

8. *m*-Dimethylaminophenol-dodecyläther.

8.8 g (0.05 Mole) *m*-Dimethylamino-kaliumphenolat, 11.5 g (0.055 Mole) *n*-Dodecylchlorid, 0.2 g wasserfreies Chlorzink und 5 ccm absolut. Alkohol werden 6—8 Stdn. im Bombenrohr auf 180° erhitzt. Man nimmt in Äther auf, filtriert, verdampft und destilliert. Der Dimethylaminooäther geht als Öl bei 200—210° (3 mm) über und erstarrt sofort. Ausb. 6.8—7 g. Aus absol. Alkohol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 28—29° (Kofler).

2.890 mg Sbst.: 8.40 mg CO₂, 3.02 mg H₂O. — 6.604 mg Sbst.: 0.261 ccm N₂ (22°, 767 mm). — 4.862 mg Sbst.: 7.10 mg AgJ (Methylimid).

C₂₀H₃₅ON (305.3). Ber. C 78.61, H 11.55, N 4.59, CH₃ 9.84.

Gef. „ 79.27, „ 11.99, „ 4.61, „ 9.34.

Die Löslichkeitseigenschaften sind denjenigen der *o*-Verbindung ähnlich.

9. *m*-Trimethylammonium-phenoldodecyläther-methosulfat (II).

10.2 g ($\frac{1}{20}$ Mol) *m*-Dimethylaminooäther werden mit 5 ccm Benzol übergossen und mit 4.5 g Dimethylsulfat ($\frac{1}{28}$ Mol) 1—2 Stdn. im Ölbad auf 120° erhitzt. Nach der üblichen Reinigung erhielten wir 11.9 g (83% d. Th.) quartäres Salz, das sich aus Essigester in sternförmig angeordneten, farblosen Nadelchen vom Schmp. 82—83° (Kofler) abschied.

3.815 mg Sbst.: 8.61 mg CO₂, 3.33 mg H₂O. — 6.612 mg Sbst.: 0.174 ccm N₂ (19°, 756 mm). — 4.557 mg Sbst.: 9.56 mg AgJ (Methylimid).

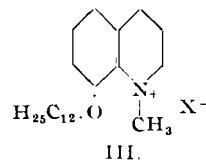
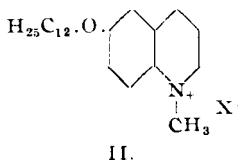
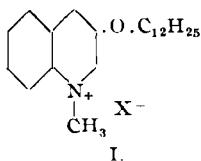
C₂₂H₄₁O₅NS (431.3). Ber. C 61.21, H 9.58, N 3.25, CH₂ 13.92.

Gef. „ 61.55, „ 9.76, „ 3.06, „ 13.42.

176. Richard Kuhn und Otto Westphal: Über Invertseifen V; quartäre Salze von stellungsisomeren Oxy-chinolinäthern.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie. (Eingegangen am 9. August 1940)]

In der voranstehenden Untersuchung wurde geprüft, welchen Einfluß die *o*-, *m*- und *p*-Stellung einer quartären Ammoniumgruppe am Phenol-*n*-dodecyläther auf die bactericiden Eigenschaften ausübt. Hier wird in entsprechender Weise über die Methosulfate des 3-, 6- und 8-Oxy-chinolin-dodecyläthers berichtet.



Diese Salze sind schön krystallisierende Substanzen, deren wäßrige Lösungen lebhaft blau bis violett fluorescieren und stark schäumen. In den meisten organischen Mitteln, mit Ausnahme von Äther und Petroläther, sind sie gut löslich. Die Schmelzpunkte der quartären Methosulfate fallen in der Reihe 3-, 6-, 8- ab, und in derselben Reihenfolge verringert sich auch die Tropfenzahl der 0.1-proz. wäßrigen Lösungen (Tafel 1).

Tafel 1.

Substanz	Freie Base	Chlorhydrat	Methosulfat	Tropfenzahl ¹⁾
3-Lauroxy-chinolin	Schmp. 42°	—	Schmp. 115-116°	89.1
6-Lauroxy-chinolin	Schmp. 45°	Schmp. 150-151°	Schmp. 70°	84.0
8-Lauroxy-chinolin	Schmp. 25°	Schmp. 83°	Schmp. 24-26°	76.3

Frl. Dr. M. von Czernicki-Hrebeljanowitsch hat die 3 Isomeren am Hygienischen Institut der Universität Heidelberg (Prof. Dr. E. Rodenwaldt) an Staphylokokken (Mischkultur), Paratyphus B-, Diphtherie-, Coli- und Friedländer-Bazillen geprüft. Es wurde bestimmt, welche Konzentration der Salze einerseits erforderlich war, um nach 10 Min. Einwirkung bei etwa 20°, in mindestens 4 Parallelversuchen, ohne Ausnahme die Erreger restlos zu töten (Tafel 2); andererseits jene Konzentration, bei der, wiederum in mindestens 4 Parallelversuchen, ohne Ausnahme regelmäßig noch Wachstum eintrat (Tafel 3).

Tafel 2. Tötungsgrenzen.

Sbst.	Formel	Staph.	Parat. B	Dipht.	Coli	Friedländer
3-	I	1:1200	1:3200	1:9600	1:9600	1:4800
6-	II	1:4800	1:1600	1:2400	1:19200	1:3200
8-	III	1:4800	1:3200	1:3200	1:6400	1:4800

Tafel 3. Wachstumsgrenzen.

Sbst.	Formel	Staph.	Parat. B	Dipht.	Coli	Friedländer
3-	I	1:6400	1:6400	1:25600	1:12800	1:6400
6-	II	1:25600	1:12800	1:12800	1:25600	1:12800
8-	III	1:25600	1:25600	1:51200	1:9600	1:6400

Es ergab sich, daß bei den hier untersuchten Invertseifen der Chinolinreihe die Stellungsisomerie der Lauroxy-Gruppen keinen auffallenden Einfluß auf die bactericiden Wirkungen ausübt. Dies zeigte sich auch gegenüber Sbm. plantarum (B. acetylcholini, Keil 10 S), an dem Hr. Dr. E. F. Möller diejenigen Konzentrationen der Methosulfate bestimmt hat, bei denen auch noch nach 3 Tagen das Wachstum (lichtelektrische Trübungsmessung) vollständig gehemmt war.

Er fand 1:800000 für I, 1:800000 für II und 1:1600000 für III. Diese Werte entsprechen, wie auch die in den Tafeln 2 und 3 für pathogene Mikroorganismen verzeichneten, annähernd denjenigen, die unter denselben Bedingungen für Lauryl-dimethyl-benzyl-ammoniumsalze ermittelt worden sind.

Frl. Dr. M. von Czernicki-Hrebeljanowitsch und Hrn. Dr. E. F. Möller haben wir für die Ausführung des bacteriologischen Teils der Arbeit, Frl. A. Seeliger für eifrige präparative Unterstützung zu danken.

Beschreibung der Versuche.

1) 3-Oxy-chinolin-dodecyläther.

Das als Ausgangsmaterial dienende 3-Oxy-chinolin wurde aus 3-Bromchinolin²⁾ über das 3-Amino-chinolin dargestellt.

¹⁾ Tropfenzahl für reines Wasser 43.8; Versuchstemperatur 21°; 0.1-proz. Lösungen der Methosulfate. ²⁾ A. Claus u. F. Collischonn, B. 19, 2765 [1886].

6 g 3-Brom-chinolin wurden mit 12 ccm konz. wäßr. Ammoniak ($d = 0.910$) und 0.3—0.5 g Kupferoxyd im Rohr 14 Stdn. auf 140—150° erhitzt³⁾. Das Reaktionsgemisch trennte sich in der Kälte in 2 Schichten. Die obere, schwach gelb gefärbte, wäßrige Schicht wurde beim Öffnen des Rohres (O_2) sofort tiefblau. Die untere, braun gefärbte, stellte das rohe 3-Amino-chinolin dar, das man in Chloroform aufnahm und beim Verdampfen des Lösungsmittels unmittelbar krystallisiert erhielt. Man löste in heißem Methanol, behandelte mit Tierkohle und spritzte mit Wasser an. Ausb. 92% d. Th. vom Schmp. 83—84°. Der Austausch der Amino- gegen die Hydroxy-Gruppe erfolgte nach W. H. Mills und W. H. Watson⁴⁾. Das Kaliumsalz des 3-Oxy-chinolins fiel aus der alkohol. Lösung auf Zusatz von Kaliumalkoholat als gelbes krystallines Pulver aus. Durch Zusatz von Äther oder von Essigester konnte man die Abscheidung vervollständigen.

15 g 3-Oxy-chinolin-kalium wurden mit 21 g Laurylbromid und 15 ccm Alkohol 6 Stdn. im Rohr auf 180° erhitzt. Das dunkelrote Reaktionsprodukt digerierten wir mit Äther, filtrierten vom Kaliumbromid ab und wuschen den Äther 3-mal mit *n*-NaOH und dann mit Wasser. Die Natronlauge färbte sich nur schwachgelb. Die Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, verdampft und der Rückstand unter 2 mm destilliert. Der zwischen 205° und 220° übergehende Äther erstarrte zum großen Teil in langen weichen Nadeln und wog nach dem Abpressen auf Ton 13 g. Zur Analyse wurde in wenig Alkohol gelöst, mit Tierkohle behandelt und noch warm mit warmem Wasser bis zur beginnenden Trübung angespritzt. Bei 0° schied sich der 3-Oxy-chinolin-dodecyläther in nahezu farblosen Nadelchen vom Schmp. 42° (Kofler) ab.

3.860 mg Sbst.: 11.34 mg CO_2 , 3.355 mg H_2O . — 5.852 mg Sbst.: 0.232 ccm N_2 (754 mm, 190).

$C_{21}H_{31}ON$ (313.3). Ber. C 80.44, H 9.97, N 4.47. Gef. C 80.12, H 9.72, N 4.60.

2) *N*-Methyl-[3-oxy-chinolinium-dodecyläther]-methosulfat (I).

2 g 3-Oxy-chinolin-dodecyläther, 0.9 g Dimethylsulfat und 6 ccm Toluol wurden 3—4 Stdn. unter Rückflußkühlung im Ölbad bei 120° gehalten. Das Methosulfat krystallisierte beim Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. aus. Es wurde in heißem Essigester gelöst, aus dem sich bei 0° glänzende, irisierende Flitter abschieden. Schmp. 115—116° (Kofler).

3.890 mg Sbst.: 8.890 mg CO_2 , 2.95 mg H_2O . — 7.265 mg Sbst.: 0.206 ccm N_2 (21°, 746 mm).

$C_{23}H_{33}O_5NS$ (439.3). Ber. C 62.83, H 8.50, N 3.19. Gef. C 62.53, H 8.48, N 3.23.

3) 6-Oxy-chinolin-dodecyläther.

16 g 6-Oxy-chinolin-kalium und 18 g Laurylchlorid lieferten in 20 ccm Alkohol (6 Stdn., 180°) den genannten Äther als rötliches, grün fluoreszierendes Öl vom Sdp.₂ 235°, aus dem durch Übergießen mit ätherischer Chlorwasserstoffsäure 24 g Chlorhydrat gewonnen wurden. Dieses krystallisierte aus Essigester unter Zusatz von etwas Alkohol in feinen, verzweigten farblosen Nadelchen vom Schmp. 150—151° (Kofler).

3.995 mg Sbst.: 10.32 mg CO_2 , 3.22 mg H_2O . — 6.053 mg Sbst.: 0.224 ccm N_2 (22°, 760 mm).

$C_{21}H_{33}ONCl$ (349.7). Ber. C 72.06, H 9.22, N 4.00. Gef. C 71.45, H 9.02, N 4.28.

³⁾ Vergl. auch R. R. Renshaw u. H. L. Friedmann, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 3320 [1939]. ⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **97**, 741 [1910].

Die Suspension des umkristallisierten Chlorhydrats in warmem Wasser schied auf Zusatz der berechneten Menge 2-n. Natronlauge den 6-Oxy-chinolin-dodecyläther ab, der in Äther aufgenommen wurde und nach dem Verjagen des Lösungsmittels bei 0° erstarrte. Zur Analyse wurde er in 10 Tln. Alkohol gelöst, mit Tierkohle behandelt und vorsichtig mit Wasser angespritzt. Die Base schied sich in der Kälte in Form von zentimeterlangen, weichen, verfilzten Stäbchen ab. Schmp. 45° (Kofler).

3.995 mg Sbst.: 11.785 mg CO₂, 3.575 mg H₂O. . . 6.564 mg Sbst.: 0.253 ccm N₂ (21°, 752 mm).

C₂₁H₃₁ON (313.3). Ber. C 80.44, H 9.97, N 4.47. Gef. C 80.42, H 10.01, N 4.43.

4) *N*-Methyl-[6-oxy-chinolinium-dodecyläther]-methosulfat⁵⁾ (II).

Das der 3-Verbindung entsprechend gewonnene Salz kristallisierte aus Essigester nach Zusatz von etwas Äther in feinen Nadelchen vom Schmp. 70° (Kofler, teilweise Zers.).

3.775 mg Sbst.: 8.350 mg CO₂, 2.84 mg H₂O. . . 7.037 mg Sbst.: 0.197 ccm N₂ (24°, 753 mm).

C₂₂H₃₇O₅NS (439.3). Ber. C 62.83, H 8.50, N 3.19. Gef. C 63.02, H 8.42, N 3.19.

Dieses Methosulfat ließ sich aus Wasser, das bei 37° etwa 0.5% aufnahm, gut umkristallisieren.

5) 8-Oxy-chinolin-dodecyläther.

20 g 8-Oxy-chinolin-kalium wurden mit 28 g Laurylbromid und 20 ccm Alkohol 7 Stdn. bei 160—170° gehalten. Die Destillation der Rohbase ergab 18 g vom Sdp.₂ 214—219°. Bei Wiederholung der Destillation ging praktisch alles bei 225° (3 mm) über und erstarrte bald. Schmp. 25°.

3.963 mg Sbst.: 11.477 mg CO₂, 3.497 mg H₂O. . . 5.515 mg Sbst.: 0.233 ccm N₂ (24°, 753 mm).

C₂₁H₃₁ON (313.3). Ber. C 80.44, H 9.97, N 4.47. Gef. C 79.94, H 9.87, N 4.67.

Schüttelte man die Base mit 2-n. HCl, so verwandelte sich alles in das schwer wasserlösliche Chlorhydrat. Aus Dioxan-Essigsäure schneeweisse Blättchen vom unscharfen Schmp. 73—80° (Kofler).

3.835 mg Sbst.: 10.10 mg CO₂, 3.17 mg H₂O. . . 6.504 mg Sbst.: 0.206 ccm N₂ (20°, 758 mm).

C₂₁H₃₁ON, HCl (349.7). Ber. C 72.06, H 9.22, N 4.00. Gef. C 71.94, H 9.25, N 3.80.

6) *N*-Methyl-[8-oxy-chinolinium-dodecyläther]-methosulfat (III).

Aus 4 g 8-Äther und 1.62 g Dimethylsulfat in 12 ccm Toluol (2 Stdn., 120°). Aus Essigester-Petroläther fielen bei scharfer Kühlung rhombische hygroskopische Blättchen vom Schmp. ~ 23° aus, die nicht nur in Wasser sondern auch in fast allen organischen Mitteln mit Ausnahme von Petroläther sehr leicht löslich waren.

3.920 mg Sbst.: 8.83 mg CO₂, 2.955 mg H₂O. . . 5.954 mg Sbst.: 0.169 ccm N₂ (23°, 746 mm).

C₂₃H₃₇O₅NS (439.3). Ber. C 62.83, H 8.50, N 3.19. Gef. C 61.43, H 8.43, N 3.21.

⁵⁾ Die Chlorbenzylate und Chlormethylate dieses und anderer 6-Oxy-chinolin-äther finden sich im Dtsc. Reichs-Pat. 682441 (I. G. Farbenindustrie A.-G., G. Domagk), im Franz. Pat. 781812 (I. G. Farbenindustrie A.-G.) sowie im Amer. Pat. 2152047 (Alba Pharmaceutical Co. Inc.).