

Wolfram Schäfer und Brigitte Franck

Selektive Ätherspaltung von 4-Hydroxy-methoxy-chinolincarbonsäureestern

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 30. Juni 1965)

■

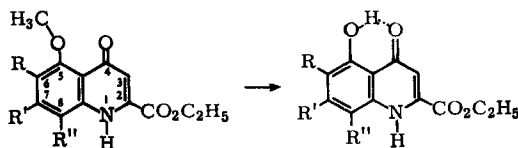
Bei 4-Hydroxy-polymethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)- und -(3)-estern kann mit Bortribromid die Methoxygruppe an C-5 selektiv und unter Erhaltung der Esterfunktion gespalten werden.

■

Bei der Suche nach Reagentien, mit denen in der Reihe der Polymethoxy-chinolin-carbonsäureester¹⁾ selektiv Methoxygruppen abgespalten werden können, prüften wir Bortribromid.

Borhalogenide wurden mehrfach zur Spaltung von Dialkyläthern und Alkylaryläthern verwendet²⁾. Bonner und Mitarbb.³⁾ gelang an Kohlenhydraten die Spaltung von Methyläthern, Benzyläthern, Glucosiden, Acetalen und Anhydrozuckern mit Bortribromid. n-Butylphenyläther wird mit $\frac{1}{3}$ Äquivalent Bortribromid in Phenol und n-Butanol, Benzyl-n-propyläther unter den gleichen Bedingungen in Propanol und Benzylbromid gespalten⁴⁾.

Bei den mit Borhalogeniden bisher durchgeführten Ätherspaltungen beobachtete man unseres Wissens keine selektiven Spaltungen. Wie wir nun fanden, läßt sich bei 4-Hydroxy-5-methoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylestern (**1a–1d**) die Methoxygruppe an C-5 selektiv und unter Erhaltung der Esterfunktion abspalten.



	R	R'	R''	
1a	OCH ₃	H	OCH ₃	2a
1b	H	H	OCH ₃	2b
1c	H	OCH ₃	OCH ₃	2c
1d	OCH ₃	OCH ₃	H	2d

So entsteht aus 4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (**1a**) mit 1 Moläquiv. Bortribromid der 4.5-Dihydroxy-6.8-dimethoxy-chinolin-carbon-

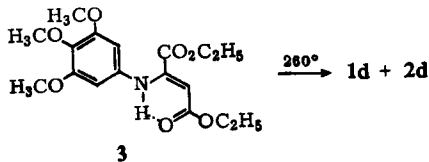
¹⁾ A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert und R. J. T. Cromartie, Liebigs Ann. Chem. **590**, 75 (1954); E. Biekert und L. Enslein, Chem. Ber. **93**, 634 (1960); E. Biekert und W. Schäfer, ebenda **93**, 642 (1960); A. Butenandt, E. Biekert und E. Härle, ebenda **97**, 285 (1964).

²⁾ W. Gerard und M. F. Lappert, Chem. Reviews **58**, 1081 (1938).

³⁾ T. G. Bonner und N. M. Saville, J. chem. Soc. [London] **1960**, 2851; T. G. Bonner, E. J. Bourne und S. McNally, ebenda **1960**, 2929.

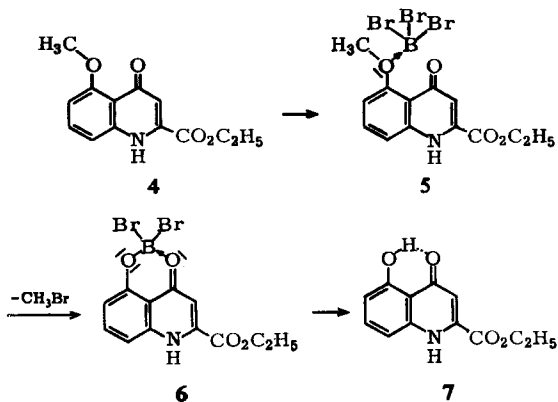
⁴⁾ F. L. Benton und T. E. Dillon, J. Amer. chem. Soc. **64**, 1128 (1942).

säure-(2)-äthylester (**2a**) in 80-proz. Ausbeute. Die Struktur **2a** ist durch Analyse, IR-, UV- und KMR-Spektren⁵⁾ gesichert (s. u.). Ein unabhängiger Strukturbeweis gelingt durch Umsetzung von **1a** mit Phosphorpentasulfid in Pyridin; aus dem dabei gebildeten S- und P-haltigen Zwischenprodukt entsteht bei Hydrolyse **2a** und 5-Hydroxy-6,8-dimethoxy-4-mercapto-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester⁶⁾. Mit zwei Moläquiv. Bortribromid liefert **1a** den 4,5,8-Trihydroxy-6-methoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester, der zum 4-Hydroxy-6-methoxy-chinolinchinon-(5,8)-carbonsäure-(2)-äthylester oxydiert werden kann. In gleicher Weise werden beim 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy- (**1b**), 4-Hydroxy-5,7,8-trimethoxy- (**1c**) und 4-Hydroxy-5,6,7-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (**1d**) spezifisch die Methoxygruppen an C-5 gespalten. Der 4,5-Dihydroxy-6,7-dimethoxy-ester **2d** entsteht auch bei der Cyclisierung des 3,4,5-Trimethoxy-anilino-fumarsäure-diäthylesters (**3**)⁶⁾:



Wie die Ätherspaltung des 4-Hydroxy-5,6,8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylesters zeigt, läßt sich die Methode auf die Reihe der Chinolin-carbonsäure-(3)-ester übertragen.

Die Reaktion verläuft uneinheitlich und in geringer Ausbeute, wenn die Hydroxylgruppe an C-4 alkyliert oder durch Halogen ersetzt ist; die Carbonylgruppe des vinylogenen Säureamids ist demnach für die selektive Spaltung verantwortlich. Wir nehmen an, daß beim Arbeiten mit 1 Moläquiv. Bortribromid dieses bevorzugt an die Methoxygruppe an C-5 angelagert wird (**5**). Nach Eliminierung des Alkylhalogenids²⁾ kann das Bor, im Sechsering stabilisiert, mit dem freien Elektronenpaar der Carbonylgruppe sein Oktett auffüllen. **6** wird schließlich zu Hydroxy-chinolincarbonsäure-ester **7**, Borsäureester und Bromwasserstoffsäure hydrolysiert. Nimmt man an, daß



5) Die KMR-Spektren hochsubstituierter Chinoline werden in anderem Zusammenhang ausführlich diskutiert werden.

6) W. Schäfer, unveröffentlicht.

4 im Reaktionsmedium wenigstens zum Teil in der dipolaren Struktur vorliegt, so kann der Pyridon-Sauerstoff Elektronendonator bei der Anlagerung des Borbromids sein; die Methylbromid-Eliminierung mit der Methylgruppe der *peri*-ständigen Methoxylfunktion führt dann ebenfalls zum resonanzstabilisierten 6.

UV- und IR-Spektren

Die UV-Spektren der beschriebenen 4-Hydroxy-methoxy-chinolincarbonsäureester **1a–1d** zeigen vier Absorptionsbanden (s. Tab.). Bande A liegt im Bereich 215–235 $m\mu$. Bande B im Bereich um 250 $m\mu$ ist teilweise in ein Doppelmaximum um 240 und 260 $m\mu$ aufgespalten. Die Verbindungen mit einer Methoxygruppe an C-6 absorbieren bei 330–345 $m\mu$ (Bande C) und 350–380 $m\mu$ (Bande D); die an C-6 unsubstituierten Chinolincarbonsäureester haben die Bande C bei 280 $m\mu$, die längstwellige Bande D bei 330 $m\mu$.

UV-Maxima von Hydroxy-methoxy-chinolincarbonsäureestern in Äthanol in $m\mu$ (log ϵ)

Substanz	Bande A	Bande B	Bande C	Bande D
Chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester				
4(OH) -5.8(OCH ₃) ₂	234.5 (4.48)		297 (3.86)	329 (3.90) 359 (3.75)
4.5(OH) ₂ -8(OCH ₃) ₃	235.5 (4.27)	261 (4.19)	296.5 (3.83)	337 (3.81)
4(OH) -5.6.8(OCH ₃) ₃	223 (4.32)	258 (4.39)	332 (3.78)	380 (3.79)
4.5(OH) ₂ -6.8(OCH ₃) ₂	217 (4.32)	238 (4.29) 264.5 (4.30)	344 (3.81)	415 (3.49)
4.5(OH) ₂ -6.8(OCH ₃) ₂ -N(CH ₃)	219 (4.20)	243 (4.27) 267 (4.19)	335 (3.72)	405 (3.57)
4(OH) -5.7.8(OCH ₃) ₃	218 (4.46)	245 (4.27) 259 (4.28)	292 (4.16)	330 (3.70)
4.5(OH) ₂ -7.8(OCH ₃) ₂	215 (4.52)	237 (4.28) 264 (4.29)	293 (4.21)	372 (3.51)
4(OH) -5.6.7(OCH ₃) ₃	229 (4.60)	264 (4.35)		351 (3.93)
4.5(OH) ₂ -6.7(OCH ₃) ₂	224 (4.46)	247 (4.19) 268 (4.27)	328 (3.60)	362 (3.57)
4.5.8(OH) ₃ -6(OCH ₃)	218.5 (4.36)	269 (4.36)	349 (3.82)	426 (3.53)
Chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester				
4(OH) -5.6.8(OCH ₃) ₃	225 (4.44)		330 (4.13)	
4.5(OH) ₂ -6.8(OCH ₃) ₂	226 (4.53)		353 (4.12)	

Bei den 4,5-Dihydroxy-chinolincarbonsäureestern beobachtet man eine von der weiteren Substitution abhängige bathochrome Verschiebung von 10–40 $m\mu$ ⁷⁾.

Über die Stellung der Hydroxylgruppe gibt das IR-Spektrum Auskunft: Die Verbindungspare vor und nach der Borbromidspaltung zeigen in Methylenchlorid eine scharfe NH-Valenzschwingungsbande bei 3390/cm (2.95 μ). Bei den Spektren der 5-Hydroxy-Derivate **2a–2d** sitzt die NH-Bande auf einer breiten Bande, die von der wasserstoffbrücken-gebundenen Hydroxylgruppe herrührt. In keinem Fall beobachtet man eine OH-Valenzschwingungsbande, wie man sie bei Hydroxylgruppen an C-6, C-7 oder C-8 erwarten müßte. Die Esterbande liegt konstant bei 1725–1740/cm (5.80–5.75 μ). Eine oder mehrere intensive Banden im Bereich 1613–1653/cm (6.2–6.05 μ) dürften dem System O=C–C=C–N– zuzuordnen sein; eine genaue Analyse ist nicht möglich.

Herrn Professor Dr. A. Butenandt danken wir für die großzügige Förderung der Arbeit. Fräulein I. Köhler und Fräulein Ch. Poppe verdanken wir die Aufnahme der IR-Spektren.

⁷⁾ Eine analoge Verschiebung beobachtet man z. B. beim Übergang 1-Methoxy-anthrachinon \rightarrow 1-Hydroxy-anthrachinon: R. H. Peters und H. H. Sumner, J. chem. Soc. [London] 1953, 2101.

Beschreibung der Versuche⁸⁾

4.5-Dihydroxy-6.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (2a): Zu 614 mg (2 mMol) *4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (1a)*, gelöst in 30 ccm trockenem Methylenchlorid und auf -70° gekühlt, läßt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 0.19 ccm (2 mMol) *Bortribromid* tropfen. Die gelborangefarbene Lösung wird sofort dunkelrot. Man beläßt über Nacht bei Raumtemperatur, engt am Rotationsverdampfer i. Vak. zur Trockne ein, nimmt den roten Rückstand in 25 ccm Äthanol + 2.5 ccm Wasser auf und kocht 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach Einengen auf die Hälfte saugt man vom roten Niederschlag ab, engt weiter ein, setzt die Hälfte des Volumens Wasser zu und erhält so weiteres kristallines Material, insgesamt 467 mg (80%) *4.5-Dihydroxyester 2a*. Aus Essigester rote Nadeln vom Schmp. 176° .

$C_{14}H_{15}NO_6$ (293.3) Ber. C 57.33 H 5.16 N 4.78
Gef. C 57.26, 57.29 H 5.15, 4.96 N 4.90, 4.71

4.5.8-Trihydroxy-6-methoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester: In die Lösung von 920 mg (3 mMol) *1a* in 30 ccm trockenem Methylenchlorid werden bei -70° unter Rühren 0.475 ccm (5 mMol) *Bortribromid* getropft. Die momentan entstandene rote Lösung rührt man 4 Stdn., engt dann ein, nimmt in 30 ccm Wasser + 3 ccm Wasser auf und kocht 4 Stdn. unter Rückfluß. Man engt auf $1/4$ des Vol. ein, fällt mit Wasser einen roten Niederschlag aus, saugt ab und trocknet: 780 mg (98%).

Durch mehrfaches verlustreiches Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser erhält man den *Trihydroxyester* analysenrein, 553 mg rote Nadeln vom Schmp. 173° .

$C_{13}H_{13}NO_6$ (279.2) Ber. C 55.91 H 4.69 N 5.02 Gef. C 55.89 H 4.57 N 5.16

4-Hydroxy-6-methoxy-chinolinchinon-(5.8)-carbonsäure-(2)-äthylester: 50 mg des vorstehenden *Trihydroxyesters* in 3 ccm Äthanol werden mit 150 mg *Silbercarbonat* versetzt und 5 Min. geschüttelt. Man saugt vom schwarzen Silber-Niederschlag ab und wäscht mit warmem Äthanol frei von Chinon. Beim Einengen kristallisiert das *Chinon* aus, 21 mg. Aus Äthanol gelborangefarbene Nadeln vom Schmp. 212° .

$C_{13}H_{11}NO_6$ (277.2) Ber. C 56.32 H 4.01 N 5.05 Gef. C 56.40 H 4.11 N 5.21

4.5-Dihydroxy-8-methoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (2b): 554 mg (2 mMol) *4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (1b)* werden mit 0.19 ccm (2 mMol) *Bortribromid* wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit Chloroform/30% Äthanol über 100 g Kieselgel (Merck/14% Wasser) chromatographiert. Man isoliert als erste Bande 294 mg reinen *Dihydroxyester 2b*, danach 85 mg weniger reines Material. Aus Chloroform/Petroläther ($80/100^{\circ}$) kommen orangefarbene Nadeln vom Schmp. 117° .

$C_{13}H_{15}NO_5$ (263.2) Ber. C 59.32 H 4.98 N 5.32 Gef. C 59.11 H 4.99 N 5.19

4.5-Dihydroxy-7.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (2c): 614 mg (2 mMol) *4-Hydroxy-5.7.8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (1c)* werden mit 0.19 ccm (2 mMol) *Bortribromid* umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 514 mg *4.5-Dihydroxyester 2c* (88%). Aus Äthanol/Wasser gelbe Nadeln vom Schmp. 176° .

$C_{14}H_{15}NO_6$ (293.3) Ber. C 57.33 H 5.16 N 4.78 Gef. C 57.54 H 5.17 N 4.91

⁸⁾ Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind korrigiert. Die UV-Spektren wurden mit dem Zeiss-Spektralphotometer PQM II, die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer, Modell 21, aufgenommen.

4.5-Dihydroxy-6.7-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (2d): 307 mg (1 mMol) *4-Hydroxy-5.6.7-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (1d)* werden mit 0.047 ccm *Bortribromid* in 2.5 ccm Methylenchlorid wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 241 mg (82%) *4.5-Dihydroxyester 2d*. Aus Äthanol/Wasser gelbe Nadeln vom Schmp. 238°.

$C_{14}H_{15}NO_6$ (293.3) Ber. C 57.33 H 5.16 N 4.78 Gef. C 57.55 H 4.88 N 4.60

4.5-Dihydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester: 614 mg (2 mMol) *4-Hydroxy-5.6.8-trimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester* suspendiert man in 30 ccm trockenem Methylenchlorid, läßt 0.095 ccm (1 mMol) *Bortribromid* unter Rühren bei Raumtemperatur zutropfen und rührt 24 Stdn. Nach Einengen i. Vak. wird der gelbbraune Rückstand in 20 ccm Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Kühlen kristallisieren 270 mg *Dihydroxyester* aus; aus der Mutterlauge erhält man weitere 60 mg. Gelbe Nadeln vom Schmp. 251° (mehrmals aus Äthanol).

$C_{14}H_{15}NO_6$ (293.3) Ber. C 57.33 H 5.16 N 4.78 Gef. C 57.11 H 5.24 N 4.42

[308/65]