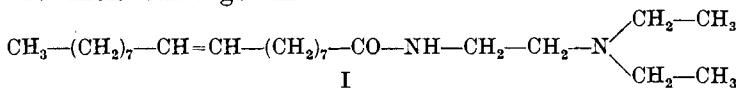


206. Über invertseifenartige Desinfektionsmittel aus der Reihe  
des 8-Oxychinolins und des 1-Oxynaphthalins

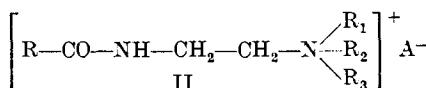
von Werner Bosshard.

(13. X. 44.)

1928 gewannen *M. Hartmann* und *H. Kägi*<sup>1)</sup> basische Amide durch Einwirkung höherer Fettsäuren auf aliphatische Diamine. Die Kondensationsprodukte besaßen in stark saurer, ja selbst mineral-saurer Lösung Seifencharakter, während ihn die gewöhnlichen Seifen nur in neutraler bzw. alkalischer Lösung zeigen. Die neuen Verbindungen wurden von ihren Entdeckern deswegen „saure Seifen“ genannt. Als Haupttypus dieser sauren Seifen kann das Diäthyl-aminoäthyl-oleyl-amid der Formel I, das „Sapamin“, in Form seiner wasserlöslichen Salze gelten.



Alkalien fällen aus den wässerigen Lösungen der Salze die freien Basen aus. Wird die tertiäre Verbindung in ein quaternäres Ammoniumsalz übergeführt, so entstehen Körper wie das Sapamin MS, die als Ammoniumsalze vom Typus II weder in saurer oder neutraler, noch in basischer Lösung ausgefällt werden und zugleich auch ihren Seifencharakter beibehalten.



(A = Anion, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Alkyl, R = Fettsäureradikal)

Bei den üblichen Seifen, den Alkalosalzen der höheren Fettsäuren III, trägt der Fettsäurekomplex eine negative (anionische) Ladung, bei den „sauren“ oder „umgekehrten“<sup>2)</sup> Seifen IV trägt der Fettsäurekomplex eine positive (kationische) Ladung.



*R. Kuhn* hat später den prägnanteren Ausdruck „Invertseifen“ für die „sauren“ oder „umgekehrten“ Seifen vorgeschlagen und das Gebiet der Invertseifen in den letzten Jahren auf breiter Basis bearbeitet. Von *O. Westphal* und *D. Jerchel* ist darüber kürzlich ein Übersichtsreferat veröffentlicht worden<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> *M. Hartmann* und *H. Kägi*, Angew. Ch. **41**, 127 (1928).

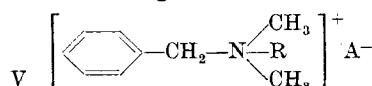
<sup>2)</sup> *F. Krafft* und Mitarb., B. **22**, 811 (1889); **29**, 1328, 1334 (1896); ferner *R. Scheuble* und *E. Loebel*, M. **25**, 341 (1904).

<sup>3)</sup> *O. Westphal* und *D. Jerchel*, Koll. Z. **101**, 213 (1942).

Die technischen Anwendungsmöglichkeiten für die Invertseifen sind sehr zahlreich; wichtig ist vor allem ihre Verwendung als Desinfektionsmittel. So schrieben *M. Hartmann* und *H. Kägi* (loc. cit.):

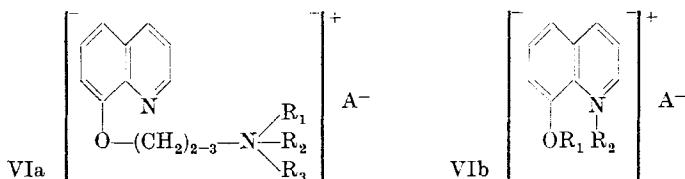
„Es hat sich gezeigt, dass saure Seifen für Kleinlebewesen erheblich giftiger sind als Alkaliseifen. Wie die Saponine haben sie eine grosse hämolytische Wirkung. Ferner sind sie ziemlich starke Antiseptika, wie Prof. *Doerr* gefunden hat.“

Diese Beobachtung hat sich für den Weiterausbau der Desinfektionsmittel-Synthese als ausserordentlich fruchtbringend erwiesen. Die bakteriziden Eigenschaften, die sich in idealer Weise mit dem Seifencharakter verbinden, wurden dann insbesondere von *G. Domagk* zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht, die in der Folge zu neuen Desinfektionsmitteln führten<sup>1)</sup>. Das Zephirol von *Domagk* leitet sich vom Typ der Formel V ab, in der R eine kürzere oder längere Paraffinkette darstellt, wobei ein Wirkungsoptimum bei 12 Kohlenstoffatomen vorzuliegen scheint.



Invertseifenartige Desinfektionsmittel haben rasch Eingang in die Praxis gefunden, ohne dass die bisher bekannt gewordenen Verbindungen alle an sie gestellten Anforderungen erfüllten. So konnte beispielsweise bisher noch kein genügend bakterizider Vertreter gefunden werden, der in fester Form vorliegt und gut in Wasser löslich ist. Die wenigen bisher als krystallisiert beschriebenen Verbindungen mit bakterizider Wirkung weisen in Wasser bei Zimmertemperatur ungenügende Löslichkeit auf.

Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigen sich in erster Linie mit einer Reihe neuer Invertseifen, die sich vom 8-Oxychinolin ableiten und Chinolyl-8-oxy-alkyl-trialkylammoniumsalze vom Typus VIa darstellen. Untersuchungen über die bakterizide Wirkung quaternärer Salze von 8-Oxychinolinäthern wurden zuerst von *R. Kuhn* und *O. Westphal* ausgeführt<sup>2)</sup>. Die *Kuhn*'schen Verbindungen vom Typus VIb enthalten z. B. in 8-Stellung des Chinolinkerns einen Dodecylrest ätherartig gebunden; die Wasserlöslichkeit wird durch die Überführung des Ringstickstoffes in ein quaternäres Ammoniumsalz erreicht.



<sup>1)</sup> *G. Domagk*, Dtsch. med. Wschr. 61, 829 (1935).

<sup>2)</sup> B. 73, 1105 (1940).

Im Gegensatz dazu befindet sich bei den Dialkylaminoalkyläthern des 8-Oxychinolins, den umittelbaren Ausgangsstoffen zu den neuen synthetischen Produkten, die salzbildende Gruppe in der Seitenkette. Die Alkylenbrücke vom Sauerstoff zum Stickstoff zählt 2 oder 3 Kohlenstoffatome. Die Bildung quaternärer Ammoniumsalze erfolgt hier mittels langkettiger Alkylhalogenide am Stickstoff der Seitenkette und nicht am Kernstickstoff.

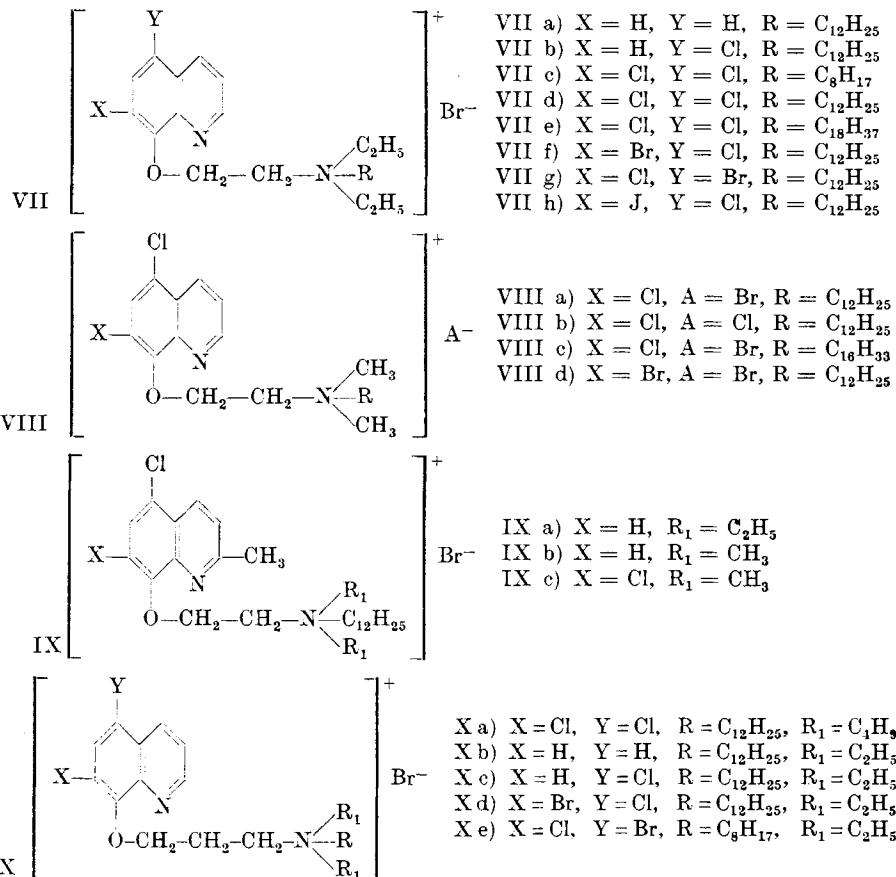
Aus einer früheren Arbeit von *M. Hartmann* und *H. Isler*<sup>1)</sup> war bekannt, dass basischen Äthern von Verbindungen der aromatischen und der Chinolinreihe an sich keine nennenswerte antiseptische Wirkung zukommt, dass sich diese aber durch Einführung eines oder mehrerer Halogenatome so weit steigern lässt, dass solche Verbindungen für antiseptische Zwecke Verwendung finden können. Wir haben nun eine grosse Zahl quaternärer Verbindungen synthetisiert, die in Stellung 5 und 7 des Chinolinringes mit Halogen substituiert sind, und diese mit den entsprechenden nicht quaternären oder quaternären halogenfreien Körpern in ihrer Wirkung verglichen, letzteres um zu sehen, wie sich durch die Einführung des Halogens das für die Wirksamkeit der invertseifenartigen Desinfektionsmittel so wichtige Gleichgewicht hydrophiler und hydrophober Gruppen verschiebt.

Es wurden folgende Verbindungen mit quaternärem Aminstickstoff neu dargestellt (Formel VII bis X; darin bedeuten X und Y Wasserstoff oder Halogen, R die langkettige Alkylseitenkette und A das Anion):

(Chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid	(VIIa)
(5-Chlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid	(VIIb)
(5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-octyl-ammoniumbromid	(VIIc)
(5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid vom Smp. 136°	(VIIId)
(5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid vom Smp. 70°	(VIIe)
(5-Chlor-7-brom-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid	(VIIIf)
(5-Brom-7-chlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid	(VIIg)
(5-Chlor-7-jod-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid vom Smp. 143°	(VIIh)
(5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid vom Smp. 106—107°	(VIIIA)
(5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumchlorid vom Smp. 77—79°	(VIIIB)
(5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-hexadecyl-ammoniumbromid vom Smp. 100—101°	(VIIIC)
(5-Chlor-7-brom-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid vom Smp. 95—100°	(VIIId)
(2-Methyl-5-chlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid	(IXa)
(2-Methyl-5-chlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid vom Smp. 128—129°	(IXb)

<sup>1)</sup> Ges. f. Chemische Industrie in Basel, D. R. P. 556324 v. 5. 4. 29.

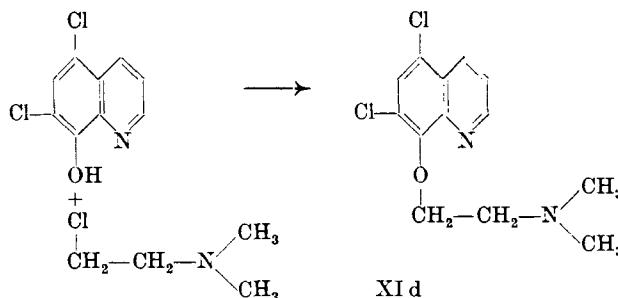
(2-Methyl-5,7-dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid vom Smp. 142°	(IXc)
(5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-propyl)-dibutyl-dodecyl-ammoniumbromid	(Xa)
(Chinolyl-8-oxy-propyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid	(Xb)
(5-Chlor-chinolyl-8-oxy-propyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid	(Xc)
(5-Chlor-7-brom-chinolyl-8-oxy-propyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid	(Xd)
(5-Brom-7-chlor-chinolyl-8-oxy-propyl)-diäthyl-octyl-ammoniumbromid	(Xe)



Die diesen Chinolyl-8-oxy-alkyl-trialkylammoniumsalzen zugrunde liegenden 8-(Dialkylamino-alkoxy)-chinoline lassen sich am einfachsten aus den entsprechenden 8-Oxy-chinolinen mittels Halogenalkyl-dialkylaminen in Aceton mit Pottasche darstellen<sup>1)</sup>. Wir geben als Beispiel die Darstellung von 8-(Dimethylamino-äthoxy)-5,7-dichlor-chinolin (XIId).

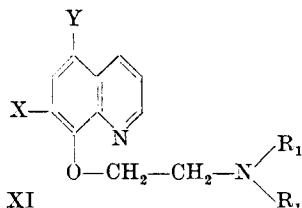
8-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-2-methyl-5-chlor-chinolin (XIIa) wurde durch Ringschluss nach *Döbner-Miller* aus 2-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chloranilin und Acetaldehyd dargestellt. Diese Dialkyl-

<sup>1)</sup> D. R. P. 556 324.

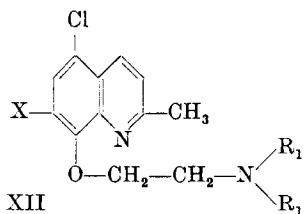


amine liefern meist gut krystallisierte Monohydrochloride oder seltener Dihydrochloride. So wurden die folgenden Verbindungen neu hergestellt:

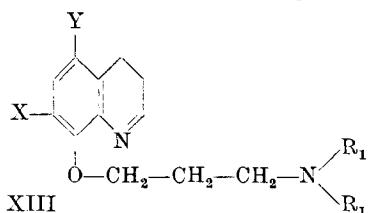
- 8-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chlor-chinolin-dihydrochlorid vom Smp. 184—185° (XIa)  
Grundkörper für die Verbindung VIIb.
- 8-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5,7-dichlor-chinolin-hydrochlorid vom Smp. 163—164° (XIb)  
Grundkörper für die Verbindungen VIIc—e.
- 8-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-brom-7-chlor-chinolin-hydrochlorid  
vom Smp. 151—152° (XIc)  
Grundkörper für die Verbindung VIIf.
- 8-( $\beta$ -Dimethylamino-äthoxy)-5,7-dichlor-chinolin-hydrochlorid vom Smp. 173° (XIId)  
Grundkörper für die Verbindungen VIIIa—c.
- 8-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-2-methyl-5-chlor-chinolin-dihydrochlorid  
vom Smp. 170—172° (XIIf)  
Grundkörper für die Verbindung IXa
- 8-( $\beta$ -Dimethylamino-äthoxy)-2-methyl-5-chlor-chinolin-hydrochlorid  
vom Smp. 190—200° (XIIf)  
Grundkörper für die Verbindung IXb.
- 8-( $\beta$ -Dimethylamino-äthoxy)-2-methyl-5,7-dichlor-chinolin-hydrochlorid (XIIf)  
Grundkörper für die Verbindung IXc.
- 8-( $\gamma$ -Dibutylamino-propoxy)-5,7-dichlor-chinolin-hydrochlorid  
vom Smp. 120—122° (XIIf)  
Grundkörper für die Verbindung Xa.
- 8-( $\gamma$ -Diäthylamino-propoxy)-chinolin-hydrochlorid vom Smp. 153—160° (XIIf)  
Grundkörper für die Verbindung Xb.
- 8-( $\gamma$ -Diäthylamino-propoxy)-5-chlor-chinolin-hydrochlorid vom Smp. 126—129° (XIIf)  
Grundkörper für die Verbindung Xc.
- 8-( $\gamma$ -Diäthylamino-propoxy)-5-chlor-7-brom-chinolin-hydrochlorid  
vom Smp. 186° (XIIf)  
Grundkörper für die Verbindung Xd.
- 8-( $\gamma$ -Diäthylamino-propoxy)-5-brom-7-chlor-chinolin-hydrochlorid vom Smp. 185° (XIIf)  
Grundkörper für die Verbindung Xe.



- XI a) X = H, Y = Cl, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 XI b) X = Cl, Y = Cl, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 XI c) X = Cl, Y = Br, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 XI d) X = Cl, Y = Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>



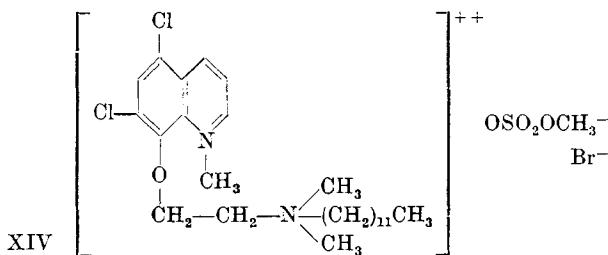
- XII a) X = H, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 XII b) X = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>  
 XII c) X = Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>



- XIII a) X = Cl, Y = Cl, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 XIII b) X = H, Y = H, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 XIII c) X = H, Y = Cl, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 XIII d) X = Br, Y = Cl, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 XIII e) X = Cl, Y = Br, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Die Umwandlung der Chinolyl-8-oxyalkyl-dialkylamine in ihre quaternären Ammoniumverbindungen (z. B. XI d in VIII a) erfolgt leicht durch Umsetzung mit etwas mehr als 1 Mol Alkylbromid bei 100–120°. Dabei lassen sich ziemlich grosse Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit feststellen. Aus den Ausbeuten bei gleichen Reaktionszeiten oder aus den Reaktionszeiten bei gleichen Ausbeuten lässt sich abschätzen, dass sich die Dimethylaminoverbindungen etwa 20 mal schneller umsetzen als die entsprechenden Diäthylaminverbindungen. Ausserdem reagieren die ersteren zum Unterschied von den letzteren noch recht gut mit den reaktionsträchtigeren Alkylchloriden.

Durch weitere energische Einwirkung von Halogenalkylen auf die quaternären Verbindungen kann auch der Kernstickstoff, jedoch nur sehr langsam, quaternisiert werden. Mit steigender Kohlenstoffzahl des Halogenalkyls nimmt aber die Reaktionsgeschwindigkeit ab. Bei Verwendung des energisch reagierenden Dimethylsulfats gelingt es leicht, den diquatären Körper XIV zu erhalten.



Von den neuen quaternären Abkömmlingen des Chinolins sind vorzugsweise die Derivate von 8-(Dimethyl oder -Diäthyl-aminoäthoxy)-chinolin mit 2 Halogenatomen krystallisiert. Sie sind im allgemeinen in Wasser gut, in Alkohol und Aceton sehr gut löslich; einige lösen sich sogar in Essigester. Nur der Vioformabkömmling

VIIh ist nicht besonders gut in Wasser löslich. Die synthetisierten Körper geben neutrale, stark schäumende wässrige Lösungen, die sauer und alkalisch beständig sind. Die Lösungen sind bei jedem  $p_H$  farblos; sie zeigen nicht mehr die gelbe Färbung der sauren und alkalischen Salze der Oxychinoline.

Das im Vordergrund des Interesses stehende (5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid (VIIIa) gibt eine mässig viskose Lösung von 10 % in Wasser; höhere Konzentrationen zeigen schon ausgesprochene kolloidale Eigenschaften infolge Mizellenbildung wie bei echten Seifen. Es unterscheidet sich von der entsprechenden diäthylierten Verbindung VIId durch sein Vermögen, Essigester oder Äther gelartig festzuhalten und nur langsam in vorsichtigem Trocknungsprozess wieder abzugeben, wobei sich sein Schmelzpunkt von  $65^{\circ}$  kontinuierlich auf  $106-107^{\circ}$  erhöht. Diese Eigenschaft ist vermutlich ein Ausdruck verstärkter Lipoidbindungs-fähigkeit und erklärt vielleicht die hervorragende anti-septische Wirkung der Verbindung VIIIa, die jene der Verbindung VIId übertrifft.

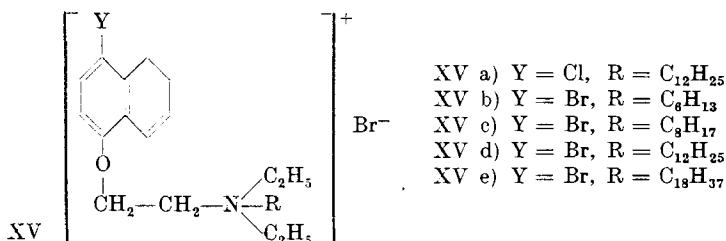
Auf Grund der Versuche von *R. Meier* und *O. Allemand*<sup>1)</sup> aus unserer biologischen Abteilung liessen sich folgende allgemeine Gesetzmässigkeiten in Bezug auf die bakterizide Wirkung unserer neuen quaternären Derivate basischer Äther von 8-Oxy-chinolinen feststellen:

Die bakteriziden Eigenschaften der basischen Äther der 8-Oxy-chinolinverbindungen werden durch Darstellung ihrer quaternären Alkylverbindungen wesentlich verbessert. Alle neuen Verbindungen wirken tödend auf grampositive wie gramnegative Bakterien. Ein Ersatz der Methylgruppen ( $R_1$ ) durch höhere Alkyle (z. B.  $C_4H_9$  in Verbindung Xa), ja schon durch die Äthylgruppe (z. B. in Verbindung VIId) oder Umwandlung der Äthoxygruppe in eine Propoxygruppe (z. B. in den Verbindungen Xa-e) verursachen deutliche Verminderung der bakteriziden Wirkung. Das Optimum liegt bei Verbindungen mit einem Alkylrest (R) von 12 Kohlenstoffatomen vor. Die Einführung von Halogenatomen bringt eine weitere merkliche Verbesserung der Wirkung mit sich.

Wie von *M. Hartmann* und *H. Isler* (loc. cit.) früher gefunden wurde, besitzen auch halogensubstituierte, basische Naphtholäther im Gegensatz zu den entsprechenden halogenfreien Naphtholverbindungen anti-septische Eigenschaften. Es interessierte uns deshalb die Frage, ob auch ihre Wirkung durch Anlagerung langkettiger Alkylhalogenide unter Bildung quaternärer Ammoniumsalze verstärkt werden kann. Die folgenden Naphthyl-1-oxy-alkyltrialkylammoniumverbindungen wurden neu hergestellt:

<sup>1)</sup> Eine ausführliche Arbeit hierüber erscheint an anderer Stelle.

(4-Chlor-naphthyl-1-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid	(XVa)
(4-Brom-naphthyl-1-oxy-äthyl)-diäthyl-hexyl-ammoniumbromid vom Smp. 62—64°	(XVb)
(4-Brom-naphthyl-1-oxy-äthyl)-diäthyl-octyl-ammoniumbromid vom Smp. 121—122°	(XVc)
(4-Brom-naphthyl-1-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid vom Smp. 100—101°	(XVd)
(4-Brom-naphthyl-1-oxy-äthyl)-diäthyl-octadecyl-ammoniumbromid vom Smp. 90—91°	(XVe)



Diese quaternären basischen Naphtholäther sind bei sonst gleichen Eigenschaften wie die Chinolinverbindungen in Wasser ungenügend löslich. So löst sich z. B. das (4-Bromnaphthyl-1-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid (XVd) nur zu 0,2% in Wasser. Wohl der wichtigste Befund ist aber der, dass die an und für sich schon vorhandene antiseptische Wirkung der halogensubstituierten basischen Naphtholäther durch Darstellung quaternärer Ammoniumsalze mittels langkettiger Halogenalkyle nicht gesteigert werden kann. Oxychinolin- und Naphtholverbindung verhalten sich hier also völlig verschieden.

Zwischen Desinfektionswirkung und Oberflächenaktivität bestehen gewisse Beziehungen, die wir allerdings heute noch nicht voll überblicken können. Messungen der Oberflächenaktivitäten sind häufig ausgeführt worden, so bestimmten z. B. *R. Kuhn* und Mitarbeiter die Tropfenzahl wässriger Invertseifenlösungen stalagmometrisch<sup>1)</sup>). Danach hängt die Oberflächenaktivität von der Grösse des hydrophoben Restes, d. h. des langkettigen Alkylsubstituenten der quaternären Verbindung ab; bei einer bestimmten Grösse wird ein deutliches Maximum der Tropfenzahl erreicht. Unsere Messungen mit dem *Traube*'schen Stalagmometer von (5,7-Dichlorchinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid (VII d) und der entsprechenden dimethylierten Verbindung VIII a, sowie von (5,7-Dichlorchinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-hexadecyl-ammoniumbromid (VIII e) unter gleichen Bedingungen ergaben die in der Tabelle 1 zusammengestellten Tropfenzahlen.

<sup>1)</sup> Vgl. *R. Kuhn* und Mitarb. B. 73, 1095 (1940) und die folgenden Mitteilungen.

Tabelle 1.

Verdünnung in %	Bei 25° Wasser = 64 Tropfen					
	1	0,1	0,01	0,001	0,0001	0,00001
VII d . . . .	105	104	89	79	78	77
VIII a . . . .	107	97	90	70	64	64
VIII c . . . .	89	75	75	75	70	66

Aus der Tabelle lässt sich entnehmen, dass bei höherer Konzentration die Verbindungen VII d und VIII a nahezu dieselbe Erniedrigung der Oberflächenspannung zeigen; sie gleicht derjenigen von Zephirol, für das unter gleichen Bedingungen die Tropfenzahl z. B. in 0,1-proz. Lösung 99 beträgt. Dagegen ist die geringer wirkende Verbindung VIII c mit längerem Rest bereits in schwächerer Verdünnung deutlich weniger oberflächenaktiv.

### Experimenteller Teil.

#### A. Herstellung der Dialkylamino-alkoxy-chinoline und -naphthaline.

Die als Ausgangsmaterialien benutzten 8-(Dialkyl-amino-alkoxy)-chinoline und 1-(Dialkylamino-alkoxy)-naphthaline lassen sich in bekannter Weise<sup>1)</sup> durch Umsetzung mit Chloralkyl-dialkylaminen in Aceton in Gegenwart eines Überschusses an Pottasche darstellen. Die Dialkylamino-alkoxy-verbindungen, die den Formeln VII a, IX a und XV a—e entsprechen, wurden in guter Ausbeute durch Umsatz mit  $\beta$ -Chloräthyl-diäthylamin erhalten. Den basischen Äther zur Verbindung X a erhielt man durch Umsatz von 5,7-Dichlor-8-oxy-chinolin mit  $\gamma$ -Chlorpropyl-di-n-butylamin, die basischen Äther zu den Verbindungen X b—e mit  $\gamma$ -Chlorpropyl-diäthylamin. Bei den Dialkylamino-alkoxy-chinolinen, die den Verbindungen VIII a—d und IX b—e zugrunde liegen, wurde mit  $\beta$ -Chloräthyl-dimethylamin gearbeitet. Obwohl in einigen Fällen die Umsetzung gleich gut wie mit  $\beta$ -Chloräthyl-diäthylamin verlief, erwies es sich hier als vorteilhaft wegen der erhöhten Reaktionsfreudigkeit des  $\beta$ -Chloräthyl-dimethylamins, die schneller zur Ätherbildung aber auch bereits zur Selbstkondensation führt, zunächst keinen Überschuss an freier  $\beta$ -Chloräthyl-dimethylamin-Base zu erzeugen, sondern diese langsam im Verlaufe der Reaktion in Freiheit zu setzen.

Dieses Verfahren wird im folgenden durch die Darstellung von 8-( $\beta$ -Dimethylamino-äthoxy)-5,7-dichlor-chinolin (X Id) beschrieben.

Eine weitere Möglichkeit, zu den Dialkylamino-alkoxy-chinolinen zu gelangen, besteht in der Umsetzung von 2-(Dialkylamino-alkoxy)-anilinen mit Acetaldehyd nach *Döbner-Miller* und wird bei der Darstellung von 8-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-2-methyl-5-chlor-chinolin (XII a) erläutert. Dazu wurde p-Chlor-o-acetaminophenol nach der oben<sup>1)</sup> angegebenen Arbeitsweise in 2-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chlor-acetanilid und dieses durch Verseifen mit Salzsäure in das 2-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chlor-anilin übergeführt. Mit diesem lässt sich der Ringschluss mit Acetaldehyd glatt vollziehen.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Halogen-Titrationen nach *Volhard*<sup>2)</sup> der neu dargestellten (Dialkylaminoalkoxy)-chinolin-hydrochloride bzw. -dihydrochloride (mit \* bezeichnet) zusammengefasst.

<sup>1)</sup> D. R. P. 556 324.

<sup>2)</sup> *H. Gysel*, *Helv.* **24**, 128 E (1941).

8-( $\beta$ -Dimethylamino-äthoxy)-5,7-dichlor-chinolin (XIId).

7,5 g 5,7-Dichlor-8-oxy-chinolin und 6 g  $\beta$ -Chloräthyl-dimethylamin-hydrochlorid wurden in 150 cm<sup>3</sup> Aceton durch gutes Rühren suspendiert und schwach am Rückfluss gekocht. Innerhalb 6 Stunden setzte man nun in kleinen Portionen 8,5 g trockene Soda (oder eine entsprechende Menge Pottasche) hinzu und kochte noch weitere 15 Stunden am Rückfluss. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, der Filter-Rückstand gut mit Aceton ausgewaschen und das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft. Den Rückstand machte man mit verdünnter Salzsäure eben kongosauer und filtrierte von 2,9 g ausgefallenem, unverändertem 5,7-Dichlor-8-oxy-chinolin. Das Filtrat versetzte man mit einem Überschuss an 10-n. Natronlauge und extrahierte mehrmals mit Äther, wusch den letzteren mit Wasser, trocknete ihn mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Der rohe Rückstand von 3,6 g Öl wurde mit 10 cm<sup>3</sup> Alkohol aufgenommen und mit 2,25 cm<sup>3</sup> einer 20-proz. alkoholischen Lösung von Salzsäure versetzt, abgekühlt und etwa 10 cm<sup>3</sup> Äther zugegeben. Es krystallisierten 3,6 g 8-( $\beta$ -Dimethylamino-äthoxy)-5,7-dichlor-chinolin-hydrochlorid aus, das nach dem Umkristallisieren aus einem Alkohol-Äther-Gemisch bei 173° schmolz<sup>1)</sup>. Die Ausbeute betrug 58%, berechnet auf umgesetztes 5,6-Dichlor-8-oxychinolin (Analyse siehe Tabelle 2).

2-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chlor-acetanilid.

100 g p-Chlor-o-acetaminophenol wurden in 400 cm<sup>3</sup> Aceton mit 75 g  $\beta$ -Chloräthyl-diäthylamin und 200 g Pottasche 17 Stunden lang unter Röhren am Rückfluss gekocht, dann abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Versetzte man das dabei entstandene 2-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chlor-acetanilid mit alkoholischer Salzsäure, so entstand ein Hydrochlorid, das nach dem Umkristallisieren aus einem Alkohol-Äther-Gemisch den Smp. 158—160° zeigte.

9,062 mg Subst. verbr. 4,15 cm<sup>3</sup> NH<sub>4</sub>CNS (f = 0,250)  
C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Ber. Cl' 11,31; Gef. Cl' 11,46%

2-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chlor-anilin.

Das rohe 2-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chlor-acetanilid wurde direkt mit 750 cm<sup>3</sup> Salzsäure 1:1 während 17 Stunden am Rückfluss verseift. Danach machte man mit 10-n. Natronlauge alkalisch und extrahierte mehrmals mit Äther. Der Extrakt hinterliess nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers ein Öl, dessen Hauptfraktion unter 10 mm Hg bei 195° destillierte. Die Ausbeute betrug 78 g 2-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chloranilin, das sind 60% der Theorie.

Diese Base gab ein krystallisiertes Dihydrochlorid vom Smp. 201° nach dem Umkristallisieren aus einem Alkohol-Äther-Gemisch.

6,820 mg Subst. verbr. 6,11 cm<sup>3</sup> NH<sub>4</sub>CNS (f = 0,250)  
C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>ON<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> Ber. Cl' 22,49; Gef. Cl' 22,40%

8-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-2-methyl-5-chlor-chinolin (XIIa).

65 g 2-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chlor-anilin wurden in 80 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 100 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure versetzt, dann gab man in Portionen eine Lösung von 60 cm<sup>3</sup> Acetaldehyd in 60 cm<sup>3</sup> Alkohol hinzu, liess bei 65° ausreagieren und einige Stunden stehen, versetzte mit Natronlauge, nahm mit Äther auf, extrahierte die Ätherlösung mit 2-n. Salzsäure, machte die salzsäure Lösung wieder alkalisch und extrahierte die Basen mit Äther. Der Extrakt wurde getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und aus dem Rückstand das 8-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-2-methyl-5-chlor-chinolin unter 0,4 mm Hg bei 185—192° destilliert; 61 g Ausbeute, das sind 58% der Theorie.

Die Base gab ein aus Alkohol umkristallisierbares Hydrochlorid vom Smp. 170—172° (Analyse siehe Tabelle 2). Aus diesem Dihydrochlorid liess sich die freie Base krystallisiert erhalten. Sie schmolz nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 59—61°.

<sup>1)</sup> Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Tabelle 2.

Formel	Einwage mg	Verbrauch Ammonium- rhodanid cm <sup>3</sup> f = 0,250	Gef. % Cl'	Ber. % Cl'	Bruttoformel
XIa	5,75	4,61	20,04	20,18+	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>
XIb	10,28	4,22	10,26	10,15	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>
XId	5,27	2,32	11,01	11,04	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>
XIIa	8,02	6,23	19,42	19,42+	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>
XIIIc	10,76	4,55	10,54	10,79	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
XIIId	4,37	1,51	8,64	8,70	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Br
XIIIE	4,697	1,58	8,47	8,70	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Br

### B. Herstellung der Chinolyl- und Naphthyl-oxy-alkyl-trialkylammonium-Verbindungen.

Aus den Hydrochloriden der genannten Dialkylaminoalkoxy-Verbindungen liessen sich mit Lauge die freien Basen abscheiden und in Äther aufnehmen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wärmte man den Rückstand mit 1,1 Mol Alkylhalogenid einige Stunden lang auf dem kochenden Wasserbade, nahm danach in Aceton auf, filtrierte mit Kohle, versetzte mit 1—2 Volumen Essigester und liess bei —10° längere Zeit ausfrieren.

Die in guter Ausbeute entstandenen krystallisierten quaternären Verbindungen wurden dann abgesaugt, nochmals aus Aceton-Essigester umkrystallisiert und stellten dann reine weisse Verbindungen dar, die nach längerem Trocknen im Hochvakuum den angegebenen Schmelzpunkt zeigten. Mit Ausnahme der Verbindungen VIIIA—d und IXa—c, die durch 2—5-stündiges Quaternisieren erhalten wurden, erhielt man 17—24 Stunden lang. Zur Darstellung der Verbindung VIIIB erwärmt man 8-(β-Dimethylamino-äthoxy)-5,7-dichlor-chinolin 10 Stunden lang mit Dodecylchlorid auf 100°.

Das Quaternisierungsverfahren wird im folgenden durch das Beispiel der Darstellung von (5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid (VIIIA) belegt. Das entsprechende Ammoniumchlorid VIIIB liess sich auch durch Umsetzung der Verbindung VIIIA mit Silberchlorid bereiten. Die Verbindung VIIIA wurde mit Dimethylsulfat in die diquaternäre Verbindung XIV übergeführt.

In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Halogen-Titrationen nach Volhard und Verbrennungswerte für Halogen<sup>1)</sup> (mit + bezeichnet) einiger quaternärer Verbindungen zusammengefasst.

(5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecylammonium-bromid (VIIIA).

3,6 g 8-(β-Dimethylamino-äthoxy)-5,7-dichlor-chinolin wurden mit 3,6 g Dodecylbromid 3 Stunden lang auf 100° erwärmt. Dann nahm man mit 10 cm<sup>3</sup> Aceton auf, filtrierte mit Kohle, versetzte mit dem gleichen Volumen Essigester und krystallisierte in der Kälte das in guter Ausbeute entstandene (5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus einem Aceton-Essigester-Gemisch und Trocknen im Vakuum bei Zimmertemperatur zeigte die Verbindung den Smp. 65°, welcher bei längerem Trocknen bei 50° im Hochvakuum auf 106—107° anstieg.

4,560 mg Subst. gaben 9,37 mg CO<sub>2</sub> und 3,00 mg H<sub>2</sub>O

2,529 mg Subst. gaben 0,120 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 741 mm)

C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>ON<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Br Ber. C 56,15 H 7,35 N 5,24%

Gef. , , 56,07 , , 7,36 , , 5,35%

<sup>1)</sup> Helv. 24, 128 E (1941).

(5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammonium-chlorid (VIIIb).

Man löste 5,3 g (5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammonium-bromid in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und schüttelte 17 Stunden lang mit aus 2 g Silbernitrat bereitem Silberchlorid auf der Maschine. Nach dem Abfiltrieren wurde eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und bei -10° ausgefroren. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester und gutem Trocknen schmolz das (5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumchlorid bei 77—79°.

(1-Methyl-5,7-dichlor-chinolinium-methosulfat-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid (XIV).

2 g (5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid wurden mit 0,47 g Dimethylsulfat 30 Minuten lang auf 100° erwärmt. Nach Extraktion mit Äther erhielt man das darin unlösliche (1-Methyl-5,7-dichlor-chinolinium-methosulfat-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid als in Wasser sehr gut lösliches Öl.

(5-Chlor-7-jod-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-benzyl-ammoniumchlorid.

4 g 8-( $\beta$ -Diäthylamino-äthoxy)-5-chlor-7-jod-chinolin wurden in 20 cm<sup>3</sup> Toluol zusammen mit 1,4 g Benzylchlorid 20 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels liess sich der Rückstand aus einem Alkohol-Äther-Gemisch umkristallisieren. Das gebildete (5-Chlor-7-jod-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-benzyl-ammoniumchlorid war ein farbloses, in Wasser gut lösliches Pulver vom Smp. 178°.

Nachstehend werden noch die Verbrennungswerte von

(5,7-Dichlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-diäthyl-dodecyl-ammoniumbromid (VIId) und (2-Methyl-5-chlor-chinolyl-8-oxy-äthyl)-dimethyl-dodecyl-ammoniumbromid (IXb) mitgeteilt.

VII d) 4,187 mg Subst. gaben 8,85 mg CO<sub>2</sub> und 2,90 mg H<sub>2</sub>O  
 3,384 mg Subst. gaben 0,150 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 739 mm)  
 C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>ON<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Br Ber. C 57,60 H 7,72 N 4,99%  
 Gef. „, 57,67 „, 7,75 „, 4,99%

IX b) 4,219 mg Subst. gaben 9,37 mg CO<sub>2</sub> und 3,10 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>ON<sub>2</sub>ClBr Ber. C 60,80 H 8,23%  
 Gef. „, 60,60 „, 8,22%

Tabelle 3.

Formel	Ein-wage mg	Ammoniumrhodanid Verbrauch			gef. % Cl	gef. % Br	ber. % Cl	ber. % Br	Bruttoformel
		gesamt cm <sup>3</sup>	Cl cm <sup>3</sup>	Br cm <sup>3</sup>					
VII d	5,840 4,898 <sup>+</sup>	3,80	2,53	1,50 1,27	12,91	14,52 14,23	12,63	14,24	C <sub>27</sub> H <sub>43</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Br
VII h	4,05			0,89		12,09		12,19	C <sub>27</sub> H <sub>43</sub> ON <sub>2</sub> ClBrJ
VIII a	12,075 8,332 <sup>+</sup>	6,62	4,39	3,23 2,23	13,17	14,72 14,75	13,28	14,96	C <sub>25</sub> H <sub>39</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Br
IX b	11,42			3,24		15,61		15,54	C <sub>26</sub> H <sub>42</sub> ON <sub>2</sub> ClBr
IX c	12,79			3,37		14,49		14,43	C <sub>26</sub> H <sub>41</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Br
XV c	12,03			3,33		15,24		15,50	C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> ONBr <sub>2</sub>
XV d	6,68			1,69		13,92		13,93	C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> ONBr <sub>2</sub>
XV e	7,46			1,63		12,02		12,18	C <sub>24</sub> H <sub>57</sub> ONBr <sub>2</sub>

Faktoren für Cl = 0,250 und Br = 0,550.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium von Dr. H. Gysel ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba in Basel.  
 Pharmazeutische Abteilung.