

1701. Helmut Zinner und Heinz Fiedler

## Reaktionen von Chinolin-Derivaten mit Formaldehyd

Aus dem Institut für Organische Chemie und der Hautklinik der Universität Rostock

(Eingegangen am 14. Mai 1958)

Da unter den Derivaten des 8-Hydroxy-chinolins eine größere Anzahl<sup>1) 2)</sup> antimykotische Eigenschaften besitzt, beabsichtigten wir zunächst, die antimykotische Wirksamkeit einiger bekannter Hydroxymethyl-8-hydroxy-chinoline zu prüfen. Bei der Darstellung dieser Verbindungen erzielten wir teilweise von den Literaturangaben abweichende Ergebnisse. Das veranlaßte uns, die Umsetzungen von Chinolin-Derivaten mit Formaldehyd näher zu untersuchen, worüber hier berichtet werden soll.

## Die Chlormethylierung des 8-Hydroxy-chinolins

Die Chlormethylierung des 8-Hydroxy-chinolins (Oxins) mit Formaldehyd und Salzsäure zu 7-Chlormethyl-8-hydroxy-chinolin-hydrochlorid wurde kürzlich von *Q. Fernando* und Mitarbb.<sup>3)</sup> beschrieben; *E. Profft* und *G. Buchmann*<sup>4)</sup> erhielten durch Behandeln von Oxin mit Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff und nachfolgende Hydrolyse das 5.7-Bis-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin, und nach *E. Noelling*<sup>5)</sup> soll durch Einwirkung von Salzsäure auf eine alkoholische Lösung von Oxin und Formaldehyd das  $\alpha, \alpha'$ -Methylen-bis-[8-hydroxy-chinolin] entstehen.

Wir untersuchten die Chlormethylierung des Oxins unter verschiedenen Versuchsbedingungen. In allen Fällen erhielten wir das 5-Chlormethyl-8-hydroxy-chinolin-hydrochlorid (I), das nur in saurer Lösung beständig ist und sich alkalisch zum 5-Hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin (II) hydrolysieren läßt. Als Nebenprodukt entsteht bei der Chlormethylierung in wechselnder Menge immer das 5,5'-Methylen-bis-[8-hydroxy-chinolin] (IX).

Daß in der Verbindung II die Hydroxymethyl-Gruppe in 5-Stellung sitzt, wird durch die Oxydation von II mit Natrium-m-nitrobenzolsulfonat<sup>6)</sup> in alkalischer Lösung oder mit aktivem Mangandioxyd-hydrat<sup>7)</sup> zum 8-Hydroxy-chinolin-5-aldehyd<sup>8)</sup> (III) bewiesen. Nach Verwendung von Mangandioxyd als Oxydationsmittel läßt sich III wegen der Komplexbildung mit Mangan allerdings nur als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon isolieren. Mit Isonicotinsäurehydrazid bildet III beim Erhitzen in Äthanol das 8-Hydroxy-chinolin-5-aldehyd-isonicotinylhydrazon.

<sup>1)</sup> *R. G. W. Hollingshead*, Oxine and its Derivatives, Butterworths Sci. Publ., London 1956, S. 1037—1058.

<sup>2)</sup> *H. Zinner* und *H. Fiedler*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291, 330 (1958).

<sup>3)</sup> *Q. Fernando*, *W. L. W. Ludekens* und *K. Gnanasoorian*, Analytica chim. Acta [Amsterdam] 14, 297 (1956).

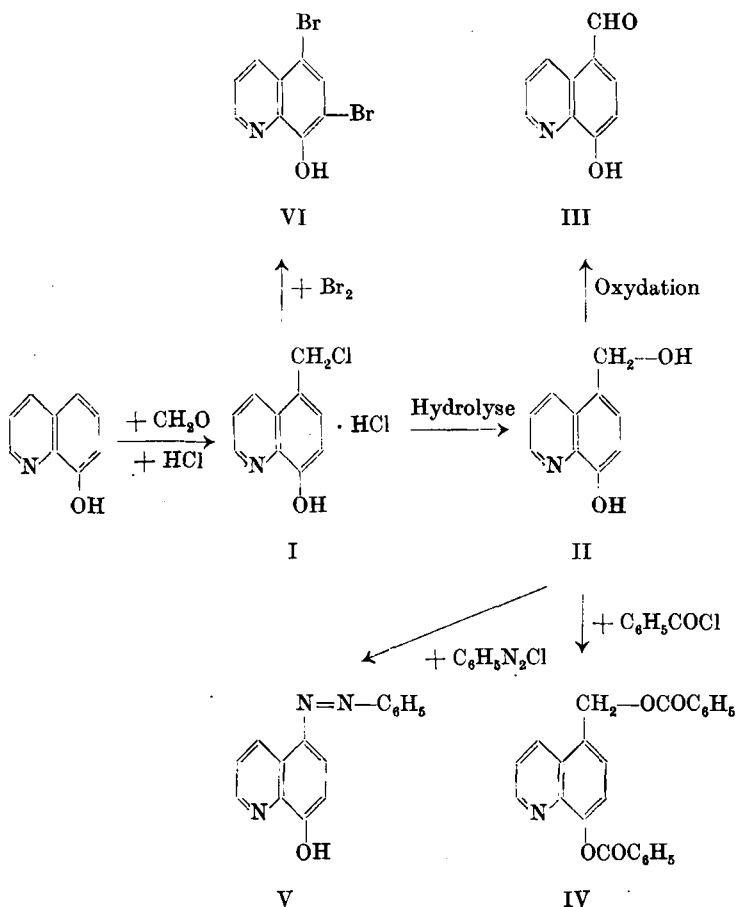
<sup>4)</sup> Chem. Techn. 8, 30 (1956).

<sup>5)</sup> Chim. et Ind. 8, 758 (1922).

<sup>6)</sup> *E. Ziegler* und *G. Zigeuner*, Mh. Chem. 79, 42, 89, 358 (1948).

<sup>7)</sup> *G. Bale*, *T. Goodwin* und *R. Morton*, Biochem. J. 42, 516 (1948).

<sup>8)</sup> Der Aldehyd III ist identisch mit dem aus Oxin nach *Reimer-Thiemann* synthetisierten Präparat (*G. R. Cleme* und *R. Howe*, J. chem. Soc. [London] 1955, 3552).

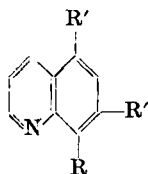


Beim Benzoylieren von 5-Hydroxymethyl-8-hydroxy-quinolin (II) erhält man in guter Ausbeute ein Dibenzoat (IV). Durch Behandeln mit Phenyl diazoniumchlorid in alkalischer Lösung wird II unter Abspaltung von Formaldehyd in 5-Phenylazo-8-hydroxy-quinolin (V) übergeführt. Auch im 5-Chlormethyl-8-hydroxy-quinolin-hydrochlorid (I) wird die Chlormethylgruppe auf Zugabe von Brom abgespalten und durch Brom ersetzt, gleichzeitig tritt eine Bromierung in 7-Stellung unter Bildung von 5,7-Dibrom-8-hydroxy-quinolin (VI) (Schmp.  $198^\circ$ ) ein. *Q. Fernando* und Mitarbb.<sup>3)</sup> geben an, bei der Umsetzung von 7-Chlormethyl-8-hydroxy-quinolin-hydrochlorid mit Brom das 7-Brommethyl-5-brom-8-hydroxy-quinolin (Schmp.  $192^\circ$ ) erhalten zu haben. Die ähnlichen Schmelzpunkte und die Beständigkeit der Verbindung gegen heißen Alkohol lassen vermuten, daß die Autoren ebenfalls das 5,7-Dibrom-8-hydroxy-quinolin (VI) in den Händen hatten.

Die Hydroxymethylierung des 8-Hydroxy-chinolins mit Formaldehyd  
in alkalischer Lösung

Nach *O. Manasse*<sup>9)</sup> bildet das Oxin beim Behandeln mit Formaldehyd in alkalischer Lösung eine bei 141—142° schmelzende Verbindung, die eine Additionsverbindung von Hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin mit Formaldehyd<sup>9) 10)</sup> C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N·CH<sub>2</sub>O sein und durch Kochen mit Wasser den Formaldehyd abspalten soll<sup>11)</sup>.

Wir stellten ebenfalls fest, daß Oxin in alkalischer Lösung 2 Mol Formaldehyd addiert, sind aber der Meinung, daß das Reaktionsprodukt das 5,7-Bis-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin (VII) ist. Denn in der gereinigten Verbindung VII konnten wir mit einer salzsauren Lösung von Dinitro-phenylhydrazin keinen freien Formaldehyd nachweisen, und beim Kochen von VII in Wasser wird im Gegensatz zu den Angaben von *O. Manasse*<sup>11)</sup> weit weniger als 1 Mol Formaldehyd abgespalten; außerdem erhält man beim Behandeln von VII mit Benzoylchlorid und Pyridin das 5,7-Bis-benzoyloxymethyl-8-benzoyloxy-chinolin (VIII). Wir nehmen an, daß in der Verbindung VII die beiden Hydroxymethyl-Gruppen in 5,7-Stellung sitzen, weil alle bisher untersuchten Substitutionen am Oxin in 5- und 7-Stellung stattfanden<sup>12)</sup>.



VII: R = —OH, R' = —CH<sub>2</sub>OH

VIII: R = —OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = —CH<sub>2</sub>—OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Bei der Darstellung von VII bildet sich in geringer Menge als Nebenprodukt das 5,5'-Methylen-bis-[7-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin] (XIII), das wesentlich schwerer löslich ist als VII und daher von VII leicht abgetrennt werden kann.

## Kondensation von 8-Hydroxy-chinolin mit Formaldehyd bei Gegenwart von Schwefelsäure

Nach *H. Schüller*<sup>13)</sup> entsteht bei der Kondensation von Oxin mit Formaldehyd in konzentrierter Schwefelsäure das x,x'-Methylen-bis-[8-hydroxy-chinolin]. Diese Verbindung scheint identisch zu sein mit dem 5,5'-Methylen-bis-[8-hydroxy-chinolin] (IX), das als Nebenprodukt bei der Chlormethylierung des Oxins entsteht, wie oben bereits angegeben wurde. Die Methylenverbindung IX gewinnt man in guter Ausbeute (55—60% d. Th.) durch Kondensation von Oxin mit Formaldehyd in Eisessig bei Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure.

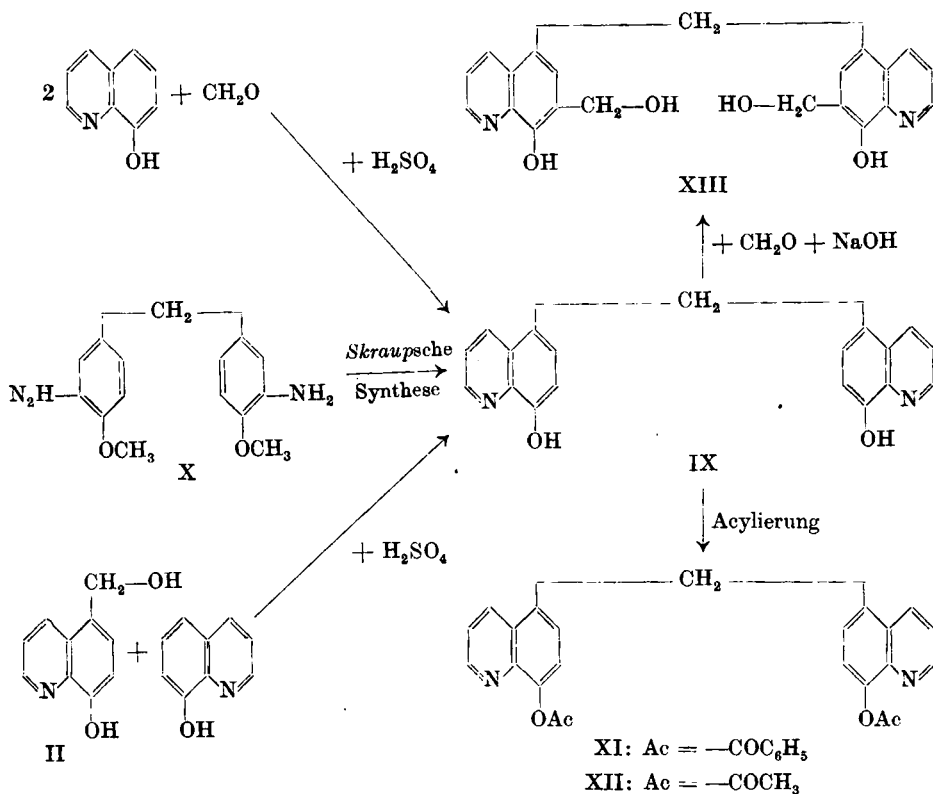
<sup>9)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2409 (1894).

<sup>10)</sup> *G. Cohn*, J. prakt. Chem. (2) 83, 498 (1911).

<sup>11)</sup> *O. Manasse*, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3844 (1902).

<sup>12)</sup> *J. P. Phillips*, Chem. Reviews 56, 279—287 (1956).

<sup>13)</sup> J. prakt. Chem. (2) 88, 180 (1913).



Die Struktur von IX kann durch eine *Skraupsche* Synthese aus 4,4'-Dimethoxy-3,3'-diamino-diphenylmethan (X) bewiesen werden. Dieses Ausgangsmaterial wird gewonnen, indem man zunächst o-Nitro-anisol mit Formaldehyd in Eisessig bei Gegenwart von Schwefelsäure zum 4,4'-Dimethoxy-3,3'-dinitro-diphenylmethan kondensiert und dieses dann mit Wasserstoff und Raney-Nickel bei 100° und 50 Atmosphären hydriert<sup>14</sup>). Die Verbindung X ergibt nun nach *Skraup* bei 150° mit Diarsenpentoxyd als Oxydationsmittel einen doppelten Ringschluß. Aus dem entstandenen 5,5'-Methylen-bis-[8-methoxychinolin] erhält man durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure das 5,5'-Methylen-bis-[8-hydroxy-chinolin] (IX).

IX kann auch aus 5-Hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin (II) und Oxin durch Kondensation mit Schwefelsäure in Eisessig synthetisiert werden. Damit ist ein weiterer Beweis dafür gegeben, daß in II die Hydroxymethyl-Gruppe in 5-Stellung sitzt.

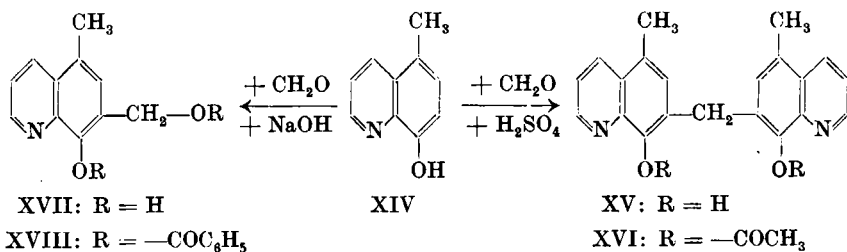
<sup>14</sup>) R. Quelet und J. Ducasse, Bull. Soc. chim. France (5) 6, 466 (1939).

Durch Behandeln mit Benzoylchlorid und Pyridin läßt sich IX in das 5,5'-Methylen-bis-[8-benzoyloxy-chinolin] (XI) und mit Acetanhydrid und Pyridin in das 5,5'-Methylen-bis-[8-acetyloxy-chinolin] (XII) überführen.

Bei der alkalischen Hydroxymethylierung von Oxin entsteht, wie oben schon angegeben, in geringer Menge als Nebenprodukt das 5,5'-Methylen-bis-[7-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin] (XIII). Diese Verbindung erhält man in guter Ausbeute bei der Umsetzung von IX mit Formaldehyd in alkalischer Lösung. Durch diese Synthese ist gleichzeitig die Struktur von XIII sichergestellt.

#### Umsetzungen von 5-Methyl- und 5-Chlor-8-hydroxy-chinolin mit Formaldehyd

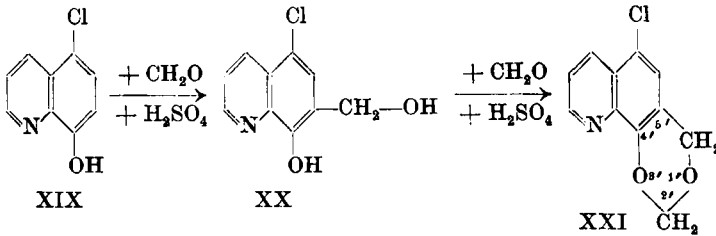
Das 5-Methyl-8-hydroxy-chinolin (XIV) bildet wie auch das unsubstituierte Oxin mit Formaldehyd bei Gegenwart von Schwefelsäure eine Methylenverbindung (XV). Da aber in XIV die 5-Stellung schon durch die Methylgruppe besetzt ist, verknüpft die Methylengruppe die beiden 5-Methyl-8-hydroxy-chinolin-Reste in 7-Stellung unter Bildung von 7,7'-Methylen-bis-[5-methyl-8-hydroxy-chinolin]<sup>15)</sup> (XV), das sich zu einem Diacetat (XVI) acetylieren läßt. Bei Gegenwart von Natronlauge entsteht aus XIV und Formaldehyd neben wenig XV hauptsächlich das 5-Methyl-7-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin (XVII). Die Verbindung ist nicht sehr stabil, bildet aber ein beständiges Dibenzoat (XVIII).



Das 5-Chlor-8-hydroxy-chinolin (XIX) verhält sich gegen Formaldehyd anders als die entsprechende Methylverbindung XIV. Bei Gegenwart von Schwefelsäure findet mit überschüssigem Formaldehyd wahrscheinlich zunächst eine Hydroxymethylierung in 7-Stellung statt, das primär entstandene 5-Chlor-7-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin (XX) reagiert aber mit einem zweiten Mol Formaldehyd und geht dabei in ein 1,3-Dioxin-Derivat (XXI) über. Wenn man aber 2 Mol XIX mit 1 Mol Formaldehyd in schwefelsaurer Lösung umsetzt, erhält man das 7,7'-Methylen-bis-[5-chlor-8-hydroxy-chinolin], das schon von *J. H. Burckhalter* und Mitarbb.<sup>16)</sup> durch mehrstündiges Erhitzen von XIX mit Paraformaldehyd in Eisessig dargestellt wurde.

<sup>15)</sup> Die Verbindung wird im Referat einer ukrainischen Arbeit erwähnt, ohne daß aber nähere Angaben gemacht werden, *V. M. Dziomko*, *C. A.* 49, 9430 (1955).

<sup>16)</sup> *J. H. Burckhalter*, *V. C. Stephens*, *H. C. Scarborough jr.*, *W. S. Brinigar* und *W. H. Edgerton*, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 4902 (1954).



Die Umsetzung von XIX mit Formaldehyd in alkalischer Lösung führt nicht, wie wir erwarteten, zum 5-Chlor-7-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin; es bildet sich statt dessen in geringer Ausbeute das 7,7'-Methylen-bis-[5-chlor-8-hydroxy-chinolin], die Hauptmenge des Ausgangsmaterials (XIX) wird unverändert zurückgewonnen.

Die dargestellten Oxin-Derivate wurden auf ihre antimykotische Wirksamkeit an *Trichophyton gypseum asteroides*, *Mikrosporon fulvum* und *Epidermophyton Kaufman-Wolf* nach der Verdünnungsmethode von *J. F. Schamberg* und *J. A. Kolmer*<sup>17)</sup> geprüft<sup>18)</sup>. Die Verbindungen III, V, VI, XIV und XIX hemmten das Wachstum bis zu einer Verdünnung von 1 : 10<sup>6</sup>, die Verbindungen II, VII, X, XVII und XXI bis zu einer Verdünnung von 1 : 10<sup>4</sup>.

### Beschreibung der Versuche

5-Hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin (II): a) Durch Chlormethylierung nach *Q. Fernando* und Mitarbb.<sup>3)</sup> und nachfolgende Hydrolyse: In eine Lösung von 7,25 g (0,05 Mol) Oxin in 8 ccm 25%iger Salzsäure und 7,8 ccm (0,01 Mol) 36%igem Formalin leitet man 3 Std. Chlorwasserstoff ein, läßt dann noch eine Stunde stehen und saugt das gebildete gelbe 5-Chlormethyl-8-hydroxy-chinolin-hydrochlorid (I) ab. Dieses wird in 75 ccm 5%igem Ammoniak aufgeschlämmt und 4 Std. stehengelassen. Der rohe, gefärbte Niederschlag wird nach dem Absaugen mit etwa 50 ccm heißem Alkohol behandelt. Dabei bleibt eine bei den einzelnen Ansätzen wechselnde Menge von 0,15—2,50 g 5,5'-Methylen-bis-[8-hydroxy-chinolin] (siehe unten) zurück; aus der alkoholischen Lösung kristallisieren 4,3—7,1 g (38—68% d. Th.) II in Nadeln vom Schmp.<sup>19)</sup> 136,5—137,5° aus.

b) Durch Chlormethylierung nach *E. Profft* und *G. Buchmann*<sup>4)</sup> und nachfolgende Hydrolyse: Eine Lösung von 14,5 g (0,1 Mol) Oxin in 120 ccm 25%iger Salzsäure versetzt man mit 6,6 g (0,22 Mol) Paraformaldehyd und leitet unter Rühren bei 60° einen kräftigen Strom von Chlorwasserstoff ein (4 Std.). Dann saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit Äther, hydrolysiert mit 150 ccm 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und saugt nach 2 Std. ab. Das Rohprodukt wird wie unter a) mit Äthanol behandelt. Ausbeute an 5,5'-Methylen-bis-[8-hydroxy-chinolin] 0,2—4,0 g, Ausbeute an II 5,1—10,5 g (35—72% d. Th.).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N (175,2)      Ber.: C 68,55    H 5,18    N 8,00  
 Gef.: „ 68,38      „ 5,27      „ 8,11

<sup>17)</sup> Arch. Dermatol. Syphilology 6, 746 (1922).

<sup>18)</sup> Für die Durchführung der Versuche sind wir Herrn Dr. *K. Scheibner* zu Dank verpflichtet.

<sup>19)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach „*Boëtius*“ bestimmt.

5-Benzoyloxymethyl-8-benzoyloxy-chinolin (IV): 0,88 g (0,005 Mol) II werden mit 20 ccm Chloroform, 2 ccm Pyridin und 2,1 g (0,015 Mol) Benzoylchlorid 2 Std. bei 20° und 3 Std. bei 60° aufbewahrt. Dann verdünnt man mit 40 ccm Chloroform, wäscht die Lösung nacheinander mit Wasser, Kaliumhydrogensulfat-, Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft zu einem Sirup ein, der beim Anreiben mit Aceton kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 1,45 g (76% d. Th.) kleine Würfel vom Schmp. 152°.

$C_{24}H_{17}O_4N$  (383,4) Ber.: C 75,18 H 4,47 N 3,65  
Gef.: „ 75,08 „ 4,59 „ 3,50

8-Hydroxy-chinolin-5-aldehyd (III): 0,88 g (0,005 Mol) II werden mit 30 ccm 5%iger Natronlauge und 2,25 g (0,01 Mol) m-nitrobenzolsulfonsaurem Natrium 4 Std. auf 120° erhitzt. Danach wird die noch warme Lösung mit 20 ccm Wasser verdünnt, ein grünlicher Niederschlag abfiltriert, das Filtrat mit verd. Salzsäure neutralisiert, auf 0° abgekühlt und das nach mehreren Stunden ausfallende Rohprodukt abfiltriert. Durch Extrahieren des Filtrates mit Essigester und Eindampfen des Extraktes wird weitere Substanz gewonnen. Das vereinigte Rohprodukt wird durch Sublimation im Vakuum oder durch Umkristallisieren aus 80%igem Äthanol gereinigt. Ausb. 0,51 g (59% d. Th.), schwach gelbliche Nadeln, Schmp. und Misch-Schmp. 179,5—180° (Sublimieren ab 98°). Lit.: Schmp. 173<sup>20)</sup>, 180—180,5<sup>20)</sup>.

8-Hydroxy-chinolin-5-aldehyd-isonicotinylhydrazon: 0,69 g (0,004 Mol) III und 0,55 g (0,004 Mol) Isonicotinsäurehydrazid werden in 40 ccm Äthanol 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das dabei ausfallende Rohprodukt wird aus viel Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 1,0 g (85% d. Th.), gelbe Prismen, Schmp. 251—253° (Zers.) nach Sublimieren ab 210°.

$C_{16}H_{12}O_2N_4$  (292,3) Ber.: C 65,74 H 4,14 N 19,17  
Gef.: „ 65,96 „ 4,43 „ 19,33

5-Phenylazo-8-hydroxy-chinolin (V): Aus 0,38 g (0,004 Mol) Anilin bereitet man eine Phenyl diazoniumchloridlösung, die dann langsam in eine eisgekühlte Lösung von 0,70 g (0,004 Mol) II in 25 ccm 0,5 n NaOH und 30 ccm Wasser eingetropft wird. Man läßt 16 Std. bei 0° stehen, saugt das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausbeute 0,94 g (94% d. Th.), rote Nadeln, Schmp. 188°, Lit.<sup>21)</sup>: Schmp. 185—185,5°.

5,7-Dibrom-8-hydroxy-chinolin (VI): Zu 6,9 g (0,03 Mol) rohem 5-Chlormethyl-8-hydroxy-chinolin-hydrochlorid (I) in 80 ccm Wasser werden unter Rühren 9,6 g (0,06 Mol) Brom hinzugegeben. Nach 30 Min. saugt man das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle um. Ausbeute 6,6 g (73% d. Th.), farblose Nadeln, Schmp. und Misch-Schmp. 198°, Lit.<sup>22)</sup>: 198°.

5,7-Bis-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin (VII): Zu einer Mischung von 7,25 g (0,05 Mol) Oxin, 20 ccm Wasser und 8,4 ccm (0,11 Mol) 36%igem Formalin gibt man unter Umschütteln in mehreren Anteilen 30 ccm 20%ige Natronlauge, wobei die Temperatur auf 35° ansteigt. Dann läßt man die Lösung 48 Std. stehen, neutralisiert mit 25%iger Essigsäure, filtriert das Rohprodukt ab und kristallisiert es nach dem Trocknen aus Äthanol/Toluol um. Beim weiteren Umkristallisieren aus Benzol/Essigester (1 : 1) bleiben 40—160 mg 5,5'-Methylen-bis-[7-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin] (siehe unten) ungelöst zurück. Ausbeute an VII 4,15—4,70 g (41—46% d. Th.), farblose Blättchen, Schmp. 138—140°.

$C_{11}H_{11}O_3N$  (205,2) Ber.: C 64,38 H 5,40 N 6,83  
Gef.: „ 64,67 „ 5,63 „ 6,77

<sup>20)</sup> J. Büchi, A. Aebi, A. Defflorin und H. Hurni, *Helv. chim. Acta* 39, 1676 (1956).

<sup>21)</sup> G. M. Badger und R. G. Buttery, *J. chem. Soc. [London]* 1956, 614.

<sup>22)</sup> L. Kofler, A. Kofler, *Thermo-Mikro-Methoden*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1954, S. 553.

5,7-Bis-benzoyloxymethyl-8-benzoyloxy-chinolin (VIII): 0,62 g (0,003 Mol) VII werden mit 15 ccm Chloroform, 5 ccm Pyridin und dann tropfenweise mit 2,0 g Benzoylchlorid versetzt. Dann läßt man 1 Std. bei 20° stehen, erwärmt 2 Std. auf 50°, verdünnt mit 50 ccm Chloroform, wäscht die Lösung nacheinander mit 20 ccm Eiswasser, 30 ccm n HCl, 15 ccm n NaOH und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft zu einem Sirup ein, aus dem beim Stehenlassen Prismen auskristallisieren. Diese werden auf Ton abgepreßt und aus Benzin/Benzol (3 : 1) umkristallisiert. Ausbeute 0,79 g (51% d. Th.), farblose Prismen, Schmp. 138—139°.

$C_{32}H_{23}O_8N$  (517,5)      Ber.: C 74,26    H 4,48    N 2,71  
Gef.: „ 73,98    „ 4,36    „ 2,73

5,5'-Methylen-bis-[8-hydroxy-chinolin] (IX): a) Man läßt zu einer Lösung von 7,25 g (0,05 Mol) Oxin in 30 ccm Eisessig und 2,3 ccm (0,03 Mol) Formalin 10 ccm konz. Schwefelsäure einfließen, erwärmt 3 Std. auf 60°, kühlt ab, gießt in 50 ccm Eiswasser, neutralisiert mit 15%iger Natronlauge und saugt das gelbe Rohprodukt ab. Dieses wird zunächst dreimal aus Salzsäure fallender Konzentration (1,0—0,1 n) umkristallisiert. Das dabei erhaltene Chlorhydrat wird durch Übergießen mit 80 ccm 10%iger Sodaauslösung in die freie Base IX übergeführt und diese nach dem Absaugen und Trocknen aus viel Xylol umkristallisiert, wobei ein längeres Kochen zu vermeiden ist. Ausbeute 4,1—4,5 g (55 bis 60% d. Th.), farblose Prismen, Schmp. 284—286° (Zers.).

b) Eine Lösung von 1,05 g (0,006 Mol) 5-Hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin (II) und 2,9 g (0,02 Mol) Oxin in 10 ccm Eisessig wird mit 3 ccm konz. Schwefelsäure versetzt, 15 Std. bei 20° und 2 Std. bei 60° aufbewahrt. Dann verdünnt man mit 50 ccm Wasser und neutralisiert die Schwefelsäure. Die ausgefallene Substanz wird in 0,5 n Natronlauge gelöst, filtriert, mit 10%iger Essigsäure ausgefällt und weiter wie unter a) gereinigt. Ausbeute 0,79 g (44% d. Th.). Schmp. 280—284° (Zers.).

c) In ein Gemisch von 80 ccm Eisessig und 80 ccm konz. Schwefelsäure werden unter Kühlen 30,6 g (0,2 Mol) o-Nitro-anisol und dann 12 ccm (0,15 Mol) Formalin eingerührt. Man läßt 30 Std. bei 20° stehen, gießt in 400 ccm Eiswasser und kristallisiert das ausfallende 4,4'-Dimethoxy-3,3'-dinitro-diphenylmethan aus Äthanol um. Ausbeute 30,1 g (94% d. Th.), farblose Nadeln, Schmp. 166°, Lit.: Schmp. 168<sup>23)</sup>, 165,5<sup>24)</sup>.

Vorstehende Verbindung wird nach *R. Quelet* und *J. Ducasse*<sup>14)</sup> mit Wasserstoff und Raney-Nickel zum 4,4'-Dimethoxy-3,3'-diamino-diphenylmethan (X) hydriert. Ausbeute 22,2 g (92% d. Th.), Schmp. 109—110°, Lit.<sup>14)</sup>: 107°.

5,1 g (0,02 Mol) X, 7,5 g Diarsenpentoxyd, 12,5 g Glycerin und 8,5 ccm konz. Schwefelsäure werden zunächst in einem Ölbad schnell auf 120° und dann langsam bis auf 150° erhitzt, wobei eine heftige Reaktion eintritt. Schließlich erhitzt man noch 1 Std. auf 155°, gießt das abgekühlte Gemisch auf 100 g Eis und neutralisiert die Lösung mit 10%iger Natronlauge. Das ausgefallene rohe 5,5'-Methylen-bis-[8-methoxy-chinolin] erhitzt man mit 80 ccm 48%iger Bromwasserstoffsäure 12 Std. unter Rückfluß und filtriert heiß den dunklen Rückstand ab. Das beim Erkalten des Filtrates ausfallende Hydrobromid von IX wird abgesaugt, mit dem Filtrat der oben genannte dunkle Rückstand nochmals ausgekocht und aus diesem Extrakt durch Neutralisation mit Natronlauge weiteres Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wird wie unter a) gereinigt. Ausbeute 1,53 g (25% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. mit Verbindung nach a) 282—284° (Zers.).

$C_{19}H_{14}O_2N_2$  (302,3)      Ber.: C 75,48    H 4,67    N 9,27  
Gef.: „ 75,62    „ 4,79    „ 8,98

<sup>23)</sup> *R. Quelet*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 196, 1411 (1933).

<sup>24)</sup> *K. Matsumura*, J. Amer. chem. Soc. 57, 128 (1935).



5,5'-Methylen-bis-[8-benzoyloxy-chinolin] (XI): 1,5 g (0,005 Mol) IX werden mit 15 ccm Pyridin und 2,1 g (0,015 Mol) Benzoylchlorid 16 Std. bei 20° benzoyliert. Der beim Eingießen in 100 ccm Wasser ausfallende Sirup kristallisiert beim Anreiben mit Aceton. Nach Umkristallisieren aus Xylol gewinnt man 1,75 g (68% d. Th.) Blättchen vom Schmp. 270—271,5°.

C<sub>33</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (510,5) Ber.: C 77,63 H 4,34 N 5,49  
Gef.: „ 77,88 „ 4,66 „ 5,61

5,5'-Methylen-bis-[8-acetyloxy-chinolin] (XII): 1,5 g (0,005 Mol) IX werden mit 25 ccm Acetanhydrid und 2 ccm Pyridin 6 Std. unter Rückfluß erhitzt. Dann gießt man in 60 ccm Wasser, neutralisiert mit 15%iger Natronlauge, saugt das ausgefallene Rohprodukt ab, trocknet und kristallisiert aus Benzol/Benzin (4 : 1) um. Ausbeute 1,67 g (87% d. Th.), Prismen, Schmp. 200—201,5°.

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (386,4) Ber.: C 71,49 H 4,69 N 7,25  
Gef.: „ 71,67 „ 5,04 „ 7,32

5,5'-Methylen-bis-[7-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin] (XIII): 3,0 g (0,01 Mol) IX werden in 20 ccm Wasser und 30 ccm 2 n NaOH gelöst, mit 2,3 ccm (0,03 Mol) Formalin versetzt und drei Tage bei 20° stehengelassen. Dann fällt man durch vorsichtiges Ansäuern mit 10%iger Essigsäure das Rohprodukt aus, löst dieses in heißem Dioxan, filtriert und gibt bis zur beginnenden Trübung Wasser hinzu. Beim Erkalten scheidet sich XIII als gelbes Pulver ab. Ausbeute 3,1 g (85% d. Th.), Schmp. 212—215° (Zers.).

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (362,4) Ber.: C 69,60 H 5,01 N 7,73  
Gef.: „ 69,32 „ 5,34 „ 7,88

7,7'-Methylen-bis-[5-methyl-8-hydroxy-chinolin] (XV): 1,58 g (0,01 Mol) 5-Methyl-8-hydroxy-chinolin (XIV) werden unter Kühlen mit 2,0 ccm Eisessig, 8,0 ccm konz. Schwefelsäure und 0,5 ccm (0,0052 Mol) Formalin versetzt und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Dann gießt man in 50 ccm Eiswasser, neutralisiert mit 5%iger Natronlauge, saugt das ausgefallene Rohprodukt ab, trocknet und kristallisiert aus Xylol um. Ausbeute 1,37 g (83% d. Th.), farblose Nadeln, Schmp. 268—269°.

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (330,4) Ber.: C 76,35 H 5,49 N 8,48  
Gef.: „ 76,23 „ 5,74 „ 8,59

7,7'-Methylen-bis-[5-methyl-8-acetyloxy-chinolin] (XVI): 1,65 g (0,005 Mol) XV werden, wie oben angegeben, acetyliert. Ausbeute 1,65 g (79% d. Th.), Prismen aus Toluol, Schmp. 226,5—228° (bei 206—208° schmilzt eine instabile Modifikation).

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (414,5) Ber.: C 72,45 H 5,35 N 6,76  
Gef.: „ 72,89 „ 5,61 „ 6,82

5-Methyl-7-hydroxymethyl-8-hydroxy-chinolin (XVII): 1,58 g XIV werden in 70 ccm n NaOH und 1,5 ccm Formalin aufgeschlämmt und 3 Tage bei 20° aufbewahrt. Dann neutralisiert man mit 20%iger Essigsäure, saugt den Niederschlag, der aus einem Gemisch von XV und XVII besteht, ab und verreibt ihn mit 50 ccm Äther. Dabei bleibt XV (0,1—0,25 g) zurück. Durch Eindampfen der ätherischen Lösung erhält man XVII, das aus Benzol/Benzin (1 : 1) umkristallisiert wird. Ausbeute 1,05—1,26 g (55—67% d. Th.), Nadeln, Schmp. 87,5—88,5° (Zers.).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N (189,2) Ber.: C 69,83 H 5,86 N 7,40  
Gef.: „ 69,83 „ 6,10 „ 7,48

5-Methyl-7-benzoyloxymethyl-8-benzoyloxy-chinolin (XVIII): 0,38 g (0,002 Mol) XVII werden in 15 ccm Chloroform mit 1,0 ccm Pyridin und 0,85 g (0,006 Mol) Benzoylchlorid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Dann schüttelt man die Lösung mit

Wasser, 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Benzin/Benzol (4 : 1) um. Ausbeute 0,62 g (78% d. Th.), Prismen, Schmp. 114,5—116°.

$C_{25}H_{19}O_4N$  (397,4) Ber.: C 75,55 H 4,82 N 3,53  
Gef.: „ 75,34 „ 4,90 „ 4,04

5-Chlor-[5'.4'-:7.8]-1'.3'-dioxino-chinolin (XXI): 5,4 g (0,03 Mol) 5-Chlor-8-hydroxy-chinolin werden unter Kühlen in einem Gemisch von 35 ccm konz. Schwefelsäure und 6 ccm Wasser gelöst, mit 5,5 ccm (0,07 Mol) Formalin versetzt und 3 Tage stehengelassen. Dann gießt man in 250 ccm Eiswasser, neutralisiert mit 20%iger Natronlauge und kristallisiert das ausgefallene Rohprodukt aus 40%igem wäßrigen Äthanol um. Ausbeute 4,85—5,30 g (73—80% d. Th.), lange Nadeln, Schmp. 138,5—139°.

$C_{11}H_9O_2NCl$  (221,6) Ber.: C 59,61 H 3,56 N 6,32  
Gef.: „ 59,87 „ 3,82 „ 6,47

Pikrat: Eine Lösung von 0,22 g XXI in 10 ccm Äthanol und eine von 0,25 g Pikrinsäure in 10 ccm Äthanol werden vereinigt. Das nach einigen Minuten auskristallisierende Pikrat wird abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 0,43 g (95% d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 201—202°.

$C_{17}H_{11}O_9N_4Cl$  (450,8) Ber.: C 45,29 H 2,46 N 12,43  
Gef.: „ 45,57 „ 2,54 „ 12,52

7,7'-Methylen-bis-[5-chlor-8-hydroxy-chinolin]: Eine Lösung von 1,8 g (0,01 Mol) 5-Chlor-8-hydroxy-chinolin in 2,0 ccm Eisessig und 12 ccm konz. Schwefelsäure wird mit 0,65 ccm (0,005 Mol) Formalin vermischt und 3 Tage bei 20° aufbewahrt. Dann gießt man in 60 ccm Eiswasser, neutralisiert mit 20%iger Natronlauge, saugt das ausgefallene Rohprodukt ab, kocht es zum Entfernen des nicht umgesetzten Ausgangsmaterials mit 50 ccm Äthanol aus und kristallisiert den Rückstand zunächst aus Diphenyläther und dann aus Chlorbenzol um. Ausbeute 0,34 g (18% d. Th.), gelbliche Prismen, Schmp. 310—312° (Zers.). Lit.<sup>16)</sup>: 306—307° (Zers.).

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. H. Zinner, Inst. f. Organ. Chemie d. Universität Rostock, Buchbinderstr. 9; Dr. H. Fiedler, Universitäts-Hautklinik, Rostock, Augustenstr. 80—85.

1702. Paul Heinz List

## Basische Pilzinhaltsstoffe. 2. Mitteilung\*)

### Biogene Amine und Aminosäuren des Schopftintlings, *Coprinus comatus* GRAY

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg;  
Direktor: Prof. Dr. R. Dietzel

(Eingegangen am 17. Mai 1958)

In der ersten Mitteilung über basische Pilzinhaltsstoffe wurde von der Isolierung des Ergothioneins aus dem Schopftintling berichtet. Inzwischen konnte nun aus einer größeren Menge frischen Pilzmateri als neben zahlreichen freien Aminosäuren noch eine Reihe von biogenen Aminen isoliert bzw. identifiziert werden, über die hier berichtet werden soll.

Die in Alkohol konservierten jungen Pilze wurden, wie in „Schema des Trennungsganges I“ angegeben, verarbeitet. Aus der dabei erhaltenen Purin-Fraktion

\*) 1. Mitteilung: ds. Z. 290, 517 (1957).