

Substituierte Hydroxy-chinoline als Komponenten in Methylen-bis-phenolen

VON HEINZ FIEDLER

Inhaltsübersicht

In saurer Lösung bilden 2,5-Dimethyl-, 2-Methyl-8-hydroxy-chinolin und 7-Hydroxy-chinolin mit Formaldehyd substituierte Methylen-bis-[hydroxy-chinoline], während 5-Brom- und 5-Nitro-8-hydroxy-chinolin 2 Mol Formaldehyd zu einem Dioxinring angliedern. Hydroxymethyl-8-hydroxy-chinoline sind zur Kondensation mit Phenolen geeignet.

Die Verdoppelung des Phenolmoleküls erhöht deutlich die Wirksamkeit gegen Mikroben. Die von H. BECHOLD und P. EHRLICH¹⁾ untersuchten Dihydroxy-diphenyl-methane mit Hydroxylgruppen in p-Stellung zur Methylenbrücke wurden noch übertroffen von jenen Verbindungen, deren Hydroxylgruppe in o-Stellung zur Methylengruppe steht²⁾. Eine Erklärungsmöglichkeit bietet vielleicht der Befund von J. B. ADAMS³⁾, daß 2,2'-Methylen-bis-[3,4,6-trichlorphenol] und Bis-[4,6-dichlorphenyl]-sulfid mit Fe⁺⁺⁺-, Fe⁺⁺- und Cu⁺⁺-Ionen Chelate bilden. In der vorliegenden Arbeit haben wir versucht, einen antimikrobiellen Chelatbildner, wie 8-Hydroxy-chinolin (Oxin)⁴⁾, über Methylenbrücken mit einem gleichen Molekül oder mit halogenierten und alkylierten Phenolen zu verknüpfen.

Durch Kondensation mit Formaldehyd in saurer Lösung wurden bisher Oxin⁵⁾ 6) 7), 7-Methyl-oxin⁷⁾, 7-Chlor-oxin⁸⁾ und 7-Brom-oxin⁹⁾ in 5-Stellung und 5-Chlor-oxin⁹⁾, 5-

¹⁾ H. BECHOLD u. P. EHRLICH, Hoppe-Seylers Z. physiol. Ch. **47**, 173 (1906).

²⁾ D. D. JERCHEL u. H. OBERHEIDEN, Angew. Chem. **67**, 145 (1955); H. P. FIEDLER, Berufsdermatosen **6**, 328 (1958); R. R. COREY u. H. G. SHIRK, Arch. Biochem. Biophysics **56**, 196 (1955); P. B. MARSH, M. L. BUTLER u. B. S. CLARK, Ind. Engng. Chem. **41**, 2176 (1949); C. F. REDDISH, Antiseptics, Disinfectants, Fungicides and Sterilization, Lea u. Febiger, Philadelphia 1954, S. 250.

³⁾ J. B. ADAMS, J. Pharmacy Pharmacol. **10**, 507 (1958).

⁴⁾ R. G. W. HOLLINGSHEA, Oxine and its Derivatives, Butterworth Sci. Publ., London 1956, S. 1037–1058.

⁵⁾ H. SCHÜLLER, J. prakt. Chem. [2] **88**, 180 (1913); E. NOELTING, Chim. et Ind. **8**, 758 (1922).

⁶⁾ H. ZINNER u. H. FIEDLER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **291/63**, 493 (1958).

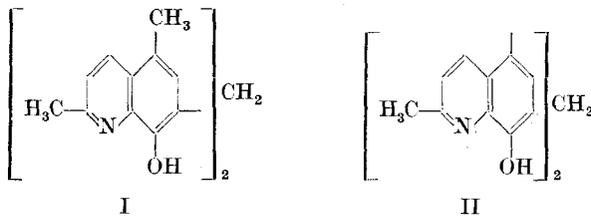
⁷⁾ V. M. DZIOMKO, zit. nach C. A. **49**, 9430 (1955).

⁸⁾ H. FIEDLER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **293/65**, 609 (1960).

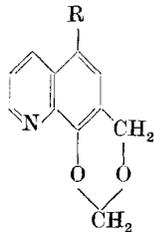
⁹⁾ J. H. BURCKHALTER, V. C. STEPHENS, H. C. SCARBOROUGH jr., W. S. BRINGER u. W. H. EDGERTON, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4902 (1954).

Acetamido-oxin¹⁰) und 5-Methyl-oxin⁹) in 7-Stellung miteinander verknüpft. Der Formaldehyd kann gegen Chloral¹⁰) oder Benzaldehyd²) ausgetauscht werden.

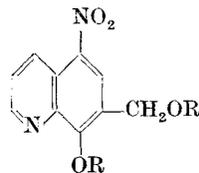
Durch Kondensation von 2,5-Dimethyl-8-hydroxy-chinolin mit Formaldehyd in Eisessig-Schwefelsäure erhält man in befriedigender Ausbeute 7,7'-Methylen-bis-[2,5-dimethyl-8-hydroxy-chinolin] (I). Dagegen mußte zur Darstellung des 5,5'-Methylen-bis-[2-methyl-8-hydroxy-chinolins] (II) ein größerer Überschuß an 2-Methyl-8-hydroxy-chinolin verwendet werden, weil anderenfalls auch die 7-Stellung reagierte und vorwiegend undefinierte höhermolekulare Verbindungen entstanden. Die Struktur von II konnte durch Synthese aus 2-Methyl-5-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin⁸) und überschüssigem 2-Methyl-8-hydroxy-chinolin gestützt werden. Mit Benzoylchlorid in Pyridin-Chloroform bildete II ein höher-schmelzendes Dibenzoat.



Es wurde bereits beschrieben⁶), daß 5-Chlor-oxin mit überschüssigem Formaldehyd bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure das 5-Chlor-[1',3'-dioxino-5',4':7,8-chinolin] (III) bildet. Die analogen Brom-(IV) und Nitroverbindungen(V) wurden aus 5-Brom- bzw. 5-Nitro-8-hydroxy-chinolin in guter Ausbeute erhalten. Die Reaktion gelang nicht bei Austausch von Formaldehyd durch Chloral.



III: R = -Cl
 IV: R = -Br
 V: R = -NO₂



VI: R = -H
 VII: R = -COC₆H₅
 VIII: R = -COCH₃

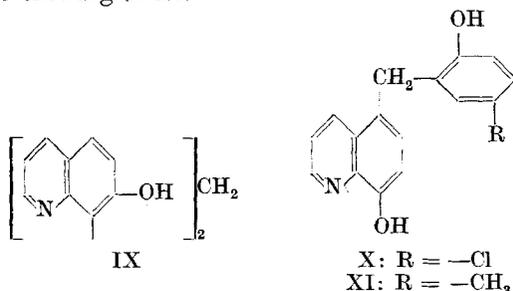
¹⁰) J. H. BURCKHALTER, W. H. EDGERTON u. J. A. DURDEN jr., J. Amer. chem. Soc. **76**, 6089 (1954).

¹¹) K. K. CHAKRAVARTI, zit. nach C. A. **45**, 9059 (1951); K. MATSUMURA u. M. ITO, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6671 (1955).

Der Dioxinring ist gegen saure Reagenzien völlig beständig, auch die von C. E. KASLOW und S. RAYMOND¹²⁾ am [1',3'-Dioxino-5',4':5,6-chinolin] nachgewiesene Spaltung mit Acetanhydrid in Eisessig-Schwefelsäure versagte bei den 3 vorerwähnten Verbindungen. Im Gegensatz zu den gegen Alkalien beständigen Chlor-(III) und Bromverbindungen(IV) wird 5-Nitro-[1',3'-dioxino-5',4':7,8-chinolin](V) durch siedende äthanolische Natronlauge zu 5-Nitro-7-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin(VI) aufgespalten. In der Reaktionslösung konnte Formaldehyd als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen werden. Der nucleophile Angriff des Hydroxylions am C₈ des Chinolinringes wird durch den -E-Effekt der Nitrogruppe ermöglicht. Analoge Ergebnisse sind von nitrosubstituierten 1,3-Benzdioxinen¹³⁾ bekannt.

Die Verbindung VI wurde als Dibenzoat (VII) bzw. Diacetat(VIII) charakterisiert. Der Strukturbeweis für VIII wurde dadurch erbracht, daß 5-Nitro-7-morpholinomethyl-8-hydroxy-chinolin¹⁴⁾ mit Acetanhydrid das gleiche Diacetat VIII lieferte.

Bei der Umsetzung von 7-Hydroxy-chinolin mit Formaldehyd in Eisessig-Schwefelsäure konnte nur 8,8'-Methylen-bis-[7-hydroxy-chinolin] (IX) festgestellt werden. Die Bildung eines [1',3'-Dioxino-4',5':7,8-chinolins] wurde auch mit überschüssigem Formaldehyd nicht beobachtet, während 6-Hydroxy-chinolin sehr leicht den Ring zu einem entsprechenden Dioxin schließt¹²⁾. Die Konstitution von IX gründet sich auf die Erfahrung, daß bisher nur Substitutionen am C₈ bekannt sind und eine Reaktion des 8-Brom-7-hydroxy-chinolins mit Formaldehyd und Schwefelsäure nicht zu erzwingen ist.



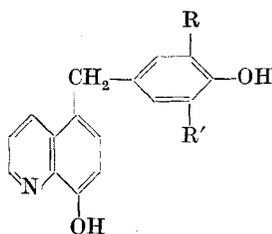
Zur Darstellung von unsymmetrischen Dihydroxy-diphenyl-methanen kondensiert man Hydroxymethylphenole (oder Chlor-, Brom-, Rhodanmethylphenole) mit einem Überschuß des 2. Phenols. Als Kondensationsmittel verwendet man meist starke Säuren (z. B. Schwefelsäure, Salzsäure, p-Toluolsulfonsäure).

¹²⁾ C. E. KASLOW u. S. RAYMOND, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3912 (1948).

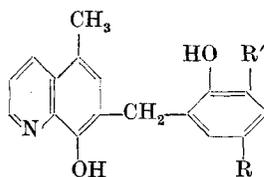
¹³⁾ R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, u. Chapman & Hill, London 1957, Bd. 6, S. 68.

¹⁴⁾ V. PETROW u. B. STURGEON, J. chem. Soc. [London] **1954**, 570.

In gleicher Weise konnten 5-Hydroxymethyl-oxin, 5-Methyl-7-hydroxymethyl-oxin und 7-Methyl-5-hydroxymethyl-oxin mit einem 6-fachen Überschuß verschiedener substituierter Phenole (p- und o-Chlorphenol, 2,6-Dichlorphenol, p-Kresol und 2,4-Dimethylphenol) zu den Verbindungen X–XVII umgesetzt werden. Die beiden Komponenten wurden in Eisessig gelöst, konzentrierte Schwefelsäure unter Vermeidung einer Temperaturerhöhung zugetropft und das Gemisch 20–24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. In einigen Fällen wurde anschließend 2 Stunden auf 60° erhitzt. Das Kondensationsprodukt wurde von dem Phenolüberschuß durch Umkristallisation oder Wasserdampfdestillation befreit.



XII: R = -Cl, R' = -H
XIII: R = R' = -Cl



XIV: R = -Cl, R' = -H
XV: R = -CH₃, R' = -H
XVI: R = R' = -CH₃

Die Kondensation des 5-Hydroxymethyl-oxins mit substituierten Phenolen gelingt in gleich guter Ausbeute auch mit Phosphoroxychlorid¹⁵⁾ als Kondensationsmittel, während es sich für Kondensationen mit 5-Methyl-7-hydroxymethyl-oxin weniger bewährt. Von einer großen Anzahl der vorerwähnten Verbindungen wurden mit Acetanhydrid die Diacetate dargestellt. Die dargestellten Verbindungen sind im allgemeinen in Wasser und Äthanol sehr schwer löslich. Es wurde deshalb versucht, die Löslichkeitsverhältnisse durch Darstellung von MANNICH-basen zu verändern. 5,5'-Methylen-bis-[8-hydroxy-chinolin] wurde mit Paraformaldehyd und Piperidin (bzw. Morpholin) in Äthanol erhitzt, das gebildete 5,5'-Methylen-bis-[7-piperidinomethyl-(bzw. 7-morpholinomethyl)-8-hydroxy-chinolin] zeigte jedoch nur eine unbedeutende Verbesserung der Löslichkeit.

Beschreibung der Versuche

1. 7,7'-Methylen-bis-[2,5-dimethyl-8-hydroxy-chinolin] (I): 0,69 g (0,004 Mol) 2,5-Dimethyl-oxin werden in 1,2 cm³ Eisessig und 5 cm³ konz. Schwefelsäure gelöst und tropfenweise mit 0,22 g (0,0022 Mol) 30proz. Formalin versetzt. Nach 25 Stun-

¹⁵⁾ G. ZIGEUNER u. H. WEICHEL, Mh. Chem. 86, 154, 585 (1955); G. ZIGEUNER u. K. ELBEL, Mh. Chem. 88, 622 (1957).

den gießt man in 50 cm³ Eiswasser, neutralisiert mit 20proz. Natronlauge, saugt ab, trocknet und kristallisiert aus Toluol um. Ausbeute 0,51–0,59 g (71–82% d. Th.), Prismen, Schmp.¹⁶⁾ 225,5–226°.

C₂₃H₂₂O₂N₂ (358,4) ber.: C 77,07; H 6,19; N 7,82;
gef.: C 77,28; H 6,36; N 7,66.

2. 7,7'-Methylen-bis[2,5-dimethyl-8-acetoxy-chinolin]: 0,36 g (0,001 Mol) I werden mit 3 cm³ Acetanhydrid und 0,1 cm³ Pyridin 3 Stunden auf siedendem Wasserbad erhitzt. Dann wird die Lösung mit 30 cm³ Eiswasser verrührt, bis das Acetanhydrid zersetzt ist. Die abgesaugte Substanz wird getrocknet und aus Benzin/Benzol (1:1) umkristallisiert. Ausbeute 0,365 g (82% d. Th.), Körner, Schmp. 219–221°, gesintert ab 217°.

C₂₇H₂₆O₄N₂ (442,5) ber.: C 73,28; H 5,93; N 6,33;
gef.: C 73,33; H 5,68; N 6,63.

3. 5,5'-Methylen-bis-[2-methyl-8-hydroxy-chinolin] (II): a) 4,8 g (0,03 Mol) 2-Methyl-oxin löst man in 30 cm³ Eisessig und 5 cm³ konz. Schwefelsäure und tropft bei 20° 1,25 g (0,0125 Mol) 30proz. Formalin hinzu. Das Gemisch wird 1 Stunde bei 20° und 3 Stunden bei 60° gehalten, danach in 100 cm³ Eiswasser gegossen, neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Dabei gehen 0,91 g 2-Methyl-oxin über. Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wird abgesaugt, getrocknet und mehrmals aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 1,24 g (31% d. Th.), Prismen, Schmp. 193–193,5°.

b) Eine Lösung von 0,95 g (0,005 Mol) 2-Methyl-5-hydroxymethyl-oxin in 5 cm³ Eisessig wird zu 3,2 g (0,02 Mol) 2-Methyl-oxin in 10 cm³ Eisessig und 5 cm³ konz. Schwefelsäure zugetropft. Man läßt 40 Stunden bei 20° und 2 Stunden bei 50° stehen; arbeitet wie vorstehend auf und gewinnt dabei 2,26 g 2-Methyloxin zurück. Das nach dieser Methode gewonnene Rohprodukt ist wesentlich leichter zu reinigen als das unter a) beschriebene. Ausbeute 1,26 g (76% d. Th.).

C₂₁H₁₈O₂N₂ (330,4) ber.: C 76,35; H 5,49; N 8,48;
gef.: C 76,41; H 5,39; N 8,27.

4. 5,5'-Methylen-bis-[2-methyl-8-benzoyloxy-chinolin]: 1,65 g (0,005 Mol) II werden in 50 cm³ Chloroform und 2 cm³ Pyridin aufgeschwemmt, mit 2,1 g (0,015 Mol) Benzoylchlorid 4 Tage bei 20° stehengelassen und 2 Stunden auf 60° erwärmt. Die abgekühlte Lösung schüttelt man mit Eiswasser, 2proz. Natriumhydrogenkarbonatlösung und mehrmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und kristallisiert nach Abdestillieren des Chloroforms den Rückstand aus Toluol um. Ausbeute 1,60 g (62% d. Th.), Blättchen, Schmp. 237,5–238°.

C₃₅H₂₆O₄N₂ (538,6) ber.: C 78,05; H 4,86;
gef.: C 78,04; H 5,06.

5. 5-Brom-[1',3'-dioxino-5',4':7,8-chinolin] (IV): 2,25 g (0,01 Mol) 5-Brom-oxin werden unter Kühlen in 15 cm³ 90proz. Schwefelsäure gelöst, mit 3 g (0,03 Mol) 30proz. Formalin versetzt und 3 Tage stehengelassen. Dann gießt man in 100 cm³ Eiswasser, neutralisiert mit 20proz. Natronlauge und kristallisiert aus 70proz. Äthanol um. Ausbeute 2,34 g (88% d. Th.), Nadeln, Schmp. 133,5–134°.

C₁₁H₈O₂NBr (266,1) ber.: C 49,65; H 3,03; N 5,27;
gef.: C 49,92; H 2,96; N 5,49.

¹⁶⁾ Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOËTTUS bestimmt.

6. 5-Nitro-[1',3'-dioxino-5',4':7,8-chinolin] (V): Aus 1,9 g (0,01 Mol) 5-Nitro-oxin erhält man, wie unter 5. beschrieben, 1,95 g (84% d. Th.) gelbe Nadeln (aus 80proz. Essigsäure) vom Schmp. 224°.

$C_{11}H_5O_4N_2$ (232,2) ber.: C 56,89; H 3,47; N 12,07;
gef.: C 57,16; H 3,68; N 11,98.

7. 5-Nitro-7-benzoyloxymethyl-8-benzoyloxy-chinolin (VII): 1,16 g (0,005 Mol) V werden mit 30 cm³ 2proz. Natronlauge und 50 cm³ Äthanol 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Durch Ansäuern mit 10proz. Essigsäure gewinnt man eine rotgefärbte Substanz, die bei 168–171° unter Zersetzung schmilzt. (Im Filtrat konnte Formaldehyd als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen werden.) Das Rohprodukt wird getrocknet und mit 2 g Benzoylchlorid in 40 cm³ Chloroform und 2 cm³ Pyridin 3 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Lösung wird nacheinander mit Eiswasser, 10 cm³ 0,1 n HCl, 20 cm³ 2proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Ausbeute 1,40–1,55 g (65–72% d. Th.), gelbe Nadeln aus Äthanol, Schmp. 122–124°, gesintert ab 119°. Die Substanz liegt wahrscheinlich in 2 Modifikationen vor, da der Schmelzpunkt von der Art des Umkristallisierens und des Erhitzens abhängig ist.

$C_{24}H_{16}O_6N_2$ (428,4) ber.: C 67,29; H 3,77; N 6,54;
gef.: C 67,28; H 3,83; N 6,79.

8. 5-Nitro-7-acetoxymethyl-8-acetoxy-chinolin (VIII): a) Das aus 1,16 g V erhaltene 5-Nitro-7-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin (Rohprodukt s. 7.) wird mit 10 cm³ Acetanhydrid und 0,2 cm³ Pyridin 50 Stunden stengelassen, in Eiswasser gegossen und nach dem Trocknen aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,95 g (62% d. Th.), gelbliche Nadeln, Schmp. 116°.

b) 2,9 g (0,01 Mol) 5-Nitro-7-morpholinomethyl-8-hydroxy-chinolin¹⁴⁾ werden mit 40 cm³ Acetanhydrid 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. (Aufarbeitung wie zuvor.) Ausbeute 1,92 g (62% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. mit der unter a) dargestellten Substanz 116°.

$C_{14}H_{12}O_6N_2$ (304,3) ber.: C 55,26; H 3,98; N 9,21;
gef.: C 55,56; H 4,06; N 9,47.

9. 8,8'-Methylen-bis-[7-hydroxy-chinolin] (IX): 1,45 g (0,01 Mol) 7-Hydroxy-chinolin werden in 5 cm³ Eisessig und 2,5 cm³ konz. Schwefelsäure gelöst. Dazu tropft man eine Lösung von 0,6 g (0,006 Mol) 30proz. Formalin in 1 cm³ Eisessig. Nach 2stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird 3 Stunden auf 60° erwärmt. Die abgekühlte Lösung gießt man in Eiswasser, neutralisiert die Schwefelsäure und saugt die ausgefallene Substanz ab. Ausbeute 0,620 g (41% d. Th.), Blättchen aus Toluol, Schmp. 244–244,5°. Misch-Schmp. mit 7-Hydroxy-chinolin 215°.

$C_{19}H_{14}O_2N_2$ (302,3) ber.: C 75,48; H 4,67; N 9,27;
gef.: C 75,35; H 5,02; N 9,35.

10. 8,8'-Methylen-bis-[7-acetoxy-chinolin]: 0,604 g (0,002 Mol) IX werden mit 10 cm³ Acetanhydrid und 0,5 cm³ Pyridin 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die wie üblich aufgearbeitete Substanz wird aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 0,650 g (84% d. Th.), Nadeln, Schmp. 196–196,5°.

$C_{23}H_{18}O_4N_2$ (386,4) ber.: C 71,49; H 4,69; N 7,25;
gef.: C 71,57; H 4,57; N 7,51.

11. 8-Brom-7-hydroxy-chinolin: 1,45 g (0,01 Mol) 7-Hydroxy-chinolin werden in 30 cm³ Eisessig in der üblichen Weise mit 1,6 g Brom bromiert. Durch Verdünnen mit Wasser wird das Rohprodukt abgeschieden und nach dem Trocknen aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 1,75 g (78% d. Th.), Prismen, Schmp. 196–198°, Lit.¹⁷⁾ Schmp. 193°.

C₉H₆ONBr (224,1) ber.: C 48,23; H 2,70; N 6,25;
gef.: C 48,40; H 2,71; N 6,41.

12. 5-[5'-Chlor-2'-hydroxybenzyl]-8-hydroxy-chinolin (X): a) 0,9 g (0,005 Mol) 5-Hydroxymethyl-oxin und 4 g (3,1 Mol) p-Chlorphenol löst man in 20 cm³ Eisessig und tropft unter Rühren 2 cm³ konz. Schwefelsäure zu. Nach 20–24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird in 50 cm³ Eiswasser eingegossen und mit 20proz. Natronlauge auf (ungefähr) p_H 5 eingestellt. Die zunächst ölige Substanz wird nach dem Erstarren abgesaugt, auf Ton abgepreßt oder auch direkt aus Xylol umkristallisiert. Ausbeute 0,86 g (60% d. Th.), Stengel, Schmp. 201–202°.

b) Vor der Isolierung des Reaktionsproduktes wird hierbei das überschüssige p-Chlorphenol mit Wasserdampf entfernt. Ausbeute 0,89 g (62% d. Th.).

c) Nachdem das Reaktionsgemisch 20–24 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hat, erhitzt man noch 2 Stunden auf 60° und arbeitet weiter nach b). Ausbeute 1,02 g (71% d. Th.).

C₁₆H₁₂O₂NCl (285,7) ber.: C 67,26; H 4,24; N 4,91;
gef.: C 67,21; H 4,52; N 5,11.

Diacetat (5-[5'-Chlor-2'-acetoxybenzyl]-8-hydroxy-chinolin): Die Darstellung dieses und der weiterhin erwähnten Diacetate wird, wie unter 2. beschrieben, durchgeführt. Ausbeute 88% d. Th., Körner aus Benzin/Benzol (1:1), Schmp. 132–133°.

C₂₀H₁₆O₄NCl (369,8) ber.: C 64,95; H 4,36; N 3,79;
gef.: C 64,98; H 4,46; N 3,99.

13. 5-[5'-Methyl-2'-hydroxybenzyl]-8-hydroxy-chinolin (XI): a) 0,9 g (0,005 Mol) 5-Hydroxymethyl-oxin, 6 g p-Kresol und 4 g Phosphoroxchlorid werden 1 Stunde auf 50° erhitzt, in 50 cm³ Eiswasser eingerührt und mit Wasserdampf destilliert. Die zurückgebliebene Lösung wird neutralisiert, die ausgefallene Substanz abgesaugt, aus Xylol umkristallisiert. Ausbeute 0,725 g (54% d. Th.), Körner, Schmp. 181,5°.

b) Darstellung nach 11a): Ausbeute 55–59% d. Th.

C₁₇H₁₅O₂N (265,3) ber.: C 76,96; H 5,70; N 5,28;
gef.: C 77,02; H 6,14; N 5,33.

Diacetat: Ausbeute 94% d. Th., Prismen aus Benzin/Benzol (3:1), Schmp. 132,5 bis 133,5°.

C₂₁H₁₉O₄N (349,4) ber.: C 72,19; H 5,48;
gef.: C 72,44; H 5,47.

14. 5-[3'-Chlor-4'-hydroxybenzyl]-8-hydroxy-chinolin (XII): Darstellung aus 5-Hydroxymethyl-oxin und o-Chlorphenol wie unter 11a) (Ausbeute 35–42% d. Th.) oder unter 11c) (Ausbeute 29% d. Th.). Aus 40proz. Äthanol Nadeln vom Schmp. 161–161,5°.

C₁₆H₁₂O₂NCl (258,7) ber.: C 67,26; H 4,24; N 4,91;
gef.: C 67,48; H 4,42; N 5,12.

¹⁷⁾ E. FUJITA und N. GOTO, zit. nach C. A. 50, 1021 (1956).

15. 5-[3',5'-Dichlor-4'-hydroxybenzyl]-8-hydroxy-chinolin (XIII): Aus 5-Hydroxymethyl-oxin und 2,6-Dichlorphenol erhält man, wie unter 11a) beschrieben, ein Rohprodukt, das durch Waschen mit Äther von dem überschüssigen 2,6-Dichlorphenol befreit und anschließend aus Toluol umkristallisiert wird. Ausbeute 1,18 g (74% d. Th.), Prismen, Schmp. 193–194°.

$C_{16}H_{11}O_2NCl$ (320,2) ber.: C 60,02; H 3,47; N 4,38;
gef.: C 60,25; H 3,14; N 4,56.

16. 5-Methyl-7-[5'-chlor-2'-hydroxybenzyl]-8-hydroxy-chinolin (XIV): a) 0,95 g (0,005 Mol) 5-Methyl-7-hydroxymethyl-oxin setzt man wie unter 11a) mit 4 g p-Chlorphenol um. Ausbeute 0,41–0,45 g (27–30% d. Th.), Nadelchen aus Xylol oder Amylalkohol, Schmp. 246–247°.

b) Erhitzt man die Lösung zusätzlich 2 Stunden auf 60° und schaltet eine Wasserdampfdestillation ein (s. 11c), so erhöht sich die Ausbeute auf 0,64 g (43% d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_2NCl$ (299,7) ber.: C 68,13; H 4,71; N 4,67;
gef.: C 68,16; H 4,80; N 4,94.

17. 5-Methyl-7-[5'-methyl-2'-hydroxybenzyl]-8-hydroxy-chinolin (XV): a) 0,95 g (0,005 Mol) 5-Methyl-7-hydroxymethyl-oxin und 6 g p-Kresol werden mit 4 g Phosphoroxychlorid 1 Stunde auf 50° erhitzt, in 100 cm³ Eiswasser eingerührt und mit Wasserdampf destilliert. Der schmierige Rückstand wird mit Äthanol verrieben, auf Ton abgepreßt und mehrmals aus Amylalkohol umkristallisiert. Ausbeute 0,17 g (12% d. Th.), Blättchen, Schmp. 230,5–231°.

b) Darstellung wie unter 11a): Ausbeute 0,48 g (34% d. Th.).

c) Darstellung wie unter 11c): Ausbeute 1,16 g (83% d. Th.).

$C_{18}H_{17}O_2N$ (279,3) ber.: C 77,40; H 6,14; N 5,02;
gef.: C 77,72; H 6,27; N 5,22.

Diacetat: Ausbeute 47% d. Th., Körner aus Benzin/Benzol (3:1), Schmp. 146°.

$C_{22}H_{21}O_4N$ (363,4) ber.: C 72,71; H 5,83;
gef.: C 72,82; H 5,57.

19. 5-Methyl-7-[3',5'-dimethyl-2'-hydroxybenzyl]-8-hydroxy-chinolin (XVI): wird mit 2,4-Dimethylphenol entsprechend 11c) dargestellt. Ausbeute 51% d. Th., Schmp. 203–204°. Aus der farblosen heißen Xylol- oder Amylalkohollösung kristallisieren rötliche Nadeln.

$C_{18}H_{19}O_2N$ (293,4) ber.: C 77,78; H 6,53; N 4,77;
gef.: C 78,02; H 6,59; N 4,87.

Diacetat: Ausbeute 83% d. Th., Schmp. 136,5–137,5°.

$C_{23}H_{23}O_4N$ (377,4) ber.: N 3,72; gef.: N 3,93.

20. 7-Methyl-5-[5'-methyl-2'-hydroxybenzyl]-8-hydroxy-chinolin (XVIII): 0,95 g (0,005 Mol) 7-Methyl-5-hydroxymethyl-oxin und 5 g p-Kresol werden entsprechend 11c) umgesetzt und das Rohprodukt aus Amylalkohol oder 80proz. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,69 g (49% d. Th.), Nadeln, Schmp. 178°.

$C_{18}H_{17}O_2N$ (279,3) ber.: C 77,40; H 6,14; N 5,02;
gef.: C 77,47; H 6,40; N 5,14.

21. 5,5'-Methylen-bis-[7-piperidinomethyl-8-hydroxy-chinolin): 1,5 g (0,005 Mol) 5,5'-Methylen-bis-[8-hydroxy-chinolin], 1,28 g (0,015 Mol) Piperidin und 0,45 g (0,015 Mol) Paraformaldehyd werden in 40 cm³ Äthanol 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Rohprodukt wird unter Vermeidung längeren Erhitzens aus Xylol umkristallisiert. Ausbeute 1,68 g (67% d. Th.), Körner, Schmp. 176–179° (Zers.). Löslich in Dioxan, schwer löslich in Wasser und Äthanol.

$C_{31}H_{36}O_2N_4$ (496,7) ber.: C 74,86; H 7,31; N 11,28;
gef.: C 75,00; H 7,42; N 11,07.

22. 5,5'-Methylen-bis-[7-morpholinomethyl-8-hydroxy-chinolin] wird mit 1,3 g Morpholin wie unter 21. dargestellt. Ausbeute 1,85 g (74% d. Th.), Prismen aus Xylol, Schmp. 226–228°.

$C_{29}H_{32}O_4N_4$ (500,6) ber.: C 69,58; H 6,44; N 11,20;
gef.: C 70,90; H 6,64; N 10,99.

Die Analysen wurden im Institut für Organische Chemie der Universität Rostock durchgeführt. Wir möchten Herrn Prof. Dr. H. ZINNER für sein freundliches Entgegenkommen danken.

Rostock, Chemisches Laboratorium der Universitäts-Hautklinik.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. September 1960.