. Die Einführung der Aldehydgruppe in 5-Stellung von 8-Hydroxychinolin (vgl. VII) hat auf die Frequenz der OH-Gruppe erwartungsgemäss einen geringen Einfluss. Auch die Ketonbanden von p-Hydroxybenzaldehyd (IX) und 8-Hydroxychinolin-5-aldehyd (VII) zeigen wie erwartet praktisch gleiche Frequenzen. Eine Verbindung wie (XIIa resp. b) könnte eine Verschiebung der OH- und CO-Banden nach niedrigeren Frequenzen geben und sollte dann eher dem Typus des Salicylaldehyds (XI) entsprechen¹³.

¹³ Vgl. *L. J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules* (J. Wiley and Sons, New York [1954]), S. 90 und 135; *W. Klyne, Progress in Stereochemistry*, Vol. I (London 1954), S. 223; *H. Hoyer, Chem. Ber.* **89**, 146 (1956).

Nach Abschluss unserer Arbeiten berichteten *Clemo & Howe*¹⁴⁾ über die Herstellung von 8-Hydroxychinolin-5-aldehyd nach der Methode von *Reimer-Tiemann*. Sie bestätigen unsere Befunde. Die 5-Stellung der Aldehydgruppe begründen sie mit der Tatsache, dass das UV.-Spektrum des synthetisierten Aldehyds analog dem des 4-Hydroxybenzaldehyds ist und nicht dem des Salicylaldehyds entspricht.

Ferner haben auch *Matsumura & Ito*¹⁵⁾ den 8-Hydroxychinolin-5-aldehyd auf einem anderen Wege dargestellt und beschreiben ebenfalls sein Thiosemicarbazon. Die für diese beiden Verbindungen angegebenen physikalischen Daten stimmen mit den unsrigen gut überein.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind korrigiert und auf dem *Kofler*-Block bestimmt. Die Mikroanalysen wurden in den Mikrolaboratorien der organisch-technischen Abteilung der ETH. unter der Leitung von Herrn Ing. chem. *J. Schneller* und bei der Firma *Dr. A. Wander A.G.*, Bern, unter der Leitung von Herrn Dr. *Lehner* durchgeführt.

2-Methyl-8-hydroxy-chinolin (I, R = H), 4-Methyl-8-hydroxy-chinolin (IV, R = H) und 4-Methyl-8-methoxy-chinolin (IV, R = CH₃) wurden mit Hilfe einer *Döbner-von Miller*-Kondensation nach der Methode von *Phillips & Merritt*¹⁶⁾ 17) dargestellt.

2-Methyl-8-acetoxychinolin (I, R = CH₃CO): 10 g 2-Methyl-8-hydroxy-chinolin wurden mit 50 cm³ Acetanhydrid und 8 cm³ Pyridin 6 Std. zum Sieden erhitzt und über Nacht stehengelassen. Das überschüssige Acetanhydrid wurde im Wasserstrahlvakuum auf dem Wasserbade entfernt und der Rückstand in einem *Claisen*-Kolben von 30 cm³ bei 13 mm Hg destilliert (Sdp. 169–171°). Das erhaltene gelbe Öl, 10,8 g (Ausbeute 85,5%), erstarrte rasch zu einer kristallinen Masse, die aus Petroläther 9,7 g reines 2-Methyl-8-acetoxy-chinolin (Ausbeute 77%) in farblosen Nadeln gab. Smp. 63–64°. Die Verbindung lässt sich sehr leicht verseifen, so z. B. durch Erhitzen während einiger Min. in verdünntem Alkohol.

8-Acetoxy-chinolin-2-aldehyd (II, R = CH₃CO): 5,3 g Selendioxyd und 100 cm³ Dioxan wurden auf 55° erhitzt und unter ständigem Rühren allmählich mit 9,7 g 2-Methyl-8-acetoxy-chinolin versetzt. Nach Erwärmung auf 75–80° wurde die Suspension bei dieser Temperatur 4 Std. stehengelassen. Dann filtrierten wir die Lösung heiss vom abgeschiedenen Selen und wuschen den Rückstand mit einigen cm³ Dioxan. Die dunkelbraune, klare Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, mit Tierkohle aufgeköcht und filtriert. Nach Trocknen der Lösung über Natriumsulfat und Abdampfen des Benzols im Vakuum erhielten wir 8 g einer hellbraunen, kristallinen Masse, die aus Aceton-Hexan 5 g (40%) 8-Acetoxy-chinolin-2-aldehyd vom Smp. 97–97,5° lieferte.

C₁₂H₉O₃N (246,282) Ber. C 66,97 H 4,22% Gef. C 67,27 H 4,32%

8-Hydroxy-chinolin-2-aldehyd-thiosemicarbazon (III): Durch Erhitzen in alkoholisch-wässriger Lösung äquimolarer Mengen von 8-Hydroxy-chinolin-2-aldehyd (II, R=H) mit Thiosemicarbazid während einiger Stunden bildete sich das Thiosemicarbazon. Schlecht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Gelbe Nadeln aus Dioxan-Wasser. Smp. 242–243° (Zers.)

C₁₁H₁₀ON₂S·½H₂O Ber. C 51,74 H 4,34 N 21,94%
Gef. „ 51,77 „ 4,54 „ 21,80%

¹⁴⁾ *G. R. Clemo & R. Howe*, J. chem. Soc. **1955**, 3552.

¹⁵⁾ *K. Matsumura & M. Ito*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6671 (1955).

¹⁶⁾ *J. P. Phillips & L. L. Merritt jr.*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 410 (1948).

¹⁷⁾ *A. Wohl & A. Prill*, Liebigs Ann. Chem. **440**, 139 (1924).

2-Methyl-8-benzyloxy-chinolin (I, $R = C_6H_5CH_2$): 5,7 g Kaliumhydroxyd wurden in 200 cm³ Alkohol in der Wärme gelöst und mit 16 g 2-Methyl-8-hydroxy-chinolin versetzt. Der klaren, siedenden Lösung fügten wir tropfenweise 20 g Benzylbromid hinzu und hielten das Gemisch 3 Std. im Sieden. Nach dem Erkalten wurde das abgeschiedene Kaliumbromid abfiltriert und mit etwas Alkohol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und mit etwas Wasser und soviel 2-n. Salzsäure versetzt, dass eine klare Lösung entstand. Diese wurde mit Äther ausgeschüttelt und mit 2-n. Natronlauge alkalisch gemacht. Der entstandene Niederschlag wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung getrocknet und auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand wurde in einem Schwertkolben im Vakuum destilliert und lieferte eine Fraktion vom Sdp. 237—240°/18 mm. Aus Äther-Petroläther umkristallisiert ergab sie 13 g (52%) 2-Methyl-8-benzyl-hydroxychinolin vom Smp. 89,5—90°.

$C_{17}H_{15}ON$ Ber. C 81,90 H 6,06% Gef. C 82,18 H 6,03%

8-Benzyloxy-chinolin-2-aldehyd (II, $R = C_6H_5CH_2$): 2,2 g Selendioxyd wurden in 25 cm³ Dioxan und 1,5 cm³ Wasser auf dem Wasserbade gelöst. Diese Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 5 g 2-Methyl-8-benzyloxy-chinolin in 20 cm³ Dioxan versetzt und das Gemisch unter ständigem Rühren 4 Std. auf Wasserbad-Temperatur gehalten. Die heisse Lösung filtrierten wir vom abgeschiedenen Selen und dampften im Vakuum ein. Der rotbraune Rückstand wurde in 100 cm³ 2-n. Salzsäure gelöst, die Lösung mit Tierkohle versetzt, leicht erwärmt und abfiltriert. Die kalte rötliche Lösung wurde mit 2-n. Natronlauge leicht alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der ätherische Auszug lieferte 3,7 g dunkelgelbe Kristalle, die aus Ligroin 3,5 g (66%) reinen 8-Benzyloxy-chinolin-2-aldehyd ergaben. Gelbe Nadeln vom Smp. 93—94°.

$C_{17}H_{13}O_2N$ Ber. C 77,55 H 4,98 N 5,32% Gef. C 77,75 H 5,04 N 5,50%

8-Benzyloxy-chinolin-2-aldehyd-thiosemicarbazon (III, $-OH = -OCH_2C_6H_5$): Die Darstellung dieses und der weiteren Thiosemicarbazone erfolgte nach den Angaben der Herstellung von III. Es sind im allgemeinen gelbfärbte, sehr schwer lösliche Substanzen. Das Thiosemicarbazon III ($-OH = -OCH_2C_6H_5$) bildete Nadeln aus Aceton-Wasser. Smp. 176—178,5°.

$C_{18}H_{16}ON_2S$ Ber. N 16,66% Gef. N 16,62%

8-Hydroxy-chinolin-2-aldehyd (II, $R = H$): 3 g 2-Methyl-8-benzyloxy-chinolin wurden in 80 cm³ konz. Salzsäure gelöst und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Gemisch, das einen kristallisierten Bodensatz aufwies, wurde unter jeweiligem Umschütteln mit Wasser bis zur klaren Lösung versetzt. Die Lösung wurde ausgeäthert, bei 0° mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht und erneut mit Äther ausgeschüttelt. Die klare, rote, wässrige Lösung neutralisierten wir mit 2-n. Essigsäure und extrahierten mit Äther. Der ätherische Auszug wurde mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Petroläther erhielten wir 1,6 g (82%) 8-Hydroxy-chinolin-2-aldehyd vom Smp. 98,5—99,5°.

$C_{10}H_7O_2N$ Ber. C 69,36 H 4,07 N 8,09% Gef. C 69,57 H 4,21 N 8,00

Das Thiosemicarbazon ist identisch mit dem oben beschriebenen III.

4-Methyl-8-acetoxy-chinolin (IV, $R = CH_3CO$): 9,5 g 4-Methyl-8-hydroxy-chinolin wurden mit 50 cm³ Acetanhydrid und 8 cm³ Pyridin 4 Std. zum Sieden erhitzt und bei Zimmertemperatur über Nacht stehengelassen. Der entstandene kristalline Brei wurde abgenutscht. Aus Ligroin 11,3 g (94,5%) 4-Methyl-8-acetoxy-chinolin vom Smp. 94,5—95°.

$C_{12}H_{11}O_2N$ Ber. C 71,62 H 5,51% Gef. C 71,56 H 5,60%

4-Methyl-8-benzyloxy-chinolin (IV, $R = C_6H_5CH_2$): 11,2 g Kaliumhydroxyd wurden in 400 cm³ Alkohol in der Wärme gelöst, mit 31 g 4-Methyl-8-hydroxy-chinolin versetzt und das Gemisch auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Im Verlaufe einer Stunde wurden 35 g Benzylbromid zugetropft, dann wurde das Gemisch 6 Std. zum Sieden erhitzt. Die hellbraune Lösung filtrierten wir vom abgeschiedenen Kaliumbromid ab und engten im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen.

mehrmals mit Natronlauge, dann mit Wasser und mit 2-n. Salzsäure ausgeschüttelt, wobei sich braune Schmierien bildeten. Die salzsaure Lösung wurde mit 2-n. Natronlauge schwach alkalisch gemacht und erschöpfend ausgeäthert. Die dunkelbraune ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbade eingedampft. Der ölige Rückstand, der beim Erkalten zum grössten Teil kristallisierte, wurde in einem Schwertkolben im Vakuum destilliert. Das 4-Methyl-8-benzyloxy-chinolin ging bei ca. 240°/12 mm als gelbliches Öl über (28,15 g), das langsam erstarrte und aus Äther-Hexan umkristallisiert wurde: 20 g (42,5%), Smp. 86–87,5°.

$C_{17}H_{15}ON$ Ber. C 81,90 H 6,06% Gef. C 82,04 H 5,96%

8-Benzyloxy-chinolin-4-aldehyd (V, $R = C_6H_5CH_2-$): 8 g Selenioxyd wurden mit 100 cm³ Dioxan und 6 cm³ Wasser auf dem Wasserbade erwärmt. Dazu liess man die Lösung von 18 g 4-Methyl-8-benzyloxy-chinolin in 80 cm³ Dioxan im Verlaufe einer Std. unter stetigem Rühren zutropfen. Nach Zugabe von 20 cm³ Dioxan wurde das Gemisch weitere 3½ Std. unter Rühren auf Wasserbad erhitzt. Die heisse, hellbraune Lösung wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Der rötliche, kristalline Rückstand wurde in ca. 400 cm³ 2-n. Salzsäure unter leichtem Erwärmen auf dem Wasserbade und unter zeitweiligem Umschütteln gelöst. Die Lösung wurde mit Tierkohle versetzt und nach einiger Min. filtriert. Nach dem Erkalten wurde die rötliche, klare Lösung mit verdünnter Natronlauge neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 1,5 l Ligroin gelöst, mit Tierkohle entfärbt und durch Einengen zur Kristallisation gebracht: 16 g 8-Benzyloxy-chinolin-4-aldehyd (95%). Gelbe Nadeln vom Smp. 147,5–148°. Eine Probe für die Analyse wurde noch zweimal aus Ligroin umkristallisiert. Smp. 148,5–149°.

$C_{17}H_{13}O_2N$ Ber. C 77,55 H 4,98 N 5,32%
Gef. „ 77,34 „ 5,01 „ 5,54%

8-Benzyloxy-chinolin-4-aldehyd-thiosemicarbazon (VI, $-OH \rightarrow -OCH_2C_6H_5$): Nadeln aus sehr viel verdünntem Alkohol. Smp. 220°.

$C_{18}H_{16}N_4S$ Ber. C 64,27 H 4,80 N 16,84%
Gef. „ 64,81 „ 4,84 „ 16,66%

8-Hydroxy-chinolin-4-aldehyd V ($R = H$): Aus 8-Benzyloxy-chinolin-4-aldehyd wie bei der Darstellung von 8-Hydroxy-chinolin-2-aldehyd (II, $R = H$) angegeben wurde, 82% Ausbeute. Orangegefärbte Kristalle aus Alkohol-Wasser. Smp. 144–145°.

$C_{10}H_7O_2N$ Ber. C 69,36 H 4,07 N 8,20%
Gef. „ 69,49 „ 4,01 „ 8,08%

8-Hydroxy-chinolin-4-aldehyd-thiosemicarbazon (VI): Kristalle aus sehr viel verdünntem Alkohol. Smp. 256–256,5° (Zers.).

$C_{11}H_{10}ON_4S$ Ber. C 53,66 H 4,09 N 22,76%
Gef. „ 53,66 „ 4,22 „ 22,56%

8-Methoxy-chinolin-4-aldehyd (V, $R = CH_3$): Die Lösung von 1,5 g Selenioxyd in 25 cm³ Dioxan und 1 cm³ Wasser wurde mit 3 g 4-Methyl-8-methoxy-chinolin versetzt und 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde heiss filtriert und die Lösung mit 100 cm³ Hydrogencarbonat-Lösung versetzt. Der Niederschlag wurde gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Im Hochvakuum bei 110° Ölbadtemperatur sublimiert ergab er 2 g (62,5%) reinen 8-Methoxy-chinolin-4-aldehyd vom Smp. 109–110°.

$C_{11}H_9O_2N$ Ber. C 70,58 H 4,85% Gef. C 70,59 H 4,94%

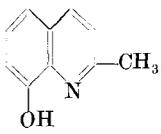
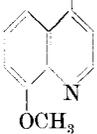
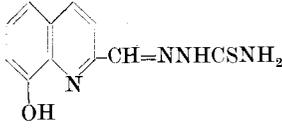
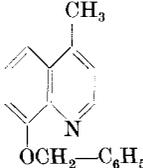
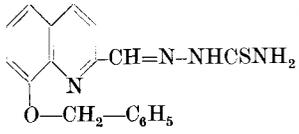
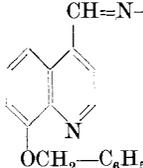
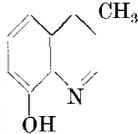
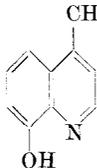
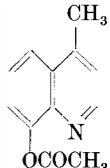
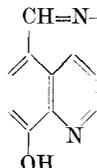
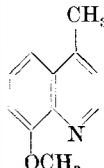
8-Methoxy-chinolin-4-aldehyd-thiosemicarbazon (VI, $-OH \rightarrow -OCH_3$): Kristalle aus verdünntem Alkohol. Smp. 246–247° (Zers.).

$C_{12}H_{12}N_4OS$ Ber. C 55,38 H 4,65 N 21,53%
Gef. „ 55,51 „ 4,82 „ 21,83%

8-Hydroxy-chinolin-5-aldehyd (VII): 50 g Ätznatron wurden in 85 cm³ Wasser gelöst und mit 180 cm³ Alkohol versetzt. Nach Zugabe von 45 g 8-Hydroxychinolin und 240 cm³ verdünntem Alkohol (2:1) erhitzten wir das Gemisch zum Sieden. Die ent-

Tabelle 2.

Tuberkulostatische Wirkung der hergestellten Verbindungen.

Nr.	Verbindung	-log (mol. Grenzkonz.)	Nr.	Verbindung	-log (mol. Grenzkonz.)
1		5,4	7	$\text{CH}=\text{N}-\text{NHCSNH}_2$ 	5,9
2		4,9	8	CH_3 	6,4
3		4,2	9	$\text{CH}=\text{N}-\text{NHCSNH}_2$ 	5,6
4		6,4	10	$\text{CH}=\text{N}-\text{NHCSNH}_2$ 	4,5
5		5,4	11	$\text{CH}=\text{N}-\text{NHCSNH}_2$ 	(3,0)*
6		3,6			

*) *Matsumura & Ito*¹⁵⁾ fanden für diese Verbindung eine Wirksamkeit von -log 4,6 (mol. Grenzkonz.).

standene klare Lösung wurde tropfenweise mit 72 g Chloroform versetzt und 4 Std. bei Siedetemperatur gehalten. Der Überschuss an Chloroform und Alkohol wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand unter Kühlung mit konz. Salzsäure bis zur Bildung einer klaren Lösung versetzt, die dann mit festem Natriumcarbonat alkalisch gemacht wurde. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und mehrmals mit 2-n. Natriumcarbonatlösung behandelt. Die vereinigten alkalischen Auszüge wurden vorsichtig mit Eisessig schwach angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wurde mit etwas Wasser gewaschen

und aus Alkohol umkristallisiert: 1,5 g rosa gefärbter 8-Hydroxy-chinolin-5-aldehyd vom Smp. 180,5—181°.

$C_{10}H_2O_2N$	Ber. C 69,36	H 4,07	N 8,09%
	Gef. „ 69,48	„ 4,07	„ 8,21%

8-Hydroxy-chinolin-5-aldehyd-thiosemicarbazon: Nadeln aus Dimethylformamid-Wasser. Smp. 260,5—261,5°.

$C_{11}H_{10}ON_4S$	Ber. C 53,66	H 4,09%	Gef. C 54,07	H 4,05%
---------------------	--------------	---------	--------------	---------

5-Methyl-8-hydroxy-chinolin VIII: 1 g 8-Hydroxy-chinolin-5-aldehyd wurde mit 10 cm³ Hydrazin (100-proz.) und 30 cm³ Äthanol, enthaltend 1,25 g Natrium, über Nacht im Bombenrohr erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Alkohol extrahiert, die alkoholische Lösung eingedampft, in Wasser aufgenommen, mit konz. Salzsäure unter Eiskühlung deutlich sauer und dann mit verdünntem Ammoniak alkalisch gemacht. Die ammoniakalische Lösung wurde mit Äther extrahiert und der ätherische Auszug wie üblich aufgearbeitet. Sein Rückstand wurde in Alkohol aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und eingeengt. Es bildeten sich 600 mg 5-Methyl-8-hydroxy-chinolin in prismatischen Kristallen vom Smp. 121—122°.

$C_{10}H_9ON$	Ber. C 75,45	H 5,70	N 8,80%
	Gef. „ 75,51	„ 5,84	„ 8,65%

Pharmakologischer Teil.

Die von uns hergestellten Verbindungen wurden in verdankenswerter Weise von Herrn Dr. *Hurni* in dem Wissenschaftlichen Forschungsinstitut der *Dr. A. Wander AG.* in Bern nach einer früher publizierten Methode¹⁸⁾ auf ihre tuberkulostatische Wirkung *in vitro* untersucht. Die gefundenen Wirkungswerte sind durch den negativen Logarithmus der molaren Grenzkonzentration der Wirkung angegeben (s. Tab. 2).

Die Einführung des Methanal- und Thiosemicarbazon-Restes in das 8-Hydroxychinolin anstelle einer Methylgruppe bewirkt eine Verminderung der Wirkung gegenüber derjenigen der entsprechenden Methyl-Verbindungen. Überraschend hoch ist dagegen die Wirkung der Verbindungen 7, 8 und 9, bei denen die für die bakteriostatische Wirkung des Oxins als mitverantwortlich betrachtete Hydroxyl-Gruppe durch Verätherung blockiert ist.

Zusammenfassung.

Mit dem 8-Hydroxychinolin als Grundkörper wurden einige neue Thiosemicarbazon-Derivate hergestellt und auf ihre tuberkulostatische Wirkung *in vitro* geprüft. Alle Thiosemicarbazone sind weniger wirksam als der Grundkörper. 4-Methyl-8-benzyloxy-chinolin, 8-Benzyloxy-chinolin-4-aldehyd-thiosemicarbazon und 8-Methoxy-chinolin-4-aldehyd-thiosemicarbazon dagegen sind durch eine sehr gute Wirkung *in vitro* charakterisiert.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Techn. Hochschule Zürich und
Forschungsinstitut der *Dr. A. Wander AG.* Bern.

¹⁸⁾ *R. Hirt & H. Hurni, Helv. 32, 378 (1949).*