

ERNST BIEKERT und LORE ENSLEIN

Polyhydroxy-chinoline, I

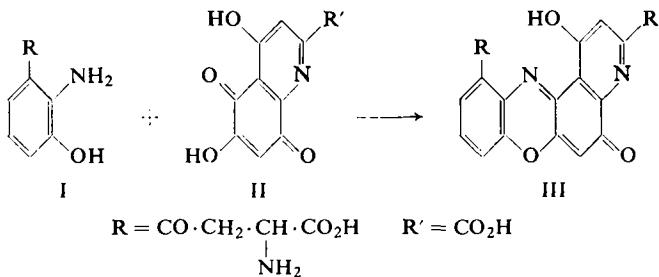
Darstellung von Trihydroxy-chinolin-carbonsäuren

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 16. November 1959)

Nach dem Verfahren von CONRAD-LIMPACH werden aus Anilinderivaten und Oxalessigester methoxyl- und methyl-substituierte 4-Hydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)-ester dargestellt, die nach Ätherspaltung Polyhydroxy-chinolin-carbonsäuren-(2) liefern. 4.5.6-Trihydroxy-8-methyl-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XI) lässt sich leicht zum entsprechenden 4-Hydroxy-chinolinchinon-(5.6) oxydieren.

Die in der Natur weit verbreiteten Insektenpigmente der Ommatinklasse, deren typischer Vertreter *Xanthommatin* (III) als Phenoxazon-Farbstoff erkannt wurde¹⁾, lassen sich formal als Derivate von *o*-Aminophenolen und von Hydroxy-chinolin-chinonen beschreiben. Eine Synthese des Xanthommatins (III) folgt einem schon von F. KEHRMANN und G. BARCHE²⁾ beschriebenen Prinzip, das in der Kondensation eines *o*-Aminophenols, des 3-Hydroxy-kynurenins (I), mit einem Hydroxy-chinon, der 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8)-carbonsäure-(2) (II), besteht¹⁾.



In diesem Zusammenhang interessierten wir uns für die Darstellung und die Eigenschaften von Hydroxy-chinolinchinon-carbonsäuren, die sich oxydativ aus ihren Hydrochinonen, den Polyhydroxy-chinolin-carbonsäuren, gewinnen lassen. Da sich das Chinolinsystem der Ommatine aus der Kynureninseitenkette bildet, ist es stets durch eine Hydroxylgruppe in 4- und eine Carboxylgruppe in 2-Stellung gekennzeichnet¹⁾. Eine schwefelhaltige 4-Hydroxy-chinolin-carbonsäure-(2), mit deren Strukturaufklärung wir zur Zeit beschäftigt sind, wurde beim stufenweisen Abbau des Ommats A gefaßt³⁾. Die Einführung der Sulfhydrylgruppe in das Chinolinchinon-System kann

¹⁾ A. BUTENANDT, U. SCHIEDT, E. BIEKERT und R. J. T. CROMARTIE, Liebigs Ann. Chem. **590**, 75 [1954]. Zusammenfassende Darst.: A. BUTENANDT, Angew. Chem. **69**, 16 [1957].

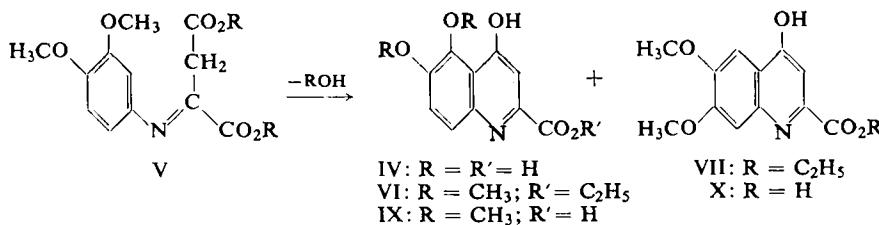
²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 3067 [1900].

³⁾ A. BUTENANDT, Vortrag auf der GDCh-Festsitzung, 2. 9. 1959, München.

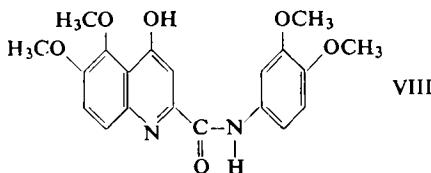
durch 1.4-Addition erfolgen. Vorstufen dieser Chinolinchinon-carbonsäuren sind Trihydroxy-chinolin-carbonsäuren, von denen einige im folgenden beschrieben werden.

4.5.6-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) (IV)

IV wurde aus 4-Amino-veratrol nach der Methode von M. CONRAD und L. LIMPACH⁴⁾ dargestellt. Da die Schiffssche Base V aus 4-Amino-veratrol und Oxalessigester zwei freie *ortho*-Stellungen hat, war beim Ringschluß mit der Entstehung von 4-Hydroxy-5.6-dimethoxy-(VI) neben 4-Hydroxy-6.7-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-ester (VII) zu rechnen⁵⁾.



Wird der Ringschluß in Paraffinöl bei etwa 250° vorgenommen, so entstehen in der Tat komplexe Reaktionsgemische, die die Isomeren VI und wenig VII neben 4-Hydroxy-5.6-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-[3.4-dimethoxy-anilid] (VIII) enthalten.



Bei systematischer Variation der Bedingungen zeigte sich, daß beim Kochen von V in Eisessig die Reaktion einheitlicher zu einem Gemisch von VI und VIII verläuft.

Die Struktur des Anilids VIII geht aus seinem Verhalten bei der Amid-Spaltung mit 5*n* HCl hervor, die zu 4-Hydroxy-5.6-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (IX) und 4-Amino-veratrol führt. Die Strukturzuordnung des Esters VI erfolgte durch alkalische Verseifung zur Carbonsäure IX und deren Vergleich mit der bereits bekannten, über [2-Nitro-4.5-dimethoxy-benzoyl]-brenztraubensäureester dargestellten 4-Hydroxy-6.7-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (X)⁶⁾. Während sich die zitronengelbe 5.6-Dimethoxysäure IX bei 304° zersetzt und in Eisessig sehr leicht löslich ist, wird die isomere Säure X als farblose, in Eisessig schwer lösliche Verbindung vom Zers.-P. 274° beschrieben. Ihre Eigenschaften decken sich mit denen des von uns dargestellten Präparates.

Die 4.5.6-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) wurde bei Ätherspaltung des Dimethoxyesters VI gewonnen und zur Charakterisierung in ihren Äthylester und mit

⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 944 [1887]; L. LIMPACH, ebenda **64**, 969 [1931].

⁵⁾ Vgl. B. RIEGEL, G. R. LAPPIN, B. H. ADELSON, R. I. JACKSON, CH. I. ALBISSETTI, R. M. DODSON und R. H. BAKER, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1264 [1946].

⁶⁾ W. LAWSON, W. H. PERKIN und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] **125**, 626 [1924].

Diazomethan in den 4.5.6-Trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-methylester übergeführt; dieser wurde auch aus IX erhalten. Daß die Umsetzung mit Diazomethan hauptsächlich zu einem Derivat des 4-Hydroxy-chinolins und nicht zu einer Stickstoffmethylierung aus der 4-Chinolonform geführt hat, läßt sich aus dem IR-Spektrum der methylierten Verbindung erkennen: Neben der scharfen, intensiven Valenzschwingungsbande des Estercarbonyls bei 1706/cm findet sich um 1613/cm keine Bande, die auf das Vorliegen der γ -Lactamform schließen läßt (vgl. Abbild.). Eine mittelstarke, scharfe Bande bei 1587/cm ist nach ihrer Lage und Form einer Aromatenschwingung zuzuordnen.

4.6.7-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)

Bei dem oben beschriebenen Ringschluß in Eisessig wurde der 6.7-Dimethoxyester VII nicht gefunden. In Paraffinöl bildet er sich nur in sehr geringer Menge. Wird der Ringschluß dagegen in Dowtherm⁷⁾, einem Gemisch von Biphenyl und Diphenyläther, vorgenommen, so entsteht ein Reaktionsprodukt, das vorwiegend aus 4-Hydroxy-6.7-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-ester (VII) neben wenig Amid VIII besteht.

Die beiden Methoxygruppen des Esters VII sind gegen 48-proz. Bromwasserstoffsäure bemerkenswert stabil: bei 3 stdg. Kochen wird nur die Estergruppe verseift und die 4-Hydroxy-6.7-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (X) isoliert, die auch bei alkalischer Verseifung des Esters entsteht. Ätherspaltung und Verseifung mit Jodwasserstoff führt jedoch zur 4.6.7-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2), deren Äthylester, im Gegensatz zu allen anderen dargestellten Polyhydroxy-chinolin-carbonsäureestern, ein stabiles Hydrochlorid bildet.

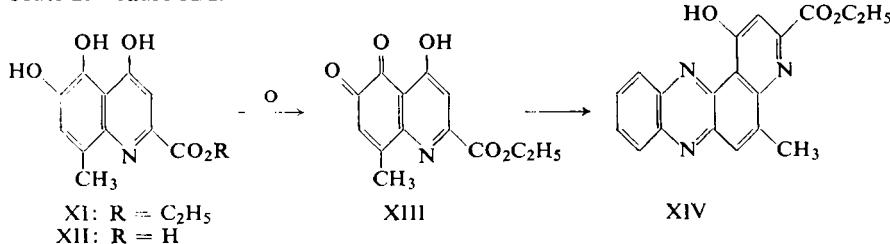
4.7.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)

Diese Säure wurde, ausgehend von 3-Amino-veratrol und Oxalessigester, nach Ringschluß in Paraffinöl und Ätherspaltung mit Jodwasserstoffsäure gewonnen.

Die 4.5.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) wurde bereits im Rahmen der Untersuchungen zur Struktur des Xanthommatins beschrieben¹⁾.

4.5.6-Trihydroxy-8-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) (XII)

Der Ringschluß der aus 2-Amino-4.5-dimethoxy-toluol und Oxalessigester dargestellten Schiffsschen Base zum 4-Hydroxy-5.6-dimethoxy-8-methyl-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester verläuft in Dowtherm und Paraffinöl in rund 25-proz. Ausbeute; sie läßt sich durch trockenes Erhitzen der Schiffsschen Base auf 250° wesentlich erhöhen. Ätherspaltung des Esters mit Bromwasserstoffsäure führt in 90-proz. Ausbeute zur Säure XII.



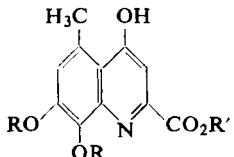
⁷⁾ W. L. BADGER, Ind. Chemist 13, 343 [1937].

4-Hydroxy-8-methyl-chinolinchinon-(5.6)-carbonsäure-(2)-äthylester (XIII)

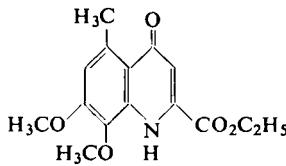
Der aus XII erhaltene Ester XI kann mit Silberoxyd⁸⁾ in Äther fast quantitativ zu den nahezu farblosen Nadeln des 5.6-Chinolinchinons XIII oxydiert werden, das mit *o*-Phenyldiamin das Phenazin XIV bildet.

4.7.8-Trihydroxy-5-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) (XVI)

Die Schiffsche Base aus 3-Amino-4.5-dimethoxy-toluol und Oxalessigester wird in Paraffinöl zum 4-Hydroxy-7.8-dimethoxy-5-methyl-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XV) cyclisiert, dessen Ätherspaltung mit Bromwasserstoffsäure zur Chinolin-carbonsäure XVI führt.



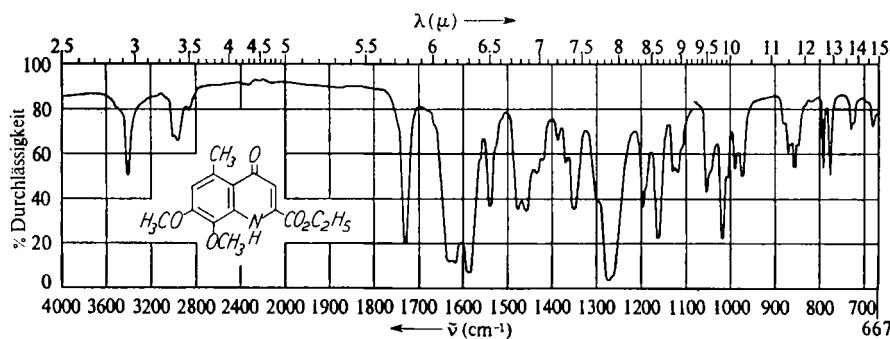
XV: R = CH₃; R' = C₂H₅
XVI: R = H; R' = H



XV a

ZUR LACTAM-LACTIM-TAUTOMERIE DER 4-HYDROXY-CHINOLINE

Vor allem aus UV-spektroskopischen Untersuchungen ist bekannt, daß 4-Hydroxy-chinoline weitgehend in der 4'-Chinolonform vorliegen⁹⁾. Dieser Befund läßt sich durch die IR-Spektren weiter sichern, da die Carbonylgruppe der Chinolone intensive Valenzschwingungen um 1613/cm zeigt¹⁰⁾. Die IR-Spektren der von uns dargestellten substituierten 4-Hydroxy-chinolin-carbonsäuren-(2) lassen nun erkennen, daß in festem Zustand auch hier die tautomeren Chinolonformen überwiegen.



IR-Spektrum des 4-Hydroxy-7.8-dimethoxy-5-methyl-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylesters (XV bzw. XVa), in KBr gepréßt

Als Beispiel sei das IR-Spektrum des 4-Hydroxy-7.8-dimethoxy-5-methyl-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylesters (XV, XVa) wiedergegeben (Abbild.). Es zeigt bei 3378/cm

8) B. HELFERICH und W. KLEIN, Liebigs Ann. Chem. 450, 219 [1926].

9) G. W. EWING und E. A. STECK, J. Amer. chem. Soc. 68, 2181 [1946]; G. F. TUCKER JR. und I. L. IRVIN, ebenda 73, 1923 [1951].

10) B. WITKOP, I. B. PATRICK und M. ROSENBLUM, J. Amer. chem. Soc. 73, 2641 [1951]; vgl. L. J. BELLAMY, The infrared Spectra of Complex Molecules, Verlag Methuen & Co., London - New York, 2. Aufl. 1958, S. 214.

eine sehr scharfe N—H-Valenzschwingung; bei 1626—1613/cm und bei 1587/cm treten zwei sehr intensive, breite Banden auf, die Valenzschwingungen des doppelt ungesättigten Carbonylsystems zuzuordnen sind. Die Valenzschwingung des Ester-carbonyls liegt bei 1721/cm, die entsprechende C—O-Schwingung bei 1266/cm.

Das Spektrum spricht eindeutig für das Vorliegen der tautomeren Form XVa. Die IR-Spektren der anderen im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen sind in gleicher Weise zu deuten¹¹⁾.

Herrn Prof. Dr. A. BUTENANDT sei für die Förderung dieser Arbeit herzlich gedankt. Die Messung der IR-Spektren verdanken wir Fräulein I. KÖHLER.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4.5.6-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) (IV)

20 g 4-Amino-veratrol (0.13 Mol) werden mit 25 g (0.13 Mol) Oxalessigester 2 Stdn. unter Stickstoff auf siedendem Wasserbad erhitzt. Danach wird das braunrote Öl scharf getrocknet und in 50 ccm Benzol aufgenommen. Nach einiger Zeit scheidet sich ein hellgelbes Kristallat ab, das in der Hauptsache aus dem gewünschten 4-Hydroxy-5,6-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (VI) vom Schmp. 262° besteht. Davon wird abgetrennt und die benzolische Lösung über Al₂O₃ (Brockmann, Akt. I) chromatographiert. Bei Elution mit Benzol trennt sich eine gelbliche Vorbande ab, die in der Hauptsache aus nicht umgesetztem Oxalessigester besteht. Dann kommt eine starke, rotbraune Bande, die nach Abdestillieren des Lösungsmittels ein rotbraunes Öl hinterläßt, das zum weiteren Ringschluß verwendet wurde.

Ringschluß in Eisessig: Eine Lösung von 13.6 g dieses Öls in 35 ccm Eisessig wird 1 Stde. unter N₂ zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert der Ester VI aus, dessen Abscheidung durch Zugabe von Äther vervollständigt wird. Er wird aus Essigester zur Analyse gereinigt. Gelbe Kristalle, Schmp. 262°.

C₁₄H₁₅NO₅ (277.3) Ber. C 60.64 H 5.45 N 5.05 Gef. C 60.70 H 5.54 N 5.67

Beim weiteren Einengen der Mutterlauge werden niedrigschmelzende Fraktionen isoliert, die in der Hauptsache aus einem Gemisch des Äthylesters VI und 4-Hydroxy-5,6-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-[3,4-dimethoxy-anilid] (VIII) bestehen. Durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol, in dem der Ester VI schwerer löslich ist, kann das hellgelbe Amid VIII abgetrennt werden. Es schmilzt nach Umkristallisieren aus viel Essigester bei 225°.

C₂₀H₂₀N₂O₆ (384.4) Ber. C 62.49 H 5.24 N 7.29 Gef. C 62.69 H 5.26 N 7.43

Spaltung des Anilids VIII: 130 mg VIII werden in 6 ccm 5n HCl unter Rückfluß gekocht, wobei es langsam mit brauner Farbe in Lösung geht. Nach 4 Stdn. wird unter Stickstoff auf 2 ccm eingeengt und mit Wasser 1:1 verdünnt. Dabei fällt die gelbe 4-Hydroxy-5,6-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (IX) vom Zers.-P. 310° aus (32 mg, 38% d. Th.).

Zur Charakterisierung wird die Säure nach Umkristallisation aus Eisessig in den 4-Hydroxy-5,6-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (VI) übergeführt. Der Misch-Schmp. mit dem oben beschriebenen Präparat zeigt keine Depression, die IR-Spektren sind identisch.

Die salzaure Mutterlauge wird zur Trockne gebracht, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Hydrogencarbonat neutralisiert. Durch Ausäthern läßt sich das 4-Amino-veratrol gewinnen, das durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum charakterisiert wurde. Ausb. 35 mg (60% d. Th.).

¹¹⁾ Die Spektren sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“ (Verlag Chemic, Weinheim/Bergstr.) veröffentlicht werden.

4-Hydroxy-5,6-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (IX): 100 mg *VI* werden 1 Stde. in 2*n* NaOH auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 2*n* HCl angesäuert und die ausgefallene *Säure IX* aus viel Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Zers.-P. 309°, leicht löslich in Eisessig.

$C_{12}H_{11}NO_5$ (249.2) Ber. C 57.83 H 4.45 Gef. C 57.73 H 4.44

4,5,6-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) (IV): 6.6 g *VI* werden in 40 ccm 48-proz. Bromwasserstoffösäure 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion fallen in der Hitze gelbe Kristalle aus. Es wird mit Wasser verdünnt, abgesaugt und mit Äthanol/Wasser (1:1) zur Zersetzung des Hydrobromids gründlich gewaschen.

Zur Reinigung wird *IV* in 30-proz. Äthanol aufgeschlämmt, in der Hitze durch Zugabe von verdünnter Hydrogencarbonatlösung gelöst und schwach angesäuert. Gelbe Kristalle mit 1 Mol. Kristallwasser vom Zers.-P. 330°, Ausb. 90% d. Th.

$C_{10}H_7NO_5 \cdot H_2O$ (239.2) Ber. C 50.21 H 3.79 Gef. C 50.42 H 4.10

Äthylester: 3 g *IV* werden in absol. salzaurem Äthanol bei 70° verestert. Man erhält 3 g *IV-Äthylester*, der aus Äthanol/Wasser feine gelbe Nadeln vom Schmp. 253° bildet. Ausb. 92% d. Th.

$C_{12}H_{11}NO_5$ (249.2) Ber. C 57.83 H 4.45 N 5.62 Gef. C 57.67 H 4.55 N 5.54

4,5,6-Trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-methylester: 1. 262 mg der *Säure IV* werden in 10 ccm Methanol aufgeschlämmt, mit 70 ccm äther. *Diazomethan* (aus 7.5 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt und 2 Stdn. bei 0°, 12 Stdn. bei 20° stehengelassen. Dabei setzen sich 45 mg eines gelben krist. Niederschlags vom Schmp. 290–295° ab, von dem abgetrennt wird. Die Ätherlösung wird mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterbleiben 212 mg hellgelbe Kristalle vom Schmp. 104–106° (70% d. Th.). Diese werden in Benzol über Al_2O_3 (Woelm, neutral, Akt. I) chromatographiert. Mit Benzol/Essigester (4:1) eluiert man den blau fluoreszierenden *4,5,6-Trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-methylester*; gelbliche Spieße (aus Äthanol), Schmp. 117°.

$C_{14}H_{15}NO_5$ (277.3) Ber. C 60.64 H 5.45 N 5.05 Gef. C 60.93 H 5.36 N 5.16

Mit Essigester lässt sich eine dritte hellgelbe Substanz eluieren, die, aus Äthanol umkristallisiert, bei 158–159° schmilzt. Sie wurde nicht weiter untersucht.

2. 52 mg der *Säure IX* werden wie oben mit äther. *Diazomethan* behandelt. Man erhält 28 mg gelben krist. Niederschlag vom Schmp. 300–304°, der abgetrennt wird. Nach Aufarbeiten der Ätherlösung hinterbleiben 15 mg *4,5,6-Trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-methylester*, der mit dem obigen Produkt identisch ist.

4.6.7-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)

Die Kondensation von 4-Amino-veratrol mit Oxalessigester und die Reinigung des Reaktionsproduktes erfolgt wie vorstehend beschrieben.

Ringschluß in Dowtherm⁷⁾: 16 g des braungelben Öles werden in 2 Portionen in Dowtherm (26.5% Biphenyl und 73.5% Diphenyläther) aufgenommen und 20–30 Min. auf 230–240°, zuletzt kurz auf 270° erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich 8.4 g eines hellgelben Gemisches von *4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester* (VII) und dem *Anilid VIII* ab. Das Anilid lässt sich durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Eisessig weitgehend abtrennen, in dem es schwerer löslich ist als der Ester. Aus den Eisessigmutterläugen erhält man immer ein Gemisch beider Substanzen. Man bringt sie zur Trockne und kocht den Rückstand mit reichlich Essigester aus. Dabei geht das gelbe Anilid VIII in Lösung. Der zurückbleibende farblose *Ester VII* wird aus viel Methanol umkristallisiert; farblose Nadelchen vom Zers.-P. 280°.

$C_{14}H_{15}NO_5$ (277.3) Ber. C 60.64 H 5.45 N 5.05 Gef. C 60.64 H 5.52 N 5.37

4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (X): 1. 75 mg des *Esters VII* werden 2 Stdn. mit 2 n NaOH auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, der Ansatz mit Eisessig angesäuert, die ausgefallene *Säure X* mit Methanol ausgekocht und aus viel Eisessig umkristallisiert; farblose Nadeln vom Zers.-P. 278°; Ausb. 65 mg.

$C_{12}H_{11}NO_5 \cdot H_2O$ (267.2) Ber. C 53.93 H 4.90 N 5.24 Gef. C 53.74 H 5.02 N 5.37

2. 5 g *VII* werden 3 Stdn. in 48-proz. Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß gekocht, das graue Hydrobromid nach Erkalten über eine Glasfritte abfiltriert und in wenig Methanol gelöst. Versetzt man die Methanollösung in der Hitze vorsichtig mit Wasser, so fällt die *Säure X* als gallertartiger Niederschlag aus, der durch weiteres Erwärmen und Animpfen kristallisch wird. Man löst in Hydrogencarbonatlösung und säuert in der Hitze vorsichtig mit Eisessig an; feine farblose Nadeln vom Zers.-P. 280°; Ausb. 80% d. Th. Der Misch-Schmp. mit der oben beschriebenen Säure zeigt keine Depression, die IR-Spektren sind identisch.

4.6.7-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2): 2 g *VII* werden 9 Stdn. in 50 ccm Jodwasserstoffsäure (d_{20} : 2.00) unter Stickstoff am Rückflußkühler gekocht. Man kühlt auf 0° und filtriert das Hydrojodid ab. Es wird in möglichst wenig Methanol heiß gelöst und in der Hitze vorsichtig bis zur beginnenden Trübung Wasser zugesetzt. Dabei kristallisiert die fast farblose **4.6.7-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)** in praktisch quantitativer Ausbeute aus. Zers.-P. 295 - 300° (aus schwach salzaurem, währ. Methanol).

$C_{10}H_7NO_5$ (221.3) Ber. C 54.30 H 3.19 Gef. C 53.90 H 3.54

4.6.7-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester: 1 g der *Säure* wird in 200 ccm absol. Äthanol mit Chlorwasserstoff verestert. Nach Sättigung der Lösung wird 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht und über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Vom ausgefallenen *Hydrochlorid des Äthylesters* wird abfiltriert. Es wird zusammen mit dem Trockenrückstand der salzauren Äthanol. Lösung aus Methanol/Essigester sowie aus absol. Äthanol/absol. Äther gereinigt. Hellgelbe Kristalle vom Zers.-P. 250°.

$C_{12}H_{11}NO_5 \cdot HCl$ (285.7) Ber. C 50.45 H 4.23 N 4.90 Cl 12.41
Gef. C 50.98 H 4.32 N 4.47 Cl 12.34

4.7.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)

4-Hydroxy-7,8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester: 4.4 g *3-Nitro-veratrol* (0.024 Mol) werden in Äthanol mit Raney-Nickel hydriert. Das nach Aufarbeitung erhaltene *3-Amino-veratrol* wird ohne weitere Reinigung mit 4.7 g (0.025 Mol) *Oxalessigester* 2 Stdn. unter Stickstoff auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das so erhaltene hellgelbe Öl wird, nach scharfem Trocknen, in 55 ccm Paraffinöl heiß gelöst und 25 Min. auf 240° erhitzt.

Nach Abkühlen scheidet sich ein dunkelbraunes Öl ab, das nach Zusatz von 50 ccm Benzin (60 - 80°) in fast farblosen Nadeln kristallisiert. Der **4-Hydroxy-7,8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester** wird aus Essigester/Benzin (60°) umkristallisiert. Schmp. 150°; Ausb. 3.5 g (53% d. Th., bezogen auf *3-Nitro-veratrol*).

$C_{14}H_{15}NO_5$ (277.3) Ber. C 60.64 H 5.45 N 5.05 Gef. C 60.51 H 5.77 N 4.96

4.7.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2): Eine Aufschämmung von 2.8 g des *Äthylesters* in 30 g Jodwasserstoffsäure (d_{20} : 1.7) wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dabei tritt unter Rotfärbung langsam Lösung ein. Beim Erkalten fällt das Hydrojodid der Trihydroxysäure als orangefarbener Niederschlag aus, der in währ. Alkohol zersetzt wird. Die gelbe **4.7.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)** zersetzt sich bei 302°; Ausb. 2 g (90% d. Th.). Die sehr schwer lösliche Säure wird zur Charakterisierung in ihren Methylester übergeführt.

Methylester: 1 g der *Säure* wird in absol. salzaurem *Methanol* verestert und das Hydrochlorid mit Wasser zerlegt, wobei der **4.7.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)-methylester**

in feinen gelben Nadeln anfällt, die aus Wasser und verd. Äthanol umkristallisiert werden. Zers.-P. 265°, Ausb. 80% d. Th.

$C_{11}H_9NO_5$ (235.2) Ber. C 56.17 H 3.86 N 5.96 Gef. C 55.92 H 3.88 N 6.33

4.5.6-Trihydroxy-8-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) (XII)

20 g 2-Amino-4,5-dimethoxy-toluol (0.12 Mol) werden mit 23 g (0.122 Mol) *Oxalessigester* 2 Stdn. unter Stickstoff auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird i. Vak. getrocknet, wobei nach längerem Aufbewahren das dunkle Öl durchkristallisiert. Das so erhaltene 4,5-Dimethoxy-2-methyl-anil des *Oxalessigesters* kristallisiert aus Methanol in dicken, gelben Prismen vom Schmp. 65°.

$C_{17}H_{23}NO_6$ (337.4) Ber. C 60.52 H 6.87 Gef. C 60.70 H 6.82

Die Hauptmenge des Anils wird in Benzol gelöst und über Al_2O_3 (Brockmann, Akt. I) chromatographiert. Die gelbe Hauptfraktion kann mit Benzol/Essigester (2:1) eluiert werden.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Ringschluß in 3 Portionen durch trockenes Erhitzen während 2 Min. auf 250° durchgeführt. Beim Erkalten kristallisiert das Gemisch nach Zusatz von Essigester; der 4-Hydroxy-5,6-dimethoxy-8-methyl-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester lässt sich aus Essigester reinigen; Schmp. 125° (gelbe sechseckige Kristalle). Ausb. etwa 40% d. Th., bezogen auf das eingesetzte Amino-dimethoxy-toluol.

$C_{15}H_{17}NO_5$ (291.3) Ber. C 61.85 H 5.88 N 4.81 Gef. C 62.23 H 5.50 N 4.77

*Ringschluß in Dowtherm*⁷⁾: Wird der vorstehend beschriebene Ringschluß in Dowtherm bei 260 – 280° durchgeführt, so entstehen neben dem gewünschten Chinolin-carbonsäure-(2)-ester noch Umsetzungsprodukte, die vermutlich Amidkonfiguration besitzen (IR-Spektren). Die Ausbeute an Ester liegt beträchtlich niedriger als beim trockenen Erhitzen, im Durchschnitt bei 25% d. Th.

4.5.6-Trihydroxy-8-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) (XII): 7.8 g des Äthylesters vom Schmp. 125° werden in 100 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Absaugen wird das Hydrobromid in Methanol aufgeschlämmt, wobei sich nach kurzer Zeit unter Farbumschlag von Rot nach Gelb die freie Säure XII ausscheidet. Zers.-P. 285°; Ausb. 5.8 g (92% d. Th.). Die schwer lösliche Säure wird zur Charakterisierung in ihren Äthylester übergeführt.

Äthylester (XI): 5.8 g XII werden in absol. salzaurem Äthanol bei 70° verestert. Nach Umkristallisation aus viel Äthanol erhält man den Äthylester XI vom Schmp. 228°; Ausb. 5.5 g (84% d. Th.).

$C_{13}H_{13}NO_5$ (263.2) Ber. C 59.31 H 4.97 N 5.32 Gef. C 59.88 H 4.72 N 5.11

4-Hydroxy-8-methyl-chinolinchinon-(5,6)-carbonsäure-(2)-äthylester (XIII): 1 g des Esters XI in 300 ccm absol. Äther wird mit 7 g frisch gefälltem *Silberoxyd*⁸⁾ und 1 g frisch gebrühtem Na_2SO_4 3 Stdn. geschüttelt, dann wird abfiltriert und eingeengt, wobei XIII in fast farblosen Nadeln auskristallisiert. Zur Analyse wird aus Äther umkristallisiert. Das reine Chinon schmilzt langsam unter Dunkelfärbung von 130 bis 145°. Die Ausbeuten schwanken bei verschiedenen Ansätzen zwischen 50 und 90%.

$C_{13}H_{11}NO_5$ (261.2) Ber. C 59.76 H 4.24 N 5.36 Gef. C 59.58 H 4.28 N 5.68

4'-Hydroxy-3-methyl-6'-carbäthoxy-[pyridino-3',2':1,2-phenazin] (XIV): 40 mg des Chinos XIII werden in 5 ccm Äthanol heiß gelöst und 20 mg festes *o-Phenylenediamin* zugegeben, wobei sofort gelbe Nadeln des Phenazins XIV auskristallisieren. Schmp. 230° (aus Benzol).

$C_{19}H_{15}N_3O_3$ (333.3) Ber. C 68.45 H 4.54 N 12.61 Gef. C 68.23 H 4.33 N 13.03

4.7.8-Trihydroxy-5-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) (XVI)

4-Hydroxy-7.8-dimethoxy-5-methyl-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XV): Das durch katalytische Hydrierung aus 6 g (0.030 Mol) 3-Nitro-4.5-dimethoxy-toluol gewonnene ölige 3-Amino-4.5-dimethoxy-toluol wird ohne weitere Reinigung mit 7 g (0.037 Mol) *Oxalessigester* 1½ Stdn. unter Stickstoff auf dem siedenden Wasserbad erhitzt.

Das so erhaltene braungelbe Öl wird nach Trocknen in 50–60 ccm Paraffinöl unter Stickstoff langsam auf 230–240° erhitzt. Nach 15 Min. wird abgekühlt und durch Zusatz von Petroläther (60°) zur Kristallisation gebracht. Man erhält den Ester XV in hellgelben Kristallen vom Schmp. 146° (aus Essigester/Petroläther). Ausb. 4.1 g (47% d. Th., bezogen auf 3-Nitro-4.5-dimethoxy-toluol).

$C_{15}H_{17}NO_5$ (291.3) Ber. C 61.85 H 5.88 N 4.81 Gef. C 61.48 H 6.04 N 4.69

4.7.8-Trihydroxy-5-methyl-chinolin-carbonsäure-(2) (XVI): 11 g des Esters XV werden in 200 ccm 60-proz. Bromwasserstoffsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Zunächst tritt Lösung unter Rotsfärbung ein; nach etwa 1½ Stde. fallen schlagartig gelbe Nadeln aus. Das Hydrobromid wird in Wasser aufgeschlämmt, kurz erwärmt, abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Die Carbonsäure XVI lässt sich aus 50-proz. Essigsäure umkristallisieren; Zers.-P. 271°, Ausb. um 90% d. Th. Zur Charakterisierung der schwerlöslichen Säure wird der Äthylester dargestellt.

Äthylester: Die Säure XVI wird mit Äthanol/HCl bei 60–70° verestert. Der Ester kristallisiert mit hellgelber Farbe aus Methanol. Ab 255° tritt Braunfärbung ein, bei 278° Zersetzung. Ausb. 90% d. Th.

$C_{13}H_{13}NO_5$ (263.2) Ber. C 59.31 H 4.97 N 5.32 Gef. C 59.51 H 5.08 N 5.34

ERNST BIEKERT und WOLFRAM SCHÄFER

Polyhydroxy-chinoline, II¹⁾

Darstellung von 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin und seine Oxydation zum 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8)

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 16. November 1959)

Methoxyl-substituierte 4-Hydroxy-chinolin-carbonsäure-(3)-ester lassen sich mit Bromwasserstoffsäure in einem Schritt verseifen, decarboxylieren und zu Tetrahydroxy-chinolinen entmethylieren. Das so dargestellte 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin wird zum 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) oxydiert.

Wie früher gezeigt²⁾, lassen sich 4'-Hydroxy-3.4-pyridino-phenoxazone (I) durch Kondensation von *o*-Aminophenolen mit Hydroxy-chinolinchinonen darstellen. Sol-

1) I. Mitteil.: E. BIEKERT und L. ENSLEIN, Chem. Ber. 93, 634 [1960], vorstehend.

2) A. BUTENANDT, U. SCHIEDT, E. BIEKERT und R. J. T. CROMARTIE, Liebigs Ann. Chem. 590, 75 [1954].