

## Über die Darstellung von Bis-chinaldinen mit curarealkaloidähnlicher Struktur

Von GERHARD BUCHMANN und BARBARA BRÄUER

### Inhaltsübersicht

Zur Gewinnung von Bis-chinaldinen mit curarealkaloidähnlicher Struktur wird das Halogenatom am C<sub>4</sub> des 4-Chlorchinaldin-N-oxyds mit primären Aminogruppen von aliphatischen und aromatischen Diaminen umgesetzt. Phenylendiamine reagieren zu disubstituierten Diamino-derivaten.

An Stelle der aromatischen Diamine werden Dihydroxybenzole als Bindeglieder der beiden Chinaldinringsysteme eingesetzt. Es entstehen in sämtlichen Fällen die entsprechenden Mono- und Diäther.

Die direkte Verknüpfung von zwei Chinolinringsystemen gelingt bei der Verätherung von 8-Hydroxychinolin und seinem Dichlor-derivat. Es bilden sich die 4-[[Chinoly]-(8')]-oxy-chinaldin-N-oxyd-verbindungen.

Vom 4,7-Dichlorchinaldin wird das Aminoxyd dargestellt und dieses in seiner Reaktivität bei Umsetzungen mit Dihydroxybenzolen überprüft. Es reagiert das Halogen am C<sub>4</sub>, indem die entsprechenden Mono- und Diäther entstehen. Das Halogenatom am C<sub>7</sub> ist inaktiv.

In der Reihe der Dialkoxy-chinaldine gelingt die Darstellung der Jodmethylate; deshalb werden zur Bis-quaternisierung und der damit verbundenen Verknüpfung zweier Chinaldinringsysteme Alkylendijodide verwendet. Das 4,7-Dimethoxy-derivat setzt sich zu den N,N'-Bis-alkylen-(4,7-dimethoxy-chinaldinium)-dijodiden um,

### 1. Frühere Forschungsergebnisse bei Synthesen von Bis-chinolinen

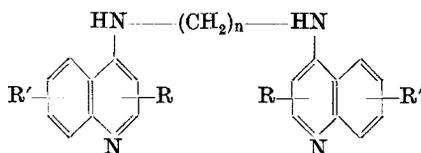
Die ersten Synthesen von Bis-chinolinen liegen etwa zwei Jahrzehnte zurück. Nachdem 1942 durch GRIFFITH und JOHNSON die Möglichkeit der Anwendung von Curare in der Narkosetechnik erkannt und von WINTERSTEINER das (+)-Tubocurarin klinisch eingeführt worden war<sup>1)</sup>, setzten intensive Bemühungen um die Darstellung synthetischer Substanzen mit curareartiger Wirkung ein. Die Formel des Tubocurarins diente hierbei zunächst als Modell. Als Hauptursache für die Curarewirkung waren quaternisierte Stickstoffatome erkannt worden, so daß die Mehrzahl der Versuche der Darstellung bisquaternärer Chino-

<sup>1)</sup> P. KARRER, J. Pharmacy Pharmacol. 8, 161 (1956).

liniumverbindungen galt. Neben Isochinolinen und Chinolinen<sup>2)3)4)</sup> wurden auch Chinaldine<sup>5)6)</sup> über Polymethylenketten verknüpft.

Die Erkenntnisse CRAIGS<sup>7)</sup> über die Steigerung der Curarewirksamkeit durch Reduktion des heterocyclischen Teiltringes und durch Einführung von Methoxygruppen konnten von TAYLOR und Mitarbeiter<sup>8)</sup> bestätigt werden. Es gelang ihnen, mit dem Dekamethylen-bis-(1.2.3.4-tetrahydro-6.7.8-trimethoxy-2-methyl-isochinolinium)-dijodid eine Verbindung zu synthetisieren, deren Wirksamkeit die des (+)-Tubocurarinis um das Fünffache übersteigt.

Eine andere Methode zur Darstellung von Bis-chinolinen besteht in der Verknüpfung zweier Heteroringe in 4-Stellung über Alkyldiaminoketten.



Desgleichen wurden Chinolin-N-oxyd-systeme in 4-Stellung über Ätherbrücken zu Diäthern verknüpft<sup>9)</sup>.

## 2. Bis-chinaldine aus 4-Chlorchinaldin-N-oxyd

Bei Versuchen zur Darstellung von Bis-chinaldinen wird eine Inaktivität der beiden primären Aminogruppen des Hexamethyldiamins festgestellt. Diese Inaktivität aliphatischer Aminogruppen gegenüber 4-Chlorchinaldin-N-oxyd kann nicht auf Aminogruppen generell verallgemeinert werden; so gelingt die Umsetzung mit Anilin zum 4-Anilino-derivat.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Reaktionsfähigkeit des 4-Chlorchinaldin-N-oxys gegenüber Phenylendiaminen und Tetrahydrochinolinen untersucht. Es wird festgestellt, daß sich das 4-Chlorchinaldin-N-oxyd mit p- und mit m-Phenylendiamin in glatt verlaufender Reaktion zu den Phenylendiamino-N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>-bis-(4,4'-chinaldin-N-oxiden) umsetzt.

<sup>2)</sup> E. P. 738997 (1955), Allen & Hanburys Ltd., London.

<sup>3)</sup> H. O. J. COLLIER u. a., Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy **10**, 343 (1955).

<sup>4)</sup> J. L. HARTWELL u. M. A. POGORELSKIN, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2020 (1950).

<sup>5)</sup> E. P. 745956 (1956), Allen & Hanburys Ltd., London.

<sup>6)</sup> M. BABBS, H. O. J. COLLIER u. a., J. Pharmacy Pharmacol. **8**, 110 (1956).

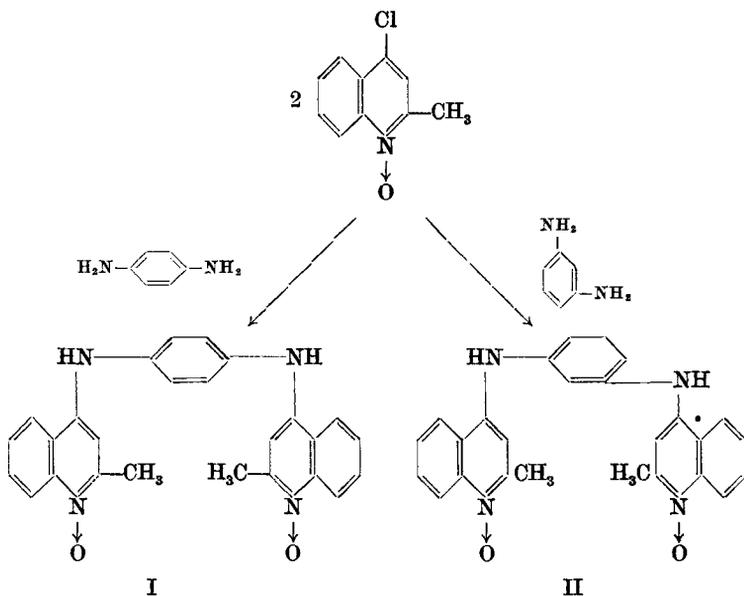
<sup>7)</sup> CRAIG, Chem. Reviews **42**, 285 (1948).

<sup>8)</sup> E. P. TAYLOR, J. chem. Soc. London **1951**, 1150.

<sup>9)</sup> G. BUCHMANN, Chem. Techn. **9**, 388 (1957).

Diese Reaktionen werden in salzsaurer Lösung durchgeführt, so daß die Bis-chinaldine als Hydrochloride anfallen. Die Lösungen der Hydrochloride in Äthanol und in N-Dimethylformamid zeigen grüne Fluoreszenz.

Das Hydrochlorid der Bis-chinaldylverbindung des p-Phenylendiamins (I) läßt sich beim Erhitzen mit 2 n-Natronlauge nicht in die



Aminoxydbase verwandeln. Dagegen geht das Hydrochlorid der Bis-chinaldylverbindung des m-Phenylendiamins (II) schon bei kurzer Einwirkung von 2 n-Natriumkarbonatlösung in das Monohydrat des Aminoxyds über.

Die analoge Umsetzung des o-Phenylendiamins mit 4-Chlorchinaldin-N-oxyd führt nicht zur erwarteten Bis-chinaldylverbindung. Das Ausbleiben der Reaktion ist möglicherweise durch sterische Hinderung zu erklären. Aus späteren Versuchen geht hervor, daß eine Verätherung des o-Dihydroxy-benzols mit 4-Chlorchinaldin-N-oxyd noch möglich ist. Wegen des größeren Raumeffektes der Aminogruppe im Vergleich zur Hydroxylgruppe kann die Reaktion beim o-Phenylendiamin gehindert sein. Beim m-Phenylendiamin ist infolge des größeren Abstandes und der damit verbundenen geringeren gegenseitigen Beeinflussung der beiden Reaktionszentren die Bildung der Bis-chinaldylverbindung wieder möglich. Entsprechend der Diäther-Struktur des Tubocurarin wird versucht, die Verknüpfung der beiden Chinaldinmoleküle über eine zweifache Ätherbrücke vorzunehmen.

Dies wird durch doppelte Verätherung der drei isomeren Dihydroxybenzole, Brenzcatechin, Resorcin und Hydrochinon, mit 4-Chlorchinaldin-N-oxyd erzielt. Die Umsetzungen gelingen am besten in äthanolischer Kalilauge durch Erhitzen der Reaktionslösung unter Rückfluß. Es werden die wasserlöslichen Kalisalze der Reaktionsprodukte gebildet, die durch Neutralisation in die wasserunlöslichen Aminoxyde verwandelt werden. Die erhaltenen chlorfreien Umsetzungsprodukte sind in allen drei Fällen ockerfarbene Substanzen. Beim Erhitzen mit Wasser gehen sie bis auf einen geringfügigen Rückstand in Lösung. Der wasserlösliche und der wasserunlösliche Anteil zeigen die für Aminoxyde charakteristische Alkalilöslichkeit. Die unlöslichen Produkte sind die erwarteten Diäther (VI, VII, VIII), die löslichen Substanzen erwiesen sich als die entsprechenden Monosubstitutionsprodukte (III, IV, V).

Es werden dargestellt:

4-(2'-Hydroxyphenyl)-oxy-chinaldin-N-oxyd (III)

4-(3'-Hydroxyphenyl)-oxy-chinaldin-N-oxyd (IV)

4-(4'-Hydroxyphenyl)-oxy-chinaldin-N-oxyd (V)

Brenzcatechyl-O<sub>1</sub>,O<sub>2</sub>-bis-(4.4'-oxychinaldin-N-oxyd) (VI)

Resorcyl-O<sub>1</sub>,O<sub>2</sub>-bis-(4.4'-oxy-chinaldin-N-oxyd) (VII)

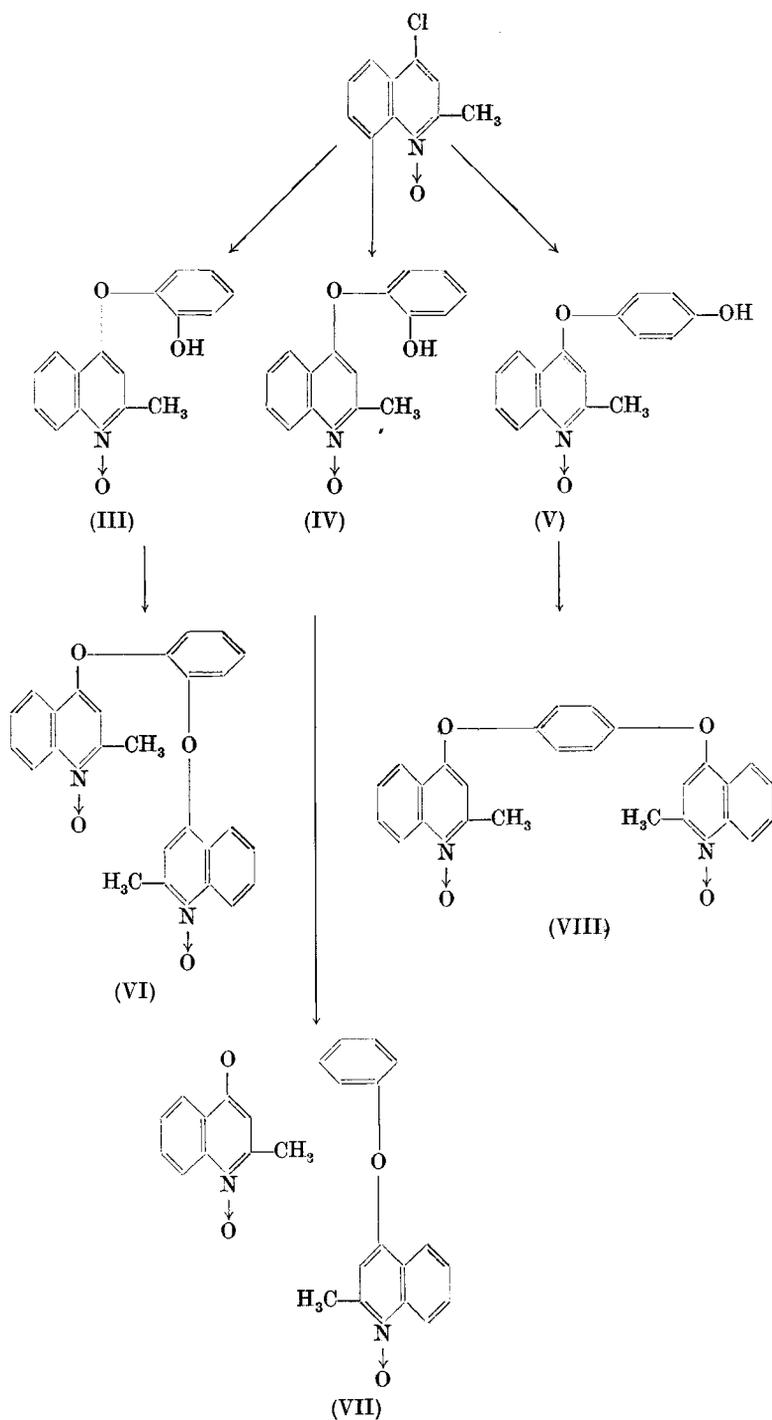
Hydrochinolyl-O<sub>1</sub>,O<sub>2</sub>-bis-(4.4'-oxy-chinaldin-N-oxyd) (VIII)

Die bevorzugte Entstehung der Monoäther der Hydroxybenzole kann dadurch erklärt werden, daß zur Abschwächung des Elektronenzuges im benzoiden System noch die größere Elektronenaffinität des Sauerstoffatoms im Vergleich zum Stickstoffatom der Diamine hinzukommt, die die Substitution an der zweiten Hydroxylgruppe im Gegensatz zur Aminogruppe erschwert.

Die bisher durchgeführten Versuche zur Darstellung von Bis-chinaldinen erfolgten unter Einfügung von aliphatischen oder aromatischen Brückengliedern.

In diesem Zusammenhang ist interessant, die direkte Verknüpfung zweier Chinolinringsysteme durch Umsetzung des 4-Chlorchinaldin-N-oxyds mit 8-Hydroxychinolinen zu überprüfen; hierbei ist eine Ätherbrücke zwischen dem Benzolring des Chinolins und dem Heteroring des Chinaldin-N-oxyds zu erwarten.

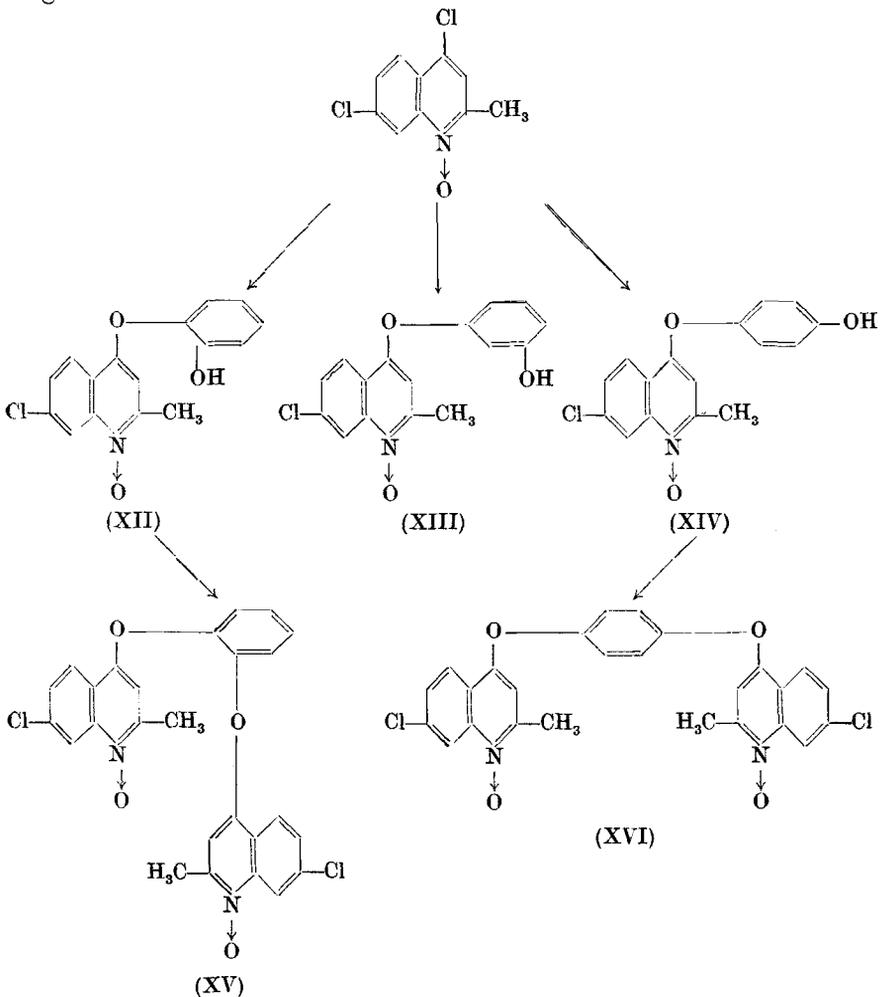
Das 4-Chlorchinaldin-N-oxyd wird mit 8-Hydroxychinolin, mit 5.7-Dichlor- und mit 5.7-Dibrom-8-hydroxychinolin umgesetzt. Die Reaktionen erfolgen unter den bei den vorher beschriebenen Verätherungsreaktionen von Dihydroxybenzolen mit 4-Chlorchinaldin-N-oxyd angewandten Bedingungen und führen in glattem Verlauf zu den gewünschten Verbindungen.





Wasserstoffperoxyd-Lösung im Vakuum analog der Darstellung des Chinolin-N-oxyds<sup>9</sup>).

Das 4.7-Dichlorchinaldin-N-oxyd (XI) wird als Hydrat isoliert, das in gelben Prismen kristallisiert. Beim Umkristallisieren aus Äthanol oder N-Dimethylformamid verliert es das Kristallwasser und geht in das wasserfreie Aminoxyd über. Das 4.7-Dichlorchinaldin-N-oxyd wird zur Überprüfung seines reaktiven Verhaltens gegenüber phenolischen Hydroxyl-Gruppen mit Dihydroxybenzolen umgesetzt. Es werden Produkte erhalten, die sich erwartungsgemäß als 4-Aryloxy-7-chlorchinaldin-N-oxyde erweisen. Das bedeutet, daß von den beiden Halogenatomen des 4.7-Dichlorchinaldin-N-oxyds nur das Chloratom am C<sub>4</sub> reagiert.



Es ist bekannt, daß im Chinolin-N-oxyl- ebenso wie im Chinaldin-N-oxyl-molekül der Substituent am C<sub>4</sub> durch den Einfluß der N-Oxyl-Funktion am stärksten aktiviert ist. Die Wechselbeziehung der N-Oxyl-Funktion zum benzoiden Ring ist dagegen gering, so daß die Reaktivität des Halogensubstituenten am C<sub>7</sub> mit derjenigen des Halogenatoms im Halogenbenzol vergleichbar ist.

In Übereinstimmung mit den beim 4-Chlor-chinaldin-N-oxyl erzielten Ergebnissen bilden sich bei den Umsetzungen von 4.7-Dichlor-chinaldin-N-oxyl mit den drei isomeren Dihydroxybenzolen Mono- und Diäther der Dihydroxybenzole, wobei vorzugsweise Monoäther gebildet werden.

Es werden dargestellt:

4-(2'-Hydroxyphenyloxy)-7-chlorchinaldin-N-oxyl (XII)

4-(3'-Hydroxyphenyloxy)-7-chlorchinaldin-N-oxyl (XIII)

4-(4'-Hydroxyphenyloxy)-7-chlorchinaldin-N-oxyl (XIV)

Brenzcatechyl-O<sub>1</sub>,O<sub>2</sub>-bis-(4.4'-hydroxy-7.7'-chlorchinaldin-N-oxyl(XV)

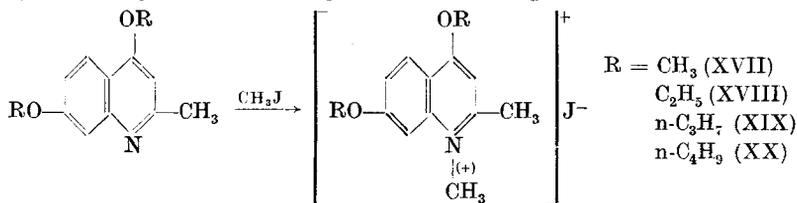
Hydrochinolyl-O<sub>1</sub>,O<sub>2</sub>-bis-(4.4'-hydroxy-7.7'-chlorchinaldin-N-oxyl (XVI)

Der Diäther des Resorcins konnte nicht isoliert werden.

#### 4. Bis-chinaldine aus 4.7-Dialkoxy-chinaldinen

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Bis-chinaldine sind am C<sub>4</sub> über Sauerstoff- oder Stickstoff-Brücken miteinander verbunden. Aus Veröffentlichungen über die Darstellung curareähnlicher Substanzen ist bekannt, daß die Verknüpfung in 1.1'-Stellung über Alkylketten mit 2—20 C-Atomen zu pharmakologisch wirksamen Verbindungen führen kann. Es wird versucht, eine ähnliche Gruppierung bei der Quaternisierung von 4.7-Dialkoxy-chinaldinen mit Alkylendijodiden zu erhalten.

Zur Überprüfung der Quaternisierbarkeit werden zunächst die Jodmethylate einiger 4.7-Dialkoxy-chinaldine dargestellt.



Es werden dargestellt:

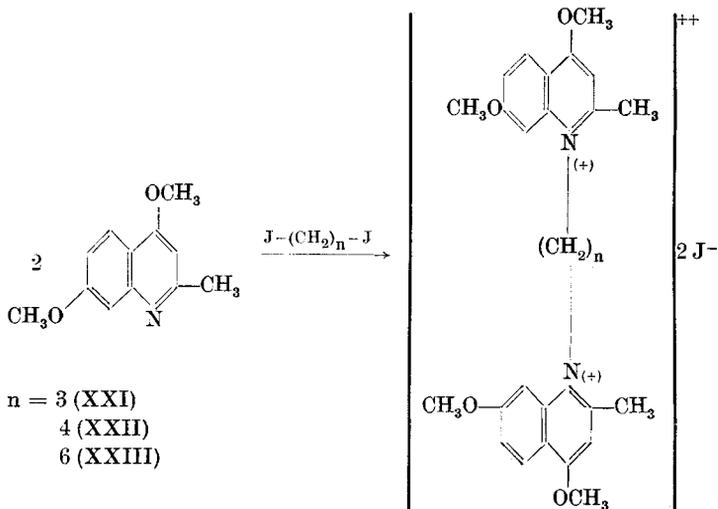
4.7-Dimethoxy-chinaldin-jodmethylat (XVII)

4.7-Diäthoxy-chinaldin-jodmethylat (XVIII)

4.7-Di-n-propoxy-chinaldin-jodmethylat (XIX)

4.7-Di-n-butoxy-chinaldin-jodmethylat (XX).

Die Jodmethylate werden in guten Ausbeuten erhalten. Die Quaternisierung der Dialkoxy-chinaldine mit Alkylendijodiden verläuft dagegen weniger glatt. Nur vom 4.7-Dimethoxy-chinaldin werden nach 24stündigem Erhitzen auf dem Dampfbad bisquaternäre Jodalkylate mit 1.3-Dijodpropan, 1,4-Dijodbutan und mit 1.6-Dijodhexan erhalten.



Es werden dargestellt:

N,N'-Trimethylen-bis-(4.7-dimethoxy-chinaldinium)-dijodid (XXI)

N,N'-Tetramethylen-bis-(4.7-dimethoxy-chinaldinium)-dijodid (XXII)

N,N'-Hexamethylen-bis-(4.7-dimethoxy-chinaldinium)-dijodid (XXIII)

Im Gegensatz zu den Jodmethylaten (XVII–XX) sind die bisquaternären Verbindungen in Alkohol schwer löslich. Sie unterliegen bei der Aufarbeitung einer teilweisen Zersetzung. Ihre Reinigung muß sich deshalb auf Nachwaschen mit absolutem Äthanol bzw. mit absolutem Äther in der Kälte beschränken.

Di-äthoxy-, Di-n-propoxy- und Di-n-butoxy-chinaldin ergeben bei der Quaternisierung mit 1.3-Dijodpropan und 1.4-Dijodbutan rötlich-braune, zähe Produkte, aus welchen feste Stoffe nur schwierig zu isolieren sind. Diese sind halogenfrei und äußerst unbeständig; sie zersetzen sich über weite Temperaturbereiche und sind nicht analysenrein zu erhalten.

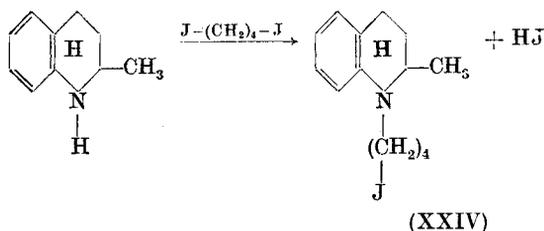
Da diese Quaternisierungen in der Hitze vorgenommen werden, besteht die Möglichkeit, daß ähnliche Umlagerungen auftreten, wie sie von B. MANDER-JONES und TRIKOJUS<sup>12)</sup> beobachtet wurden. Diese erhielten

<sup>12)</sup> B. MANDER-JONES u. V. M. TRIKOJUS, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 66, 300 (1932); ref. C. A. 27, 1350 (1933).

beim Erhitzen von 4-Allyloxychinaldin-jodmethylat unter Abspaltung von Allyljodid die Umlagerung in die Chinolform.

Ein tetrahydriertes Chinolinringsystem ist, wie einleitend beschrieben wurde, für curarealkaloidähnliche Strukturen von Bedeutung. Deshalb wird 1.2.3.4-Tetrahydrochinaldin mit in die Untersuchungen einbezogen.

Die Umsetzung von Tetrahydrochinaldin mit 1.4-Dijodbutan führt, auch bei Anwendung eines erheblichen Überschusses an Tetrahydrochinaldin, sowohl bei Zimmertemperatur als auch bei 100° zu einem jodhaltigen N-alkylierten Produkt, das als N-( $\omega$ -Jod-n-butyl)-1.2.3.4-tetrahydrochinaldin (XXIV) erkannt wird.



## 5. Beschreibung der Versuche

### 5.1 p-Phenylendiamino-N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>-bis-(4.4'-chinaldin-N-oxyd)-dihydrochlorid

3,86 g (0,02 Mol) 4-Chlorchinaldin-N-oxyd werden in der Wärme in 20 ml Dioxan gelöst und hierzu 1,6 g p-Phenylendiamin gegeben. Die Lösung wird mit 10 ml 2 n-Salzsäure angesäuert und mit einigen Tropfen konz. Ammoniaklösung auf p<sub>H</sub> 4 gebracht. Anschließend wird das Gemisch 8 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Es scheidet sich bereits während der Reaktion das Hydrochlorid des Rohproduktes als grüngelbe Substanz ab. Nach Stehenlassen über Nacht wird der Kristallbrei abgesaugt und mit Wasser und Äthanol werden die Ausgangsstoffe herausgewaschen. Zp. 280°.

Ausbeute: 2,8 g; 56,5% d. Th.

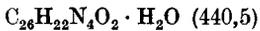
p-Phenylendiamino-N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-bis-(4.4'-chinaldin-N-oxyd)-di-hydrochlorid ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln unlöslich; auch in Wasser, in Alkalilauge und in Mineralsäuren löst es sich nicht; geringe Löslichkeit zeigt es in Äthanol und in Dioxan, bessere in N-Dimethylformamid. Die Lösungen fluoreszieren in grüner Farbe. Durch Einwirkung von 2 n-Natronlauge kann die Aminoxybase nicht erhalten werden.

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2 HCl (495,4)

ber.: C 63,03%; gef.: C 63,15%;  
 H 4,88%; H 4,93%;  
 N 11,31%; N 11,33%.

### 5.2 m-Phenylendiamino-N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-bis-(4.4'-chinaldin-N-oxyd)-hydrat

3,86 g (0,02 Mol) 4-Chlorchinaldin-N-oxyd werden mit 1,6 g m-Phenylendiamin in Dioxan nach 5.1 umgesetzt und aufgearbeitet. Bei Einwirkung von 2 n-Natriumkarbonatlösung entsteht aus dem Hydrochlorid die Aminoxybase; diese kristallisiert als Monohydrat. Ausbeute: 2,3 g; 46,5% d. Th. Zp. 275°; löslich in Äthanol, Methanol und N-Dimethylformamid, unlöslich in Äther und Wasser.



ber.: C 70,89%; gef.: 70,70%;  
H 5,49%; 5,55%.

### 5.3 4-(2'-Hydroxyphenyl)-oxy-chinaldin-N-oxyd

2,5 g (0,023 Mol) Brenzcatechin werden in 60 ml 50proz. Kalilauge gelöst und hierzu die Lösung von 7,7 g (0,04 Mol) 4-Chlorchinaldin-N-oxyd in 60 ml Äthanol gegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden lang auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt und anschließend mit verd. Essigsäure neutralisiert. Das sich abscheidende Öl erstarrt nach kurzem Stehen zu bräunlichen perlmuttglänzenden Kristallen. Das Rohprodukt wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert; hierbei verbleibt ein Rückstand. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert der Monoäther in gelblichweißen Nadeln aus. Nach wiederholter Umkristallisation aus Wasser zeigt die Substanz den Fp. 116°.

Ausbeute: 3,4 g; 55,3% d. Th. (bez. auf Brenzcatechin) 4-(2'-Hydroxyphenyl)-oxy-chinaldin-N-oxyd ist löslich in Äthanol, Wasser, verd. Alkalilaugen und in Mineralsäuren, ferner in den üblichen organischen Lösungsmitteln; unlöslich in Äther und Tetrachlorkohlenstoff.

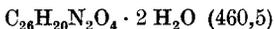


ber.: N: 5,24%; gef.: N 5,04%.

#### Brenzcatechyl-O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>-bis-(4,4'-oxychinaldin-N-oxyd

Der beim Umkristallisieren des Rohproduktes (s. oben) resultierende Rückstand wird durch wiederholtes Umfällen aus essigsaurer Lösung mit 2 n-Kalilauge gereinigt. Die so erhaltene Substanz ist ein ockerfarbendes Pulver vom Fp. 232° und erweist sich als das Dihydrat des Brenzcatechyl-diäthers. Ausbeute: 1,2 g; 13,0% d. Th.

Das Diäther-hydrat ist in Wasser und in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln außer Äthanol unlöslich.



ber.: C 67,82%; gef.: 67,57%;  
H 5,25%; 5,15%.

Die Darstellung der homologen Resorcin- und Hydrochinonderivate erfolgt in analoger Umsetzung nach 5.3. Die Löslichkeiten der erhaltenen Mono- und Diäther stimmen mit denen der Brenzcatechinäther überein. Die übrigen Daten sind in den Tab. 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1  
Chinaldin-N-oxyd-monoäther der Dihydroxybenzole

	Brenzcatechin	Monoäther von Resorcin	Hydrochinon
Summenformel	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$
Molekulargewicht	267,3	267,3	267,3
Fp. °C	116	157	196
Kristallform	Nadeln	Nadeln	Nadeln
Ausbeute g	3,4	3,2	3,4
Ausbeute % d. Th.	55,3	53,7	55,3
% N ber.	5,24	5,24	5,24
% N gef.	5,04	5,36	5,30

### 5.4 4-[Chinoly-(8')]-oxychinaldin-N-oxyd-hydrat

Zu der Lösung von 6,4 g 8-Hydroxychinolin in 60 ml 50proz. Kalilauge werden 7,7 g (0,04 Mol) 4-Chlorchinaldin-N-oxyd, gelöst und in 60 ml Äthanol, gegeben und die Mischung 8 Stunden lang unter Rückstand erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird die alkalische Lösung mit verd. Essigsäure neutralisiert, wobei sich das wasserunlösliche 4-[Chinoly-(8')]-oxychinaldin-N-oxyd-hydrat als bräunliche Substanz abscheidet. Diese wird abgesaugt und mit Wasser zur Entfernung von möglicherweise noch vorhandenem Kaliumsalz gewaschen. Nach kurzem Nachspülen mit Äthanol und mehrmaligem Digerieren mit Äther wird das Rohprodukt getrocknet. Durch Umkristallisation aus 96proz. Äthanol werden hellgelbe Nadeln vom Fp. 262–3° erhalten. Die Substanz kristallisiert mit 1,5 Molen Wasser.

Ausbeute: 2,5 g; 18,9% d. Th. Löslich in Äthanol, unlöslich in Äther und Wasser.

$C_{19}H_{14}N_2O_2 \cdot 1,5 H_2O$  (329,4)

ber.: C 69,28%; gef.: 69,3%;

H 5,20%; 5,2%.

Tabelle 2

Chinaldin-N-oxyd-diäther der Dihydroxybenzole

	Brenzcatechin	Diäther von Resorcin	Hydrochinon
Summenformel		$C_{26}H_{20}N_2O_4 \cdot 2H_2O$	
Molekulargewicht		460,5	
Fp. °C	232,0	238	233
Kristallform		feine Nadeln	
Ausbeute g	1,2	1,15	1,25
Ausbeute % d. Th.	13,0	12,5	13,6
%C ber.	67,82		
%C gef.	67,57		
%H ber.	5,25		
%H gef.	5,15		
%N ber.		6,08	6,08
%N gef.		5,89	5,99

### 5.5 4-[5'.7'-Dichlorchinoly-(8')]-oxychinaldin-N-oxyd-hydrat

Die Darstellung erfolgt aus 5.7-Dichlor-8-hydroxychinolin und 4-Chlor-chinaldin-N-oxyd nach 5.4. Das aus Äthanol umkristallisierte Umsetzungsprodukt kristallisiert in hellbraunen feinen Nadeln vom Fp. 248–9°.

Ausbeute: 2,9 g; 18,2% d. Th. Löslich in Äthanol, unlöslich in Wasser und Äther.

$C_{19}H_{12}Cl_2N_2O_2 \cdot 1,5 H_2O$  (398,3)

ber.: N 7,03%; gef.: N 7,20%.

### 5.6 4.7-Dichlorchinaldin-N-oxyd

21,2 g (0,1 Mol) 4.7-Dichlorchinaldin werden in 100 ml Eisessig gelöst und mit 15 ml 30proz. Wasserstoffperoxydlösung bei 80° auf dem Wasserbad 16 Stunden lang erhitzt. Nach 3 und nach weiteren 8 Stunden werden jeweils weitere 10 ml Wasserstoffperoxyd-

lösung hinzugefügt. Das ausgeschiedene 4.7-Dichlorchinaldin-N-oxyd-hydrat wird abgesaugt; es kristallisiert in gelben Prismen und hat den Fp. 263°. Teilausbeute: 7,1 g.

Die Aufarbeitung des Filtrates erfolgt durch Abdestillation der Essigsäure-Wasserstoffperoxyd-Lösung im Vakuum. Nachdem etwa die Hälfte des Inhalts abdestilliert ist, werden 100 ml Wasser zugesetzt und die Lösung erneut im Vakuum abdestilliert. Dieser Vorgang wird mehrere Male wiederholt, bis im Destillat mit Kaliumjodid-Stärke-Papier kein Peroxyd mehr nachgewiesen werden kann. Daraufhin wird das Lösungsmittel völlig abdestilliert. Die zurückbleibende zähe, braune Masse wird durch Umkristallisation aus verd. N-Dimethylformamid in kristallines 4.7-Dichlorchinaldin-N-oxyd umgewandelt.

Das vorher abgesaugte 4.7-Dichlorchinaldin-N-oxyd-hydrat wird ebenfalls aus verdünntem N-Dimethylformamid umkristallisiert, wobei es das Kristallwasser verliert. 4.7-Dichlor-chinaldin-N-oxyd ist eine weiße, mikrokristalline Substanz vom Fp. 286°. Aus verdünntem Äthanol kristallisiert es in feinen Nadeln. Ausbeute: 8,6 g; 37,7% d. Th.

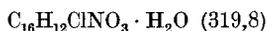
Löslich in N-Dimethylformamid, Äthanol, verd. Alkalilauge und verd. Mineralsäuren; unlöslich in Äther und Wasser.



ber.: C	52,66%	gef.: 52,65%
H	3,09%	3,10%
N	6,14%	6,21%

### 5.7 4-(2'-Hydroxyphenyl)-oxy-7-chlorchinaldin-N-oxydhydrat

0,3 g (0,003 Mol) Brenzcatechin, die in 10 ml 50proz. Kalilauge gelöst sind, werden zu der Lösung von 1,14 g (0,005 Mol) 4.7-Dichlorchinaldin-N-oxyd in 10 ml Äthanol (96proz.) gegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden lang auf dem Wasserbad bei Rückflußtemperatur erhitzt und anschließend mit verd. Essigsäure neutralisiert. Hierbei scheidet sich ein grauweißes kristallines Produkt ab; dieses wird abgesaugt und mit kaltem Äthanol gewaschen, wobei der größte Teil in Lösung geht (Rückstand s. u.). Die alkoholische Lösung enthält das 4-(2'-Hydroxyphenyl)-oxy-7-chlorchinaldin-N-oxyd-hydrat, das nach Verdunsten des Alkohols als weißgraue, mikrokristalline Substanz gewonnen wird. Umkristallisiert aus 5proz. Äthanol: Fp. 210°. Ausbeute: 0,58 g; 58,6% d. Th. (bez. auf Brenzcatechin). Löslich in Äthanol und in N-Dimethylformamid; unlöslich in Äther und in Wasser.



ber.: N	4,38%	gef.: 4,40%
---------	-------	-------------

Brenzcatechyl-O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>-bis-(4,4'-oxy-7.7'-chlor-chinaldin-N-oxyd

Nach Extraktion des Rohproduktes mit Alkohol (s. o.) wird der Rückstand in heißem Äthanol gelöst. Das Reinprodukt kristallisiert aus Äthanol in feinen farblosen Nadelchen vom Fp. 247–8°, Ausbeute: 0,18 g; 14,6% d. Th.



ber.: N	5,68%	gef.: 5,70%
---------	-------	-------------

Die homologen Resorcin- und Hydrochinon-derivate werden in gleicher Weise dargestellt. Die Daten dieser Verbindungen sind den Tab. 3 und 4 zu entnehmen.

### 5.8 4.7-Dialkoxy-chinaldin-jodmethylate

0,01 Mol 4.7-Dialkoxy-chinaldin werden mit 0,015 Molen Methyljodid 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehengelassen, worauf sich gelbe Kristalle abscheiden. Zur Reinigung werden die Reaktionsprodukte mit Äther digeriert und aus Äthanol/Äther um-

kristallisiert. Die Jodmethylate bilden gelbe Kristalle, die in Wasser und Äthanol löslich und in Äther und Benzol unlöslich sind. Ausbeuten und Eigenschaften sind aus Tab. 5 ersichtlich.

Tabelle 3  
7-Chlorchinaldin-N-oxyd-monoäther der Dihydroxybenzole

	Brenzcatechin	Monoäther von Resorcin	Hydrochinon
Summenformel		$C_{16}H_{12}ClNO_3 \cdot H_2O$	
Molekulargewicht		319,8	
Fp.°	210	216	212
Kristallform	Prismen	Blättchen	Prismen
Ausbeute g	0,58	0,50	0,65
Ausbeute % d. Th.	58,6	52,1	67,7
%C ber.		60,09	
%C gef.		60,19	
%H ber.		4,41	
%H gef.		4,69	
%N ber.	4,38		4,38
%N gef.	4,40		4,15

Tabelle 4  
7-Chlorchinaldin-N-oxyd-diäther  
der Dihydroxybenzole

	Diäther von	
	Brenzcatechin	Hydrochinon
Summenformel	$C_{26}H_{18}Cl_2N_2O_4$	$C_{26}H_{18}Cl_2N_2O_4$
Molekulargewicht	493,4	493,4
Fp.	247–8°	250–1°
Kristallform	Nadeln	Nadeln
Ausbeute g	0,18	0,24
Ausbeute % d. Th.	14,6	19,4
%N ber.	5,68	5,68
%N gef.	5,70	5,68

### 5.9 N.N'-Alkylen-bis-(4.7-dimethoxy-chinaldinium)-dijodide

0,015 Mol 4.7-Dimethoxy-chinaldin werden mit 0,005 Mol Alkylendijodid 24 Stunden lang auf dem Dampfbad erhitzt. Die erhaltene zähe, braune Masse wird mit absolutem Äther digeriert und mit absolutem Äthanol versetzt, wobei sich das Quaternisierungsprodukt als farbige kristalline Substanz abscheidet. Da bei Umkristalisationsversuchen aus absolutem Äthanol Zersetzung beobachtet wird, beschränkt sich die Reinigung auf die Behandlung mit absolutem Äthanol und Äther in der Kälte. Manche Quaternisate kristallisieren erst beim Verreiben mit Aceton.

Tabelle 5. 4.7-Dialkoxy-chinaldin-jodmethyle

Dialkoxy-	Dimethoxy-	Diäthoxy-	Di-n-prop-oxy-	Di-n-butoxy-
Summenformel	$C_{13}H_{18}JNO_2$	$C_{15}H_{20}JNO_2$	$C_{17}H_{24}JNO_2$	$C_{19}H_{28}JNO_2$
Molekulargew.	345,2	373,2	401,3	429,4
Fp.	134°	140°	139°	115°
Kristallform	Prismen	Prismen	Prismen	Prismen
Ausbeute g	2,6	2,75	3,0	3,0
Ausb. % d. Th.	75,4	73,7	74,8	69,9
% C ber.		48,27		
% C gef.		48,38		
% H ber.		5,40		
% H gef.		5,46		
% N ber.	4,05		3,49	2 3,26
% N gef.	4,13		3,47	3,25

Die bisquaternären Salze sind löslich in Wasser, schwer löslich in Äthanol, unlöslich in Äther. Ihre Ausbeuten und Eigenschaften sind der Tab. 6 zu entnehmen.

Tabelle 6. N,N'-Alkylen-bis-(4.7-dimethoxy-chinaldinium)-dijodide

Alkylen-	Trimethylen-	Tetramethylen-	Hexamethylen
Summenformel	$C_{27}H_{32}J_2N_2O_4$	$C_{28}H_{34}J_2N_2O_4$	$C_{30}H_{38}J_2N_2O_4$
Molekulargewicht	702,4	716,4	744,5
Fp.	138—40° (Z)	170—2° (Z)	165—8° (Z)
Kristallform	ockerfarbene Prismen	hellviolette Prismen	ockerfarbene Prismen
Ausbeute g	1,6	1,7	1,8
Ausbeute % d. Th.	45,6	47,3	48,4
% N ber.	3,98	3,91	3,76
% N gef.	4,07	3,89	3,73

### 5.10 N-( $\omega$ -Jod-n-butyl)-1.2.3.4-tetrahydrochinaldin

4,5 g 1.2.3.4-Tetrahydrochinaldin werden mit 3,1 g (0,01 Mol) Tetramethyldijodid 36 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die entstandene zähe, rotbraune Masse wird in absolutem Äthanol gelöst und bis zur Trübung mit Äther versetzt. Es scheiden sich gelbe Kristalle ab. Aus Äthanol kristallisiert das Produkt in farblosen Prismen vom Fp. 172—3°. Ausbeute: 2,6 g; 78,9% d. Th. Löslich in Äthanol und Wasser, unlöslich in Äther.

$C_{14}H_{20}JN$  (329,2) ber.: C 51,08%; gef.: 51,03%;  
H 6,12% 6,12%;  
N 4,25% 3,87%.

*Merseburg, Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.*

Bei der Redaktion eingegangen am 17. Juni 1961.