

Über 5-Brom-8-alkyl-mercapto-chinoline

Von GERHARD BUCHMANN und RUDI SCHMUCK

Mit 17 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Es werden 8-Alkyl-mercapto-chinoline dargestellt und diese über Perbromidverbindungen zu den 5-Brom-8-alkyl-mercapto-chinolinen umgesetzt.

Die I.R.-Spektren dieser Chinoline werden aufgenommen und diskutiert.

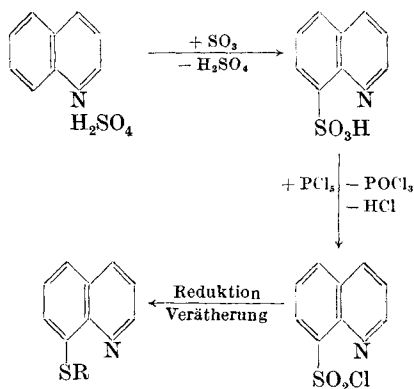
Die dargestellten Alkyl-mercapto-verbindungen sind biologisch weniger aktiv als die entsprechenden Alkoxy-derivate.

1. Frühere Arbeiten

Nach Arbeiten von PROFFT und BUCHMANN¹⁾ wurden bei den 5-Brom-8-alkoxy-chinolinen bakteriostatische Wirkungen festgestellt. Deshalb wurden zum Vergleich der biologischen Wirkungen der Alkoxy-derivate mit den entsprechenden Thioverbindungen die 5-Brom-8-alkyl-mercapto-chinoline dargestellt.

Chinolin-8-mercaptan wird durch Reduktion von Chinolin-8-sulfochlorid mit Zinn-(II)-chlorid und anschließender Umsetzung mit Alkylhalogeniden die Alkyl-mercapto-chinoline dargestellt (s. Tab. 3).

Chinolin-8-sulfochlorid wird aus Chinolin über die Chinolin-8-sulfonsäure erhalten^{1) 2)}:



¹⁾ E. PROFFT u. G. BUCHMANN, Chem. Tech. 8, 30 (1956).

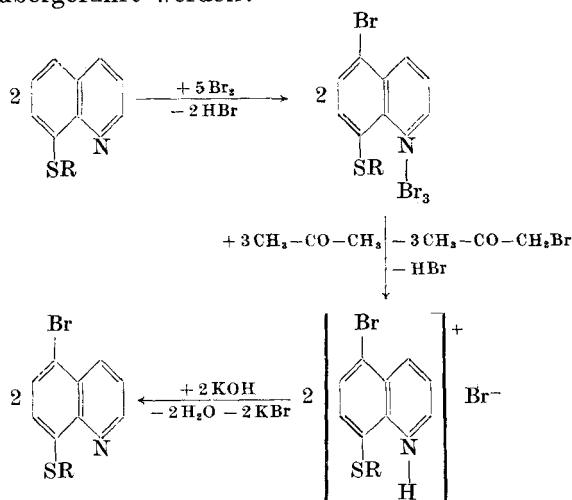
²⁾ A. EDINGER, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 937 (1908).

EDINGER²⁾ beschreibt die Darstellung des 8-Äthyl-mercapto-chinolins aus 8-Mercapto-chinolin und Äthylbromid sowie die Darstellung des 5-Brom-8-mercapto-chinolins aus 5-Brom-chinolin-8-sulfochlorid. EDINGER führt das Brom durch die Reaktion nach SANDMEYER vor der Sulfurierung in 5-Stellung ein.

3-Bromderivate von 8-Alkyl-mercapto-chinolinen stellen BANKOWSKI, SCHWARZ und JEVINŠ³⁾ aus 3-Brom-chinolin dar. Diese Autoren wandeln das im Pyridinring halogenierte Chinolin über das 3-Brom-chinolin-8-sulfochlorid zu den entsprechenden 3-Brom-8-alkyl-mercapto-chinolin ab.

2. Die Darstellung der 5-Brom-8-alkyl-mercapto-chinoline

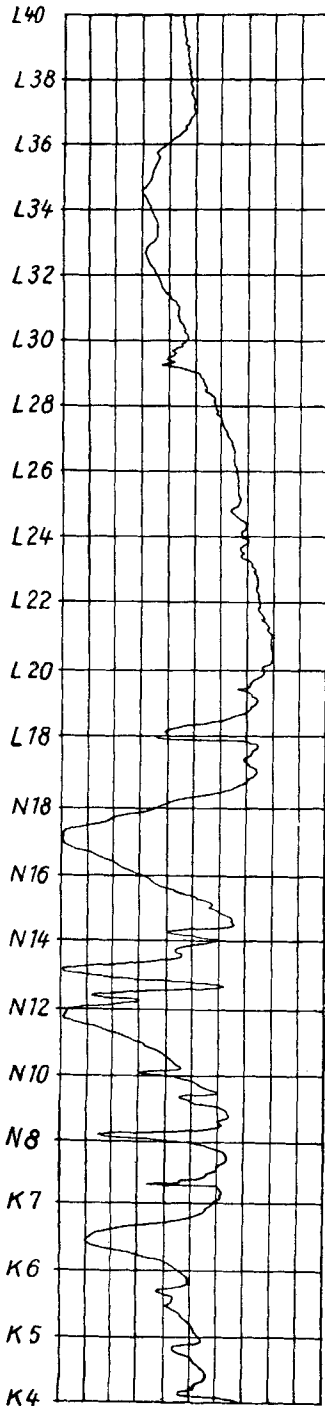
In der vorliegenden Arbeit wird die Einführung des Broms durch direkte Bromierung der 8-Alkyl-mercapto-chinoline in Eisessig erreicht. Es werden zunächst die 1,1,1,5-Tetra-brom-8-alkyl-mercapto-chinoline (Perbromide) erhalten (s. Tab. 4), die bei Raumtemperatur mit Aceton unter Bildung von Bromaceton in die 5-Brom-8-alkyl-mercapto-chinoline (s. Tab. 5) übergeführt werden:



Vergleicht man die 8-Alkyl-mercapto-chinoline in ihrer weiteren Reaktivität mit den entsprechenden 8-Alkoxy-chinolinen, so stellt man fest, daß das schwefelhaltige Chinolinderivat bedeutend langsamer reagiert.

Die in diesen beiden Chinolingroupen vorkommenden Heteroatome sind F-Substituenten mit zunehmender effektiver Kernladung im

³⁾ J. A. BANKOWSKI, JE. M. SCHWARZ u. A. F. JEVINŠ, Nachr. Akad. Wiss. Lett. SSR, 1958, 115.



Periodensystem der Elemente. Der induktive Effekt (F-Effekt) nimmt in folgender Reihe ab:



Entsprechendes gilt auch für den F-Effekt der Alkoxy- bzw. Alkylmercapto-Gruppen:



Die Aktivierung am C_5 reicht zur elektrophilen Substitution durch die Alkylmercapto-Gruppe noch aus, um C_5 -halogenierte Verbindungen zu gewinnen.

Die elektronenabstoßende Eigenschaft der Alkylmercapto-Gruppe wirkt sich nicht nur auf den Benzolring des Chinolinring-systems aus, sondern sie erhöht noch geringfügig die Aktivität des tertiären Stickstoffatoms gegenüber Brom-additionsreaktionen.

Bei den 8-Alkoxychinolinen wird die Bromierung innerhalb von 2 Stunden bei $10-20^\circ$ beendet. Diese Reaktionsbedingungen führen jedoch bei den 8-Alkylmercaptochinolinen noch nicht zum Ziel. Hier gelingt erst bei der Reaktionstemperatur von $80-90^\circ$ und bei einer Reaktionszeit von 10 Stunden die Bromierung.

Zur näheren Charakterisierung der 8-Alkylmercapto- und 5-Brom-8-alkylmercaptochinoline werden die Pikrate dargestellt.

3. Infrarotspektroskopische Studien

Die IR-Spektren von bromierten 8-Alkylmercaptochinolinen werden in den Bereichen von $500-700 \text{ cm}^{-1}$ und von $700-1600 \text{ cm}^{-1}$ aufgenommen.

Zum Vergleich der Banden werden Spektren von Thioanisol, 8-Methoxychino-

Abb. 1. N-Brom-succinimid

lin bzw. 5-Brom-8-methoxy-chinolin und von N-Brom-succinimid herangezogen.

Zur besseren Übersicht werden die aufgenommenen Bereiche der entsprechenden Verbindungen und der dazugehörigen Abbildungen wie folgt gekennzeichnet (s. Tab. 1).

Tabelle 1

Abbildung	Verbindung	Aufgenommener Frequenzber. cm^{-1}
1	N-Brom-succinimid	400—4000
2	8-Methoxy-chinolin	490— 850
3		700—1800
4	5-Brom-8-methoxy-chinolin	500— 900
5		700—1800
6	Thioanisol	550— 900
7		700—2000
8	8-Methyl-mercapto-chinolin	550— 700
9		700—1800
10	1,1,1,5-Tetra-brom-8-methyl-mercapto-chinolin	600— 900
11		700—1800
12	5-Brom-8-methyl-mercapto-chinolin	550— 900
13		700—1800
14	8-Äthyl-mercapto-chinolin	550— 700
15		700—1800
16	8-n-Propyl-mercapto-chinolin	550— 700
17		700—1800

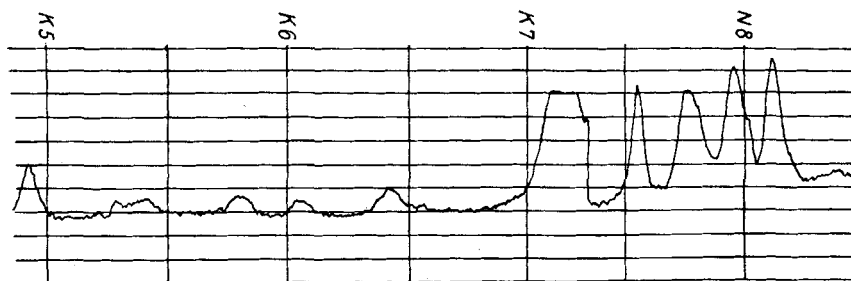


Abb. 2. 8-Methoxy-chinolin

Über die Lage zur Banden der C—S—C- und zur C—Br-Anordnung im Benzolring des Moleküls geben die Spektren der Bereiche 400 bzw. 550 bis 700 cm^{-1} Aufschluß (s. Tab. 2).

Tabelle 2

Verbindung	C—S—C	C—Br
8-Methyl-mercapto-chinolin	655 cm^{-1}	—
8-Äthyl-mercapto-chinolin	657 cm^{-1}	—
8-n-Propyl-mercapto-chinolin	657 cm^{-1}	—
1,1,1,5-Tetra-brom-8-methyl-mercapto-chinolin	662 cm^{-1}	572 cm^{-1}
5-Brom-8-methyl-mercapto-chinolin	663 cm^{-1}	572 cm^{-1}
5-Brom-8-methoxy-chinolin	—	572 cm^{-1}

Die Übersichtsspektren von $700\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$ ermöglichen die Festlegung der Banden von Alkylgruppen und von der $\text{C—O—C}_{\text{cycl.}}$ -Gruppierung.

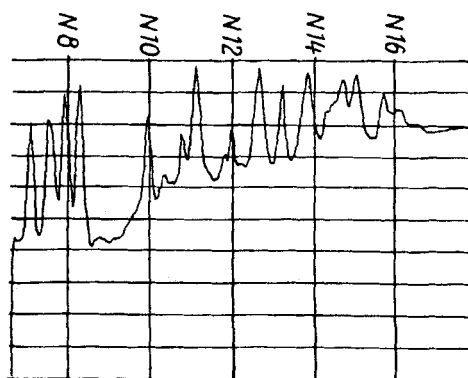


Abb. 3. 8-Methoxy-chinolin

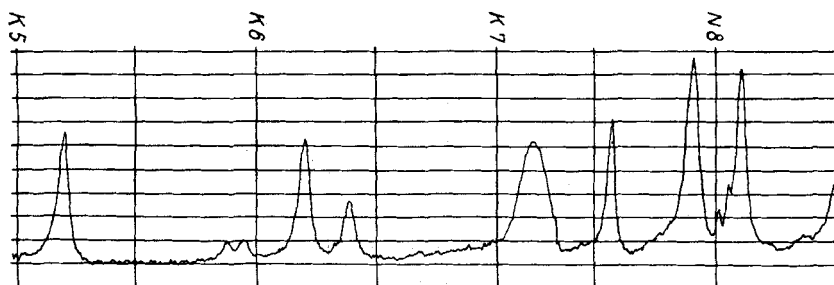


Abb. 4. 5-Brom-8-methoxy-chinolin

Nach W. BRÜGEL⁴⁾ wird die Methylgruppe durch eine Bande im Bereiche $1435\text{--}1480\text{ cm}^{-1}$ charakterisiert, für die Äthyl- und n-Propyl-

⁴⁾ W. BRÜGEL, Einführung in die Ultrarotspektroskopie, Darmstadt 1957, S. 242 u. S. 244.

Gruppe sind Bereiche von $770\text{--}785\text{ cm}^{-1}$ bzw. $730\text{--}750\text{ cm}^{-1}$ erkannt worden.

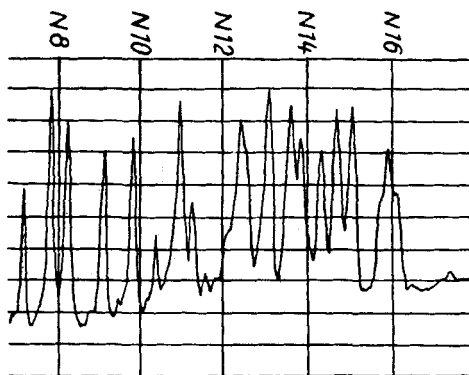


Abb. 5. 5-Brom-8-methoxy-chinolin

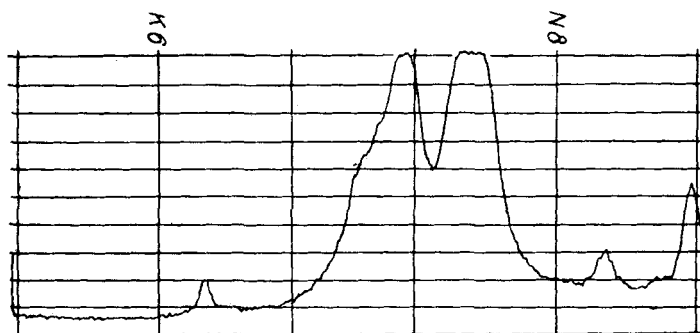


Abb. 6. Thioanisol

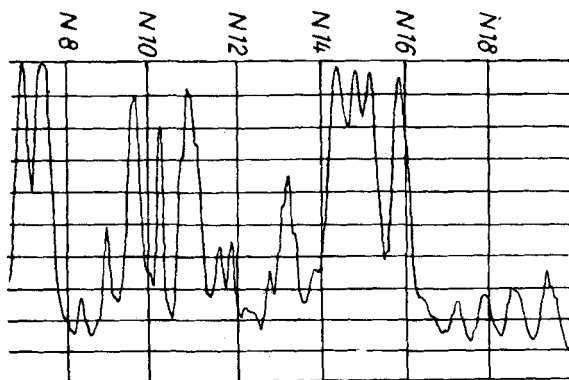


Abb. 7. Thioanisol

Beim Vergleich der IR-Spektren von Methoxy- bzw. Methyl-mercapto-chinolinen werden bezüglich der CH_3 -Bande Unterschiede festgestellt.

Die Bande der Methylgruppe von 8-Methoxy- bzw. von 5-Brom-8-methoxy-chinolin liegt bei 1466 cm^{-1} . Demgegenüber ver-

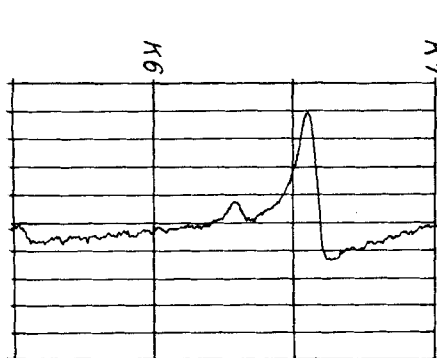


Abb. 8. 8-Methyl-mercapto-chinolin

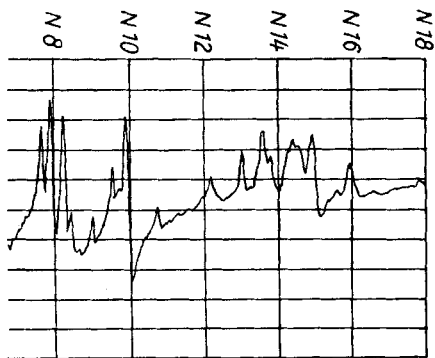


Abb. 9. 8-Methyl-mercapto-chinolin

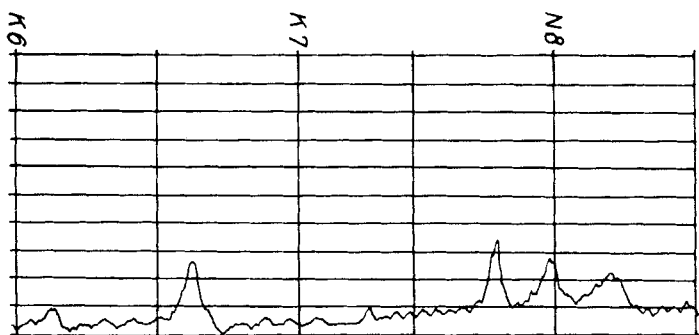


Abb. 10. 1,1,1,5-Tetra-brom-8-methyl-mercapto-chinolin

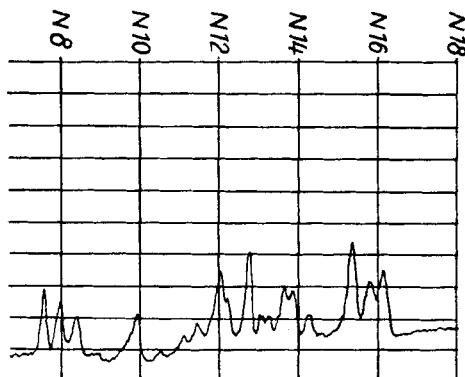


Abb. 11. 1,1,1,5-Tetra-brom-8-methyl-mercapto-chinolin

lagert sich die Bande der schwefelgebundenen Methylgruppe zur Wellenzahl $1428\text{ bzw. }1430\text{ cm}^{-1}$ hin.

Die maßgebenden Banden der schwefelgebundenen Äthyl- und n-Propyl-Gruppe werden durch die beiden Werte 750 bzw. 766 cm^{-1} gekennzeichnet. Es ist auffallend, daß sich die Wellenzahl der schwefelgebundenen Methylgruppe (1428 cm^{-1}) über den Wert der Äthylgruppe (1450 cm^{-1}) bis zur Wellenzahl der n-Propyl-Gruppe (1458 cm^{-1}) erhöht.

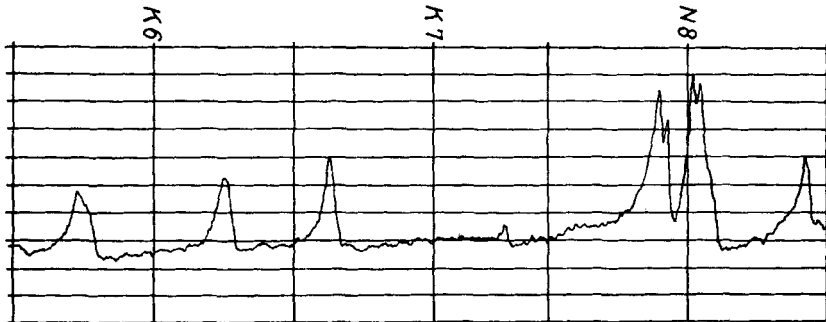


Abb. 12. 5-Brom-8-methyl-mercapto-chinolin

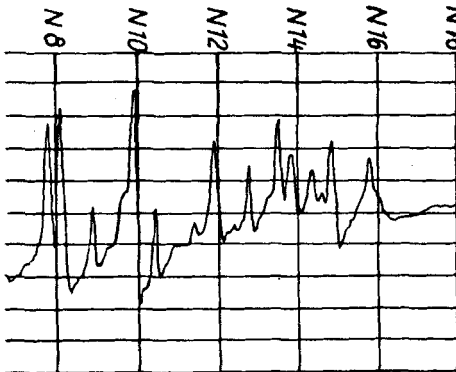


Abb. 13. 5-Brom-8-ethyl-mercapto-chinolin

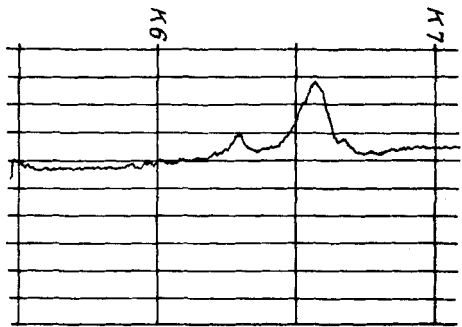


Abb. 14. 8-Äthyl-mercapto-chinolin

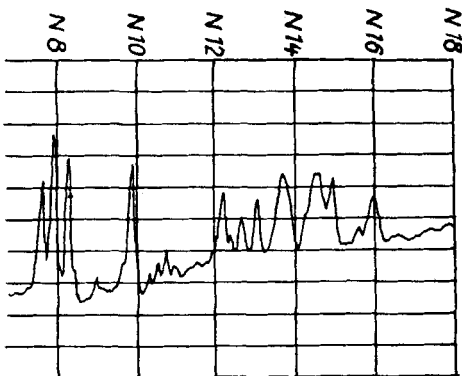


Abb. 15. 8-Äthyl-mercapto-chinolin

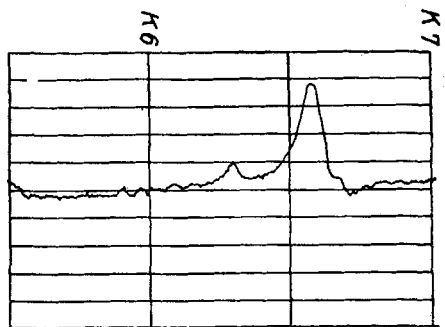


Abb. 16. 8-n-Propyl-mercapto-chinolin

4. Biologische Untersuchungsergebnisse

Die getesteten Verbindungen, 5-Brom-8-n-propyl-mercapto- und 5-Brom-8-n-butyl-mercapto-chinolin, sind im Gegensatz zu den entsprechenden 8-Alkoxyderivaten fungistatisch und bakteriostatisch ohne

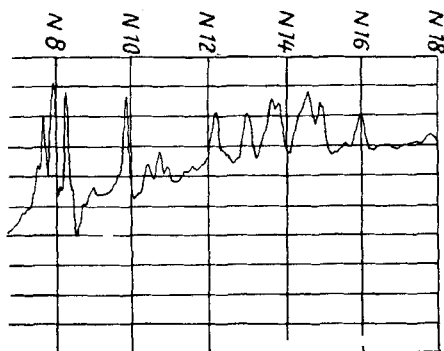


Abb. 17. 8-n-Propyl-mercapto-chinolin

Wirkung. Die Substitution des Sauerstoffatoms durch Schwefel hebt die in dieser Chinolingrouppe vorhandene biologische Aktivität völlig auf.

Pharmakologische Nachprüfungen dieser beiden Substanzen haben ergeben, daß sie analgetisch bei geringfügiger Toxizität (LD_{50} 1550 mg bzw. 2300 mg/kg Maus) wirksam sind. Es ist bemerkenswert, daß das Butylderivat praktisch ungiftig ist, aber eine bessere analgetische Wirkung aufweist als die n-Propylverbindung.

5. Beschreibung der Versuche

5.1 8-Methyl-mercapto-chinolin

7,8 g (0,035 Mol) Chinolinsulfochlorid-(8) werden in 24 ml konz. Salzsäure gelöst und filtriert. Das Filtrat wird unter Rühren zur Lösung von 24 g Zinn-(II)-chlorid in 60 ml konz. Salzsäure getropft, wobei das gelbe Zinndoppelsalz des 8-Mercapto-chinolins auskristallisiert. Dieses wird mit verd. Salzsäure (3 Teile Wasser, 1 Teil konz. Salzsäure) gewaschen und mit 100 ml 15proz. Kalilauge in der Siedehitze zersetzt. Die gelbe Lösung wird filtriert, mit 100 ml Wasser verdünnt und nach dem Abkühlen teilweise mit 5 g (0,04 Mol) Dimethylsulfat geschüttelt.

Farblose Stäbchen (Benzin 100—120; A-Kohle) Fp. 84°.

Ausbeute: 5 g (82,0% d. Th.).

Analyse: $C_{10}H_9NS$ (175,2).

ber.: C 68,56; H 5,18; N 7,99. gef.: 68,63; 5,22; 7,98.

Pikrat: Zitronengelbe Nadein (A) Fp. 143°.

5.2 8-Äthyl-mercapto-chinolin

Die nach 5.1 aus 7,8 g (0,035 Mol) Chinolinsulfocchlorid-(8) erhaltene gelbe Lösung des Kaliumsalzes von 8-Mercapto-chinolin wird unter Rühren solange mit 5 g (0,045 Mol) Äthylbromid zum Sieden erhitzt, bis sich die Lösung entfärbt hat. Die Reaktion ist etwa nach 10 Minuten beendet. Das überschüssige Äthylbromid wird im Vakuum entfernt, und das resultierende 8-Äthyl-mercapto-chinolin kristallisiert.

Farblose Stäbchen (Benzin 80—90: A-Kohle) Fp. 54°.

Ausbeute: 5,3 g (80,3% d. Th.).

Analyse: $C_{11}H_{11}NS$ (189,3).

ber.: N 7,40; gef.: 7,27.

Pikrat: Zitronengelbe Nadeln (A) Fp. 135°.

(Tab. 3 faßt die übrigen 8-Alkyl-mercapto-chinoline zusammen.)

Tabelle 3
8-Alkyl-mercapto-chinoline

Alkyl-	n-Propyl-	i-Propyl-	n-Butyl-	i-Butyl
Summenformel	$C_{12}H_{13}NS$	$C_{12}H_{13}NS$	$C_{13}H_{15}NS$	$C_{13}H_{15}NS$
Mol.-Gew.	203,3	203,3	217,3	217,3
Reaktionszeit [min]	20	60	30	60
Kristallform/ Fp °C	farbl. Rhomben (Benzin 30—50)/45	farbl. Rhomben (Benzin 100—120)/67	farbl. Stäbchen (Benzin 30—50)/35	farbl. Rhomben (A)/64
Aus- g	5,5	5,4	5,9	5,8
beute % d. Th.	77,5	76,1	77,6	76,3
Pikrat/Fp °C	zitronengelbe Nadeln(A)/139	zitronengelbe Nadeln(A)/137	zitronengelbe Nadeln(A)/129	zitronengelbe Nadeln(A)/132
ber.: C	70,88	—	—	71,84
H	6,44	—	—	6,96
N	6,89	6,89	6,45	6,45
Ana- lyse				
gef.: C	70,48	—	—	71,41
H	6,34	—	—	6,87
N	6,60	6,83	6,51	6,61

5.3 1,1,1,5-Tetra-brom-8-methyl-mercapto-chinolin

3,5 g (0,02 Mol) 8-Methyl-mercapto-chinolin werden in 25 ml Eisessig gelöst und mit 2,7 ml (8,4 g; 0,05 Mol) Brom versetzt. Diese Reaktionslösung wird 10 Stunden unter Rühren auf 80—90° erhitzt. Aus der erkalteten Lösung scheidet sich das 1,1,1,5-Tetra-brom-8-methyl-mercapto-chinolin ab. (Zur Analyse wird es nochmals aus Eisessig umkristallisiert, während zur Weiterverarbeitung das Rohprodukt verwendet wird.)

Orangefarbene Nadeln (Eg) Fp. 122°.

Ausbeute: 8,9 g (89,9% d. Th.).

Analyse: $C_{10}H_8Br_4NS$ (493,9)

ber.: N 2,84; gef.: 2,99.

(Tab. 4 gibt eine Übersicht über die dargestellten 1,1,1,5-Tetra-brom-8-alkyl-mercapto-chinoline.)

Tabelle 4
1,1,1,5-Tetra-brom-8-alkyl-mercapto-chinoline

Alkyl-	Äthyl-	n-Propyl-	i-Propyl-	n-Butyl-	i-Butyl-	
Summenformel	$C_{11}H_{10}Br_4NS$	$C_{12}H_{12}Br_4NS$	$C_{12}H_{12}Br_4NS$	$C_{13}H_{14}Br_4NS$	$C_{13}H_{14}Br_4NS$	
Mol-Gew.	507,9	522,0	522,0	536,0	536,0	
Kristallform/Fp °C	orangefar- bene Nadeln (Eg)/108	orangefar- bene Nadeln (Eg)/97	orangefar- bene Nadeln (Eg)/133	orangefar- bene Nadeln (Eg)/75	orangefar- bene Nadeln (Eg)/96	
Aus- beute	g	9,1	9,5	9,4	9,4	
	%d.Th.	89,3	91,3	90,4	88,8	87,9
Ana- lyse	ber.: C	26,01	27,61	27,61	—	29,12
	H	1,98	2,32	2,32	—	2,63
	N	2,76	2,68	2,68	2,61	2,61
	gef.: C	26,39	27,41	27,18	—	28,91
	H	2,12	2,60	2,38	—	2,83
	N	2,68	2,73	2,83	2,73	2,74

5.4. 5-Brom-8-methyl-mercapto-chinolin

9,9 g (0,02 Mol) 1,1,1,5-Tetra-brom-8-methyl-mercapto-chinolin werden mit 50 ml Azeton zum 5-Brom-8-methyl-mercapto-chinolin-hydrobromid zersetzt. Mit 100 ml 10proz. Kalilauge entsteht hieraus die freie Base.

Farblose Nadeln (Benzin 80—90; A-Kohle) Fp. 88°.

Ausbeute: 3,2 g (62,7% d. Th.).

Analyse: $C_{10}H_8BrNS$ (254,1).

ber.: N 5,51; gef.: 5,47.

Hydrobromid: Gelbe Nadeln, Fp. 198° (Z).

Pikrat: Gelbe Nadeln (A), Fp 126°.

(Weitere dargestellte 5-Brom-8-alkyl-mercapto-chinoline enthält Tab. 5.)

Tabelle 5
5-Brom-8-alkyl-mercapto-chinoline

Alkyl-	Äthyl-	n-Propyl-	i-Propyl-	n-Butyl-	i-Butyl-	
Summenformel	C ₁₁ H ₁₀ NSBr	C ₁₂ H ₁₂ NSBr	C ₁₂ H ₁₂ NSBr	C ₁₃ H ₁₄ NSBr	C ₁₃ H ₁₄ NSBr	
Mol.-Gew.	268,2	282,2	282,2	296,2	296,2	
Kri- stall- form/ Fp. °C	Base farblose Nadeln (PÄ 80—90)/ 55	farblose Rhomben (PÄ 30—50)/ 46	farblose Rhomben (PÄ 70—80)/ 75	farblose Rhomben (PÄ 30—50)/ 44	farblose Rhomben (PÄ 40—60)/ 35	
	Hydro- bromid gelbe Nadeln/ 237 (Z)	gelbe Nadeln/ 187 (Z)	gelbe Nadeln/ 228 (Z)	gelbe Nadeln/ 208 (Z)	gelbe Nadeln/ 176 (Z)	
	Pikrat zitronen- gelbe Na- deln (A)/120	zitronen- gelbe Na- deln (A)/115	zitronen- gelbe Na- deln (A)/158	zitronen- gelbe Na- deln (A)/124	zitronen- gelbe Na- deln (A)/137	
Aus- beute % d. Th.	g 3,2	3,4	3,0	3,5	2,9	
Ana- lyse	ber.: C	—	51,06	—	—	
	H	—	4,29	—	—	
	N	5,22	4,97	4,97	4,73	4,73
	gef.: C	—	50,97	—	—	—
	H	—	4,44	—	—	—
	N	5,18	4,86	5,07	4,80	4,79

Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 22. Dezember 1961.