

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 $1\frac{1}{2}$ 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 Rotfärbung ein; nach etwa $\frac{1}{2}$ 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-chinolin 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-

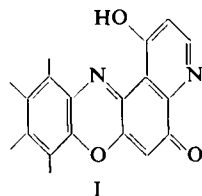
¹⁾ I. Mitteil.: E. BIEKERT und L. ENSLEIN, Chem. Ber. **93**, 634 [1960], vorstehend.

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

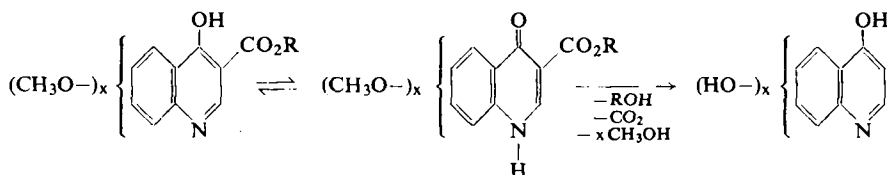
che Pyridino-phenoxazone interessieren als Modelle für „decarboxylierte Ommatine“, über deren Synthese und Eigenschaften an anderer Stelle berichtet werden soll³⁾. Hydroxy-chinolinchinone dieser Art sind aus den entsprechenden Tetrahydroxy-chinolinen zugänglich, zu deren Darstellung wir ein vereinfachtes Verfahren ausgearbeitet haben.

Decarboxylierung von Polyhydroxy-chinolin-carbonsäuren

Das 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin sollte durch Decarboxylierung der 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)²⁾ zugänglich sein. Eine solche Decarboxylierung wurde z. B. von L. MUSAJO und M. MINCHILLI⁴⁾ am Beispiel der 8-Hydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) durch trockenes Erhitzen der Säure über den Schmp. beschrieben. Die Übertragung dieser Methode auf die 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) lieferte jedoch unter verschiedenen Bedingungen nur Zersetzungsprodukte. Folgende Überlegungen führten uns auf einen neuen Weg zur Synthese von Tetrahydroxy-chinolin, der die bisherigen Verfahren erheblich vereinfacht und die Gesamtausbeuten erhöht:



4-Hydroxy-pyridin liegt in wäbr. Lösung in einem tautomeren Gleichgewicht mit dem γ -Pyridon vor⁵⁾. In ähnlicher Weise sollten 4-Hydroxy-chinolin-carbonsäuren-(3) zum Teil in der γ -Chinolon-Form vorliegen und sich als β -Ketosäuren nach dem Mechanismus einer Ketonspaltung decarboxylieren lassen. Dadurch würde sich die Isolierung der methylierten Zwischenstufen bei der Darstellung von Polyhydroxy-chinolin erübrigen, da die aus Anilinderivaten und Äthoxymethylen-malonester bequem zugänglichen 4-Hydroxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester⁶⁾ in einer „Eintopfreaktion“ mit Halogenwasserstoffsäure unter Esterspaltung, Decarboxylierung und Ätherspaltung in die Polyhydroxy-chinoline übergeführt werden könnten, z. B.:



Wie das folgende Beispiel zeigt, haben sich diese Erwartungen bestätigt.

4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin

Ausgehend vom 2.4.5-Trimethoxy-anilin und Äthoxymethylen-malonester erhält man den α -Carbäthoxy- β -[2.4.5-trimethoxy-anilino]-acrylsäure-äthylester (II), der sich durch Kochen in Dowtherm⁷⁾ zum 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (III) cyclisieren läßt:

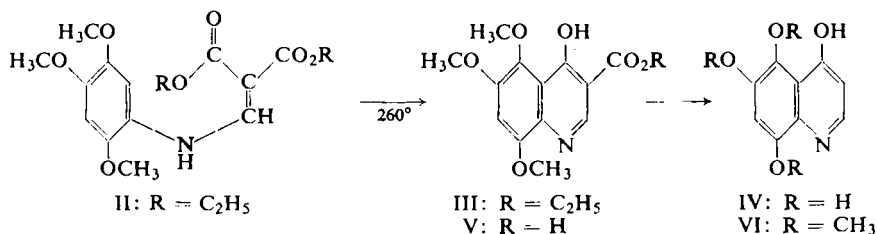
3) A. BUTENANDT, E. BIEKERT und W. SCHÄFER, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

4) Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1839 [1941].

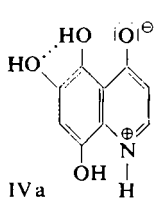
5) H. SPECKER und H. GAWROSC, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1338 [1942].

6) R. G. GOULD und W. A. JACOBS, J. Amer. chem. Soc. 61, 2890 [1939].

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

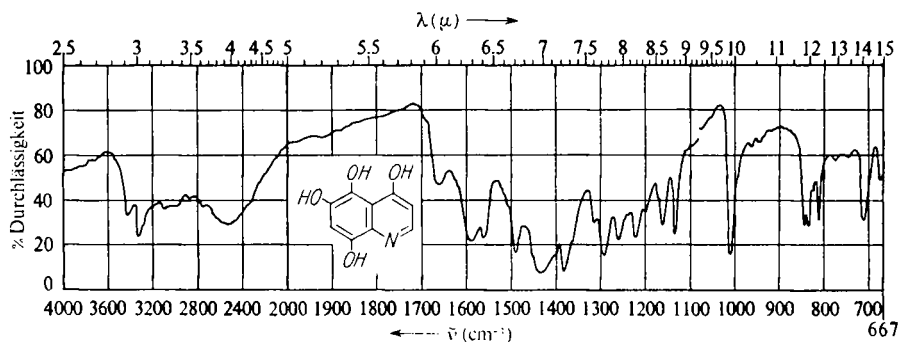


Dessen Verseifung, Decarboxylierung und Ätherspaltung erfolgt beim Kochen mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure zum 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin-hydrobromid, das in Wasser zum Tetrahydroxy-chinolin (IV) hydrolysiert. Die Ausbeute dieser Eintopfreaktion beträgt etwa 85% d. Th. Das gelbe IV ist in organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich, alkalische Lösungen verfärben sich unter Sauerstoff-Aufnahme schnell.



Die bei dieser Eintopfreaktion übergangenen Zwischenstufen lassen sich wie folgt darstellen: Alkalische Verseifung des Esters^r III liefert die 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (V). Diese läßt sich durch trockenes Erhitzen in schlechter Ausbeute decarboxylieren⁸⁾ und das 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin (VI) durch Ätherspaltung in das 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin-hydrobromid umwandeln.

Interessant ist das IR-Spektrum des Tetrahydroxy-chinolins (Abbild.), das bei 2500/cm eine starke Bande zeigt. Diese deutet auf das Überwiegen einer Immoniumstruktur hin, wie sie etwa durch die Formel IVa ausgedrückt wird⁹⁾.



IR-Spektrum des 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolins (IV), in KBr gepreßt

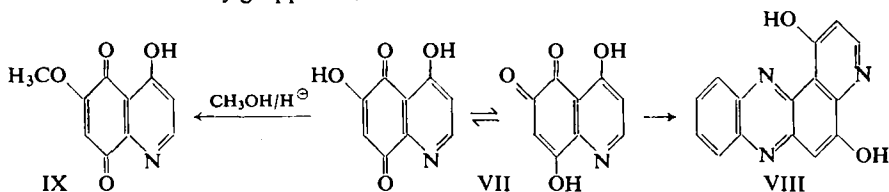
4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (VII)

Das Tetrahydroxy-chinolin IV läßt sich in schwach alkalischer Lösung mit Kaliumhexacyanoferrat(III) zum 4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (VII) oxydieren¹⁾, das als rotes Alkalisalz anfällt. Die Befähigung zur Salzbildung erlangt das Chinon VII durch die stark saure Hydroxylgruppe in 6-Stellung. Aus dem Alkalisalz wird durch Ansäuern das thermisch sehr stabile freie Hydroxy-chinon gewonnen.

⁸⁾ CH. C. PRICE und R. M. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1204 [1946].

⁹⁾ G. F. TUCKER JR. und I. L. IRVIN, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1923 [1951].

Im IR-Spektrum zeigt das Chinon VII zwei intensive Banden bei 1681/cm und 1626/cm, von denen die kurzwellige der freien Carbonylgruppe, die langwellige der chelatisierten Carbonylgruppe zukommt.



Das Chinon VII wurde durch sein Phenazin VIII und den 6-O-Methyläther IX charakterisiert, der als vinyloger Säureester unter den Bedingungen einer Veresterung entsteht und entsprechend durch verdünntes Alkali wieder zum Chinon VII verseift wird.

Herrn Prof. Dr. A. BUTENANDT möchten wir für die Förderung der Arbeit herzlich danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α -Carbäthoxy- β -[2,4,5-trimethoxy-anilino]-acrylsäure-äthylester (II): 36.6 g (0.2 Mol) 2,4,5-Trimethoxy-anilin und 42 g (0.2 Mol) Äthoxymethylen-malonester werden unter langsamem Durchleiten von Stickstoff im Ölbad so lange auf 130° erhitzt, bis sich kein Alkohol mehr abscheidet (75 Min.). Das entstehende dunkelgrüne Öl erstarrt beim Abkühlen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 58 g des Esters II in gelben Prismen vom Schmp. 113°; Ausb. 87% d. Th.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ (353.4) Ber. C 57.78 H 6.56 N 3.96 Gef. C 58.01 H 6.57 N 3.96

4-Hydroxy-5,6,8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (III): 20 g II werden in 250 ccm siedendes Dowtherm A portionsweise eingetragen und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nachdem die dunkelbraune Lösung auf 90° abgekühlt ist, fügt man unter Umschütteln 50 ccm Petroläther (100–110°) zu und läßt über Nacht stehen. Es scheiden sich 16 g Ester III in orangegelben Kristallen ab; Schmp. 209–210°; Ausb. 91% d. Th.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (307.2) Ber. C 58.62 H 5.58 N 4.56 Gef. C 58.73 H 5.63 N 4.50

4,5,6,8-Tetrahydroxy-chinolin (IV): 15 g des vorstehenden Esters III werden in 200 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure erhitzt. Dabei löst sich der Ester vollständig; bei 130–140° fällt ein gelber Niederschlag, vermutlich die Carbonsäure, aus. Man kocht 4–5 Stdn. unter Rückfluß, bis eine klare, dunkelrote Lösung entstanden ist, aus welcher IV-Hydrobromid allmählich in gelben Nadeln kristallisiert. Diese werden abgesaugt und über KOH getrocknet. Das Hydrobromid wird in Wasser aufgenommen; nach kurzem Stehenlassen fällt das freie Tetrahydroxy-chinolin als gelber amorpher Niederschlag aus. Ausb. 80–85% d. Th.; IV schmilzt nicht bis 380°; es ist unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Zur Analyse wird mehrmals aus konz. Salzsäure umkristallisiert, das entstandene Hydrochlorid mit Wasser zersetzt und über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$ (193.1) Ber. C 55.98 H 3.65 Gef. C 55.84 H 3.84

4-Hydroxy-5,6,8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (V)

1. 500 mg Ester III werden in 20 ccm 2n NaOH durch 5stdg. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad verseift. Nach Ansäuern mit 2n HCl erhält man 410 mg rohe Säure V; sie wird in NaHCO_3 gelöst, mit Tierkohle aufgekocht und mit 2n HCl ausgefällt. Farblose Nadeln (aus Äthanol); Zers.-P. 254–256°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ (279.3) Ber. C 55.91 H 4.69 N 5.02 Gef. C 55.56 H 4.80 N 4.80

2. 300 mg *Ester III* werden in 15 ccm 25-proz. HCl 1 Stde. unter Rückfluß gekocht; es entsteht eine gelbe Lösung, aus der sich beim Abkühlen die *Carbonsäure V* abscheidet; Schmp. 254–256°.

4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin (*IV*): 300 mg *V* werden, wie oben beschrieben, 4–5 Stdn. in 48-proz. Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß gekocht und aufgearbeitet. Es werden 145 mg *IV* isoliert.

4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin (*VI*): 500 mg *V* werden trocken im Metallbad vorsichtig auf 250–260° erhitzt, bis sich kein CO₂ mehr entwickelt. Der dunkelbraune, glasig erstarrende Rückstand wird durch Behandeln mit warmem Chloroform in 2 Anteile zerlegt: Die Chloroformlösung *A* wird über Al₂O₃ (Woelm, Akt. III) filtriert und liefert nach Umkristallisieren aus Essigester gelbe Nadeln vom Schmp. 115–118°. Die Substanz wurde nicht weiter untersucht. Der amorphe Rückstand *B* schmilzt bei 207°. Nach Umkristallisieren aus Äthanol liefert er das 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin, das mit dem Decarboxylierungsprodukt der 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) identisch ist.

4.6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5.8) (*VII*): 3.29 g (12 mMol) *IV-Hydrobromid* werden in 5 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit der Hälfte einer gesätt. Lösung von 3.18 g (30 mMol) Na₂CO₃ versetzt; unter Aufschäumen scheidet sich das freie Tetrahydroxy-chinolin ab. Nun werden unter Rühren die warme gesättigte Lösung von 7.87 g (24 mMol) Kaliumhexacyanoferrat(III) und die zweite Hälfte der Natriumcarbonatlösung portionsweise eingetragen. Das Gemisch färbt sich unter Aufschäumen rot. Nach 2 Stdn. wird zentrifugiert, die rote überstehende Lösung abgegossen, der Niederschlag mit wenig Wasser aufgerührt und nochmals zentrifugiert.

Der rote Niederschlag wird portionsweise mit 24 ccm 0.5*n* HCl versetzt und dabei gut durchgerührt. *VII* fällt in gelbbrauner amorpher Form an; es wird abgesaugt, mit 5 ccm 0.1*n* HCl gewaschen und aus etwa 2 l Methanol umkristallisiert. Dabei erhält man das Chinon in gelben Nadeln; Ausb. 1.3 g (58% d. Th.). Es ist gut löslich in Wasser, schwer löslich in Methanol und unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln. Das Chinon färbt sich bei 270–280° dunkelrot, schmilzt jedoch nicht bis 380°.

C₉H₅NO₄ (191.1) Ber. C 56.55 H 2.64 N 7.33 Gef. C 56.25 H 2.78 N 7.71

UV-Spektren: λ_{max} (log ε) in Äthanol 257 mμ (4.29), 339 mμ (3.70), 405 mμ (3.01); in 0.1*n* NaOH (50% Äthanol enthaltend) 235 mμ (4.11), 262 mμ (4.07), 380 mμ (3.63).

3.4'-Dihydroxy-[pyridino-3'.2':1.2-phenazin] (*VIII*): 100 mg *VII* werden in der benötigten Menge 0.1*n* NaOH gelöst, dann mit 60-proz. Essigsäure angesäuert und mit einer Lösung von *o*-Phenylendiamin in 60-proz. Essigsäure versetzt. Die schnell dunkelrot werdende Lösung wird 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Kühlen kristallisiert *VIII* in gelben Nadeln aus. Zur Analyse wird mehrmals aus absol. Benzol umkristallisiert; Schmp. 276–277°.

C₁₅H₉N₃O₂ (263.2) Ber. C 68.43 H 3.45 N 15.96 Gef. C 68.55 H 3.48 N 15.47

UV-Spektren: λ_{max} (log ε) in Äthanol 225 mμ (4.59), 282 mμ (4.55), 415 mμ (4.10); in 0.1*n* NaOH (50% Äthanol enthaltend) 236 mμ (4.59), 295 mμ (4.41), 455 mμ (4.11); in 0.1*n* HCl (50% Äthanol enthaltend) 239 mμ (4.59), 282 mμ (4.31), 400 mμ (4.04).

4-Hydroxy-6-methoxy-chinolinchinon-(5.8) (*IX*): 150 mg *VII* werden in 15 ccm absol. salzsaurem Methanol verestert. Es wird 30 Min. unter Rückfluß gekocht und die gelbbraune Lösung filtriert. Beim Stehenlassen kristallisiert der *Methyläther IX* in gelbbraunen Nadeln aus. Zur Analyse wird aus absol. Methanol umkristallisiert. Die Substanz färbt sich bei 220–225° rot und zersetzt sich bei 275–278°.

C₁₀H₇NO₄ (205.2) Ber. C 58.45 H 3.44 Gef. C 58.43 H 3.62