

Hans-J. Teuber und Siegfried Benz

Reaktionen mit Nitrosodisulfonat, XXXVI¹⁾

Chinolin-chinone-(5.6) aus 5-Hydroxy-chinolinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 20. März 1967)

Die in 4- und 8-Stellung methylierten oder chlorierten 5-Hydroxy-chinoline **1—4** werden aus entsprechend substituierten *m*-Amino-phenolen mit Acetessigaldehyd-dimethylacetal oder β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal bereitet. Wegen der Anwesenheit eines freien phenolischen Hydroxyls kann bei der nach Art einer Combesschen Synthese verlaufenden Ringschlußreaktion auf den Zusatz eines sauren Katalysators verzichtet werden. 4-Chlor-3-amino-anisol liefert entsprechend nur das Anilinobutenon **10**. 8-Chlor-5-hydroxy-lepidin (**4**) ergibt mit Diazomethan den zugehörigen Methyläther und bei der Hydrogenolyse 5-Hydroxy-lepidin. — Oxydation von **1—4** mit Nitrosodisulfonat führt zu Chinolin-chinonen-(5.6) (**5—7**), die je nach pH auch mit dem Ausgangsphenol gekuppelt anfallen (**11, 12**). Die *o*-Chinonstruktur wird durch Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin zu Pyridophenazinen sowie durch reduktive Acetylierung bewiesen. Die Spektren werden diskutiert.

Außer 7-Hydroxy-chinolinen²⁾ haben wir auch 5-Hydroxy-chinoline mit Kalium-nitrosodisulfonat umgesetzt und bei Blockierung der 8-Stellung durch eine Methylgruppe Chinolin-chinone-(5.6) erhalten. Die Reaktion entspricht der Bildung von β -Naphthochinonen aus geeignet substituierten α -Naphtholen³⁾. Der zur Hydroxygruppe *p*-ständige Substituent verhindert sowohl die *p*-Chinonbildung als auch die oxydative Kupplung zweier Chinolinkerne.

Während die aus 7-Hydroxy-chinolinen dargestellten Chinolin-chinone-(7.8)²⁾ dem Typ nach neu sind, konnten die malariewirksamen⁴⁾ Chinolin-chinone-(5.6) schon früher gefaßt werden, nämlich ausgehend von 6-Hydroxy-chinolinen mit oder ohne zusätzliche Aminogruppe in 5- oder 8-Stellung⁵⁾.

Das von uns als Ausgangsmaterial verwendete 5-Hydroxy-8-methyl-chinolin (**1**) sowie das entsprechende 4,8-Dimethyl-Derivat (**2**) haben wir aus 2-Amino-4-hydroxy-

¹⁾ Teil der Dissertat. S. Benz, Univ. Frankfurt am Main 1964. XXXV. Mittel.: H.-J. Teuber, Angew. Chem. **79**, 426 (1967); XXXIV. Mittel.: H.-J. Teuber und S. Benz, Chem. Ber. **100**, 2077 (1967).

²⁾ XXXIV. Mittel., I. c. ¹⁾

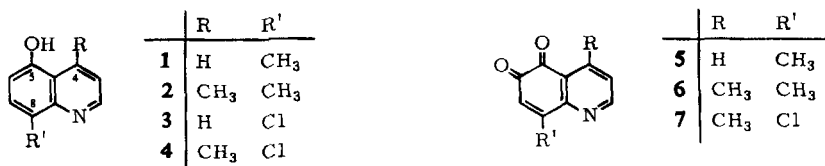
³⁾ H.-J. Teuber und N. Götz, Chem. Ber. **87**, 1236 (1954).

⁴⁾ F. Schönhöfer, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **274**, 1 (1942).

⁵⁾ J. Matheus, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1886 (1888); Th. Zincke und K. Wiederhold, Liebigs Ann. Chem. **290**, 359 (1896); G. W. Hargreaves, J. Amer. pharmac. Assoc. **25**, 975 (1936); N. L. Drake und Y. T. Pratt, J. Amer. chem. Soc. **73**, 544 (1951). Vgl. auch E. Biekert und L. Enslin, Chem. Ber. **93**, 634 (1960).

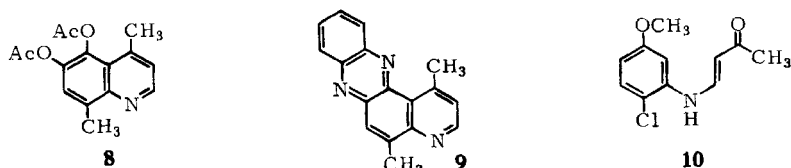
toluol mit β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal, $C_2H_5-O-CH=CH-CH(OC_2H_5)_2$, bzw. mit Acetessigaldehyd-dimethylacetal, $CH_3-CO-CH_2-CH(OCH_3)_2$, bereitet.

Die nach Art einer Combesschen Synthese verlaufende Reaktion ergibt etwa gleiche Ausbeuten ($\sim 30\%$) wie die Cyclisierung der isomeren *m*-Aminophenole in *p*-Stellung zur OH-Gruppe unter Bildung von 7-Hydroxy-chinolin²⁾ und bedarf ebensowenig wie diese eines katalysierenden Säurezusatzes. Bei der Darstellung von **2** genügt bloßes Erhitzen der Komponenten; bei der Gewinnung von **1** haben wir in Eisessig nach dem Verdünnungsprinzip gearbeitet, um Reaktionen des β -Äthoxy-acroleinacetals mit sich selbst sowie mit mehr als 1 Mol Amin zu vermeiden.



Nach der üblichen Umsetzung mit Nitrosodisulfonat — im vorliegenden Fall unter Zutropfen der Methanollösung des Phenols zur Lösung des Oxydationsmittels und zugleich unter starker Reduzierung der Methanolmenge (Verhältnis Methanol/Wasser im Reaktionsgemisch 1 : 5)⁶⁾ — isoliert man das orangefarbene 8-Methyl- bzw. 4,8-Dimethyl-chinolin-chinon-(5.6) (**5** bzw. **6**) in etwa 80-proz. Ausbeute. Das Chinon **6** kristallisiert unmittelbar aus dem Reaktionsgemisch nach Einengen, während **5** mit Chloroform extrahiert werden muß (vgl. Versuchsteil).

Zum Beweis der *o*-Chinon-Struktur haben wir **6** durch reduktive Acetylierung in das farblose Diacetat **8** und mit *o*-Phenylendiamin in das Phenazin **9** übergeführt⁷⁾.

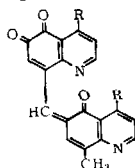


Die Chinone **5** und **6** sind alkaliempfindlich und im festen Zustand instabil: Sie werden nach Tagen braun und in zwei bis drei Wochen tiefschwarz. Die Produkte sind dann chloroformunlöslich, und der höhere C-Wert der Analyse deutet auf Kondensationsreaktionen hin⁸⁾, an denen die 8-ständige Methylgruppe beteiligt sein dürfte; denn das aus 8-Chlor-5-hydroxy-4-methyl-chinolin (**4**) gewonnene 8-Chlor-4-methyl-chinolin-chinon-(5.6) (**7**) ist noch nach Wochen unverändert.

⁶⁾ Dies ist im vorliegenden Fall unter anderem deshalb möglich, weil Hydroxychinoline eine gewisse Wasserlöslichkeit besitzen.

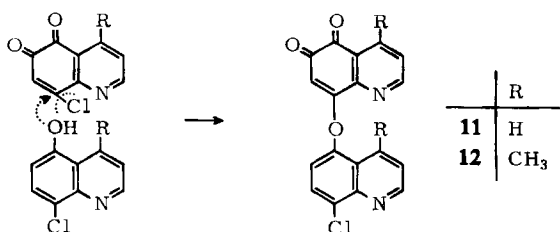
⁷⁾ Vgl. Th. Zincke und K. Wiederhold, Liebigs Ann. Chem. **290**, 359 (1896).

⁸⁾ Vermutlich über die Zwischenstufe des nebenstehenden Chinonmethids:

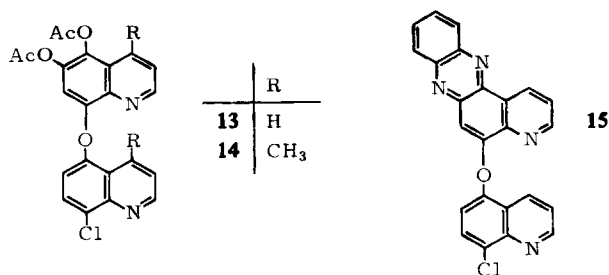


Das Hydroxychinolin **4** erhielten wir aus 4-Chlor-3-amino-phenol und Acetessigaldehyd-dimethylacetal durch Erhitzen auf etwa 160°. Ähnlich wie im Fall der 7-Hydroxy-chinoline²⁾ dürfte auch hier die Anwesenheit des phenolischen Hydroxyls einen Säurezusatz entbehrlich machen⁹⁾. Entsprechend cyclisiert 4-Chlor-3-amino-anisol nicht, sondern liefert nur das Anilinobutenon **10**. — Mit Wasserstoff und Raney-Nickel in Gegenwart von 2 Mol KOH konnte **4** glatt zu 5-Hydroxy-lepidin (**4** mit R' = H statt Cl) enthalogeniert werden¹⁰⁾, das von dem aus *m*-Amino-phenol und Acetessigaldehyd erhaltenen 7-Hydroxy-lepidin²⁾ verschieden ist. Der **4** entsprechende Methyläther war mit Diazomethan erhältlich (vgl. Versuchsteil).

Das Chlorchinon **7** entsteht nur in saurer Lösung (pH 4.5–4.7), in neutraler (pH 7) wird dagegen das Chloratom des vinylogen Säurechlorids (**7**) vom Ausgangsphenol substituiert unter Bildung des gekuppelten Chinons (vinylogen Esters) **12**:



Analog und in ebenfalls guter Ausbeute reagiert das aus 4-Chlor-3-amino-phenol und β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal bereitete 8-Chlor-5-hydroxy-chinolin (**3**) zum gekuppelten Chinon **11**, dessen Konstitution ebenso wie diejenige von **12** aus dem osmometrisch bestimmten Molekulargewicht, der reduktiven Acetylierung zum farblosen Diacetat (**13** bzw. **14**; Acetylbestimmung), der Bildung des Phenazins **15** mit *o*-Phenylendiamin sowie der Hydrolyse von **12** mit verd. Schwefelsäure zum Ausgangsphenol **4** folgt. Das bei der Hydrolyse erwartungsgemäß mitgebildete, braune 6-Hydroxy-4-methyl-chinolin-chinon-(5.8) fällt nur amorph an.

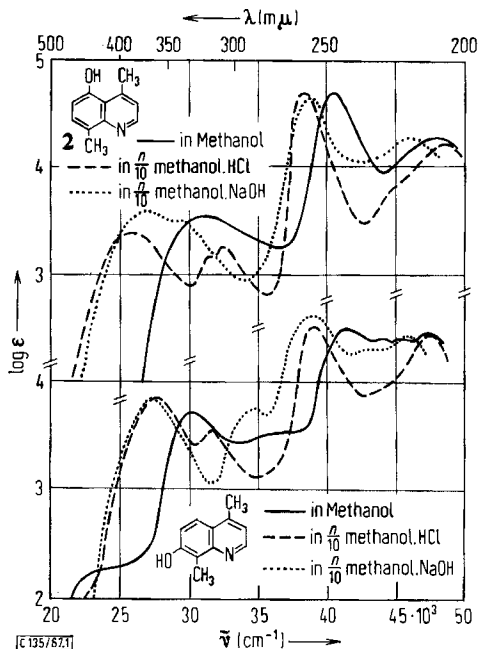


⁹⁾ Zum Einfluß von Substituenten des Benzolringes auf das Cyclisierungsvermögen vgl. *E. Roberts* und *E. E. Turner*, *J. chem. Soc. [London]* **1927**, 1832; *T. G. Bonner*, *M. P. Thorne* und *J. M. Wilkins*, ebenda **1955**, 2351; *T. G. Bonner* und *M. Barnard*, ebenda **1958**, 4176.

¹⁰⁾ Vgl. *H. Kämmerer*, *L. Horner* und *H. Beck*, *Chem. Ber.* **91**, 1376 (1958). In unserem Fall sind wegen der Anwesenheit eines phenolischen Hydroxyls 2 statt 1 Mol KOH erforderlich.

Die Bildung eines Di- statt Triacetylderivats (**13**, **14**) sowie die hydrolytische Spaltbarkeit beweisen, daß der dritte Sauerstoff in **11** und **12** ätherartig gebunden vorliegt, die beiden Chinolinkerne also nicht unmittelbar verknüpft sein können.

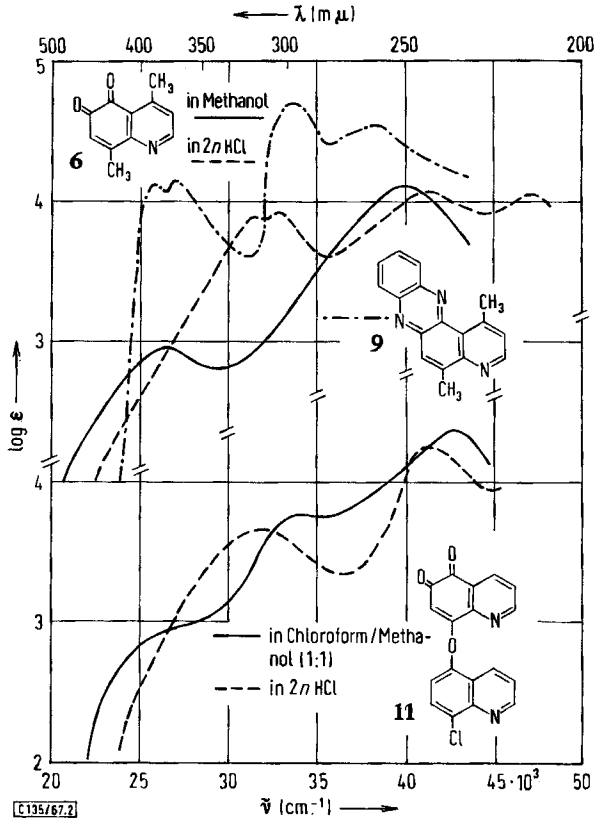
Die Spektren: In Abbild. 1 sind die UV-Spektren der isomeren 5- und 7-Hydroxy-4.8-dimethyl-chinoline²⁾ einander gegenübergestellt. Die Spektren lassen den amphoter Charakter der Verbindungen sowie die längerwellige, hauptsächlich durch eine Schulter jenseits von 400 m μ bedingte Absorption der in Lösung tief gelben, grünlich fluoreszierenden 7-Hydroxy-Derivate erkennen; jene Schulter tritt beim 7-Hydroxy-lepidin selbst als echtes Maximum (410 m μ) in Erscheinung. Die 5-Hydroxy-Verbindungen zeigen als Besonderheit in saurer Lösung ein charakteristisches Doppelmaximum (321 und 310 m μ bei **2**), das den 7-Hydroxy-lepidinen fehlt.



Abbild. 1. UV-Spektren der isomeren 5- und 7-Hydroxy-4.8-dimethyl-chinoline (oben bzw. unten) in Methanol (—), in methanol. $n/10$ HCl (---) sowie in methanol. $n/10$ NaOH (· · ·) (vgl. auch l. c.²⁾)

Das in Abbild. 2 wiedergegebene UV-Spektrum (in Methanol) des 4.8-Dimethyl-chinolin-chinons-(5.6) (**6**) weist zwei Maxima auf, die beim Chlorchinon **7** nach kürzeren Wellen hin verschoben sind (378 \rightarrow 362, 249 \rightarrow 245 m μ); es zeigt eine positive Solvatochromie (vgl. Versuchsteil). Daß auch die am nichtchinoiden Ring befindliche Methylgruppe in 4-Stellung einen Einfluß ausübt, zeigt der hypsochrome Effekt beim Fehlen dieser Gruppe (**6** \rightarrow **5**, 378 \rightarrow 370 m μ). Eine Blauverschiebung um 60 bis 70 m μ wird in mineral-saurer Lösung beobachtet, wobei **6** ein Doppelmaximum ausbildet (316 und 304 m μ). Dieses Verhalten stellt einen deutlichen Unterschied gegenüber den Spektren sowohl von *o*-Benzo- und *o*-Naphthochinonen als auch gegenüber dem Spektrum des unsubstituierten Chinolins dar, das sich beim

Ansäuern unter Rotverschiebung ändert. Jenes Doppelmaximum ähnelt demjenigen von 5-Hydroxy-chinolin (Abbild. 1) und stimmt nach Lage und Intensität auch mit dem Maximum des Chinolinium-Ions¹¹⁾ überein, was bis zum gewissen Grade auf einen Verlust des chinoiden Charakters in saurer Lösung hindeutet (Zunahme des Charakters als vinyloges Säureamid?).



Abbild. 2. Oben: UV-Spektrum von 4,8-Dimethyl-chinolin-chinon-(5,6) (6) in Methanol (—), in 2n HCl (---) und von Phenazin 9 in Chloroform/Methanol (1 : 1) (- - -). Unten: 8-[8-Chlor-chinoly]-(5)-oxy]chinolin-chinon-(5,6) (11) in Chloroform/Methanol (1 : 1) (—), in 2n HCl (---)

Beim gekuppelten Chinon 11 (Abbild. 2, unten) begegnet uns ein im Prinzip gleiches Verhalten. Das zusätzliche Maximum von 11 bei 290 mμ ist erwartungsgemäß das gleiche wie beim Methyläther des 8-Chlor-5-hydroxy-chinolins (Blindversuch). Im Spektrum des Phenazins 9 (Abbild. 2, oben) ist die längstwellige Bande (mit Feinstruktur) schmaler, auch fällt sie steiler ab als bei den aus Chinolin-chinonen-(7,8) gewonnenen Phenazinen²⁾. Die Spektren der nur durch die Position des dritten Stickstoffatoms unterschiedenen Pyridophenazine stimmen sonst weitgehend überein.

¹¹⁾ G. W. Ewing und E. A. Steck, J. Amer. chem. Soc. 68, 2181 (1946); vgl. auch Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., B. 3, Teil 2, S. 691, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

Die im 6- μ -Bereich untereinander gleichen *IR-Spektren* der Chinone 5–7 zeigen im Carbonyl-Gebiet nur zwei Banden bei 1667 (6.00 μ) und 1585–1570/cm (6.31–6.37 μ) mit einem Trabanten bei 1684/cm, wodurch sie sich von dem in diesem Gebiet bandenreicheren Spektrum der Chinolin-chinone-(7.8) unterscheiden. Die Absorptionen im γ -Schwingungsbereich (vier Banden jenseits von 10 μ) sind beim 8-Methyl-chinolin-chinon-(5.6) (5) jedoch fast die gleichen wie beim 5-Methyl-chinolin-chinon-(7.8)²⁾, dort nur geringfügig nach tieferen Frequenzen hin verlagert. — Das zwei Wochen alte Chinon 6 zeigt als Bestätigung der angenommenen Selbstkondensation eine zusätzliche Bande bei 1610/cm (6.21 μ) sowie eine breite OH-Absorption bei 3390 bis 2670/cm in Übereinstimmung mit einem nunmehr vorhandenen Gewichtsverlust beim Trocknen (6%) und einem entsprechend höheren C-Wert der Analyse (vgl. Versuchsteil).

Über die Oxydation von 6-Hydroxy-chinolinen wird gesondert berichtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der chemischen Industrie, Fonds der Chemie, danken wir für eine Beihilfe, den Chemischen Werken Hüls für die Überlassung von Acetessigaldehydacetat.

Beschreibung der Versuche¹²⁾

8-Methyl-chinolin-chinon-(5.6) (5)

5-Hydroxy-8-methyl-chinolin (1): 12.3 g (10 mMol) 2-Amino-4-hydroxy-toluol (Schmp. 157–159°)¹³⁾ in etwa 300 ccm Methanol läßt man nach Zugabe von 17.5 g (10 mMol) β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetat 1 Tag stehen (Gelbfärbung). Die Lösung des nach Eindampfen i. Vak. erhaltenen rötlich braunen Rückstands in 300 ccm Eisessig wird unter Rühren während 5 Stdn. in 500 ccm siedenden Eisessig getropft. Man kocht noch 1/2 Stde. und destilliert dann den Eisessig ab. Den braunen, zähen Rückstand erhitzt man mit verd. Schwefelsäure (500 ccm Wasser + 30 ccm konz. Schwefelsäure) 4 Stdn. auf dem Wasserbad (Rühren) und macht die durch Filtrieren von Harzen befreite Lösung ammoniakalisch (konz. NH₃). Beim Erkalten scheidet sich ein gelbbrauner Niederschlag ab, dessen Menge durch Einleiten von CO₂ vervollständigt wird. Nach einigen Stdn. isoliert man etwa 6 g eines Rohproduktes, das, bei 15 Torr sublimiert, 3.2 g 1 ergibt.

Zur weiteren Reinigung wird in 150 ccm heißem Äthanol gelöst, nach Filtrieren auf 50 ccm eingengt, mit dem gleichen Vol. Benzol versetzt, erneut auf die Hälfte eingengt und stehen gelassen: 2.4 g gelbe Nadelchen (1) vom Schmp. 240–244°. Aus 40–60 Tln. Äthanol fast farblose Nadeln vom Schmp. 243–244°. Gewichtsverlust nach Trocknen bei 90°/Hochvak. 1%.

C₁₀H₉NO (159.2) Ber. C 75.45 H 5.70 Gef. C 75.73 H 5.90

8-Methyl-chinolin-chinon-(5.6) (5): Zur Lösung von 3 g Kalium-nitrosodisulfonat und 1.5 g NaH₂PO₄·2H₂O in 750 ccm Wasser läßt man unter heftigem Rühren und Eiskühlung die Lösung von 0.8 g (5 mMol) 1 in 150 ccm Methanol in 1 Stde. tropfen. Nach 5 Stdn. im Kühlschrank scheidet sich aus der orangeroten Lösung auch nach Abziehen des Methanols

¹²⁾ Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktmikroskop bestimmt, die UV-Spektren mit dem selbstregistrierenden Spektralphotometer DK 1 der Firma Beckman Instruments, die IR-Spektren (KBr-Preßling) mit dem Gerät von Perkin-Elmer, Modell 21, aufgenommen.

¹³⁾ E. Knecht, Liebigs Ann. Chem. 215, 83 (1882); O. Wallach, Ber. dtsh. chem. Ges. 15, 2831 (1882).

i.Vak. kein Chinon ab. Daher wird ohne einzuengen — methanolhaltiges Chloroform löst das Chinon besser als reines Chloroform — mit Chloroform extrahiert (2×500 ccm), der Auszug mit Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. (Bad-Temp. $25-30^\circ$) eingedampft. Nach Aufnehmen der rötlichgelben Kristallkrusten in 150 ccm Aceton (20°) engt man i.Vak. auf etwa 20 ccm ein, läßt mehrere Std. im Eisschrank stehen und isoliert die orangegelben Nadeln von **5** (650 mg).

Man löst nochmals in kaltem Aceton (100 ccm), fügt 50 ccm Äthanol hinzu und engt i.Vak. auf 10 ccm ein: 350—400 mg Nadeln, die sich ab 60° unter Bräunung zersetzen. Kein Gewichtsverlust bei 30° /Hochvak.

$C_{10}H_7NO_2$ (173.2) Ber. C 69.34 H 4.08 N 8.10 Gef. C 69.29 H 4.21 N 8.36

UV (in Methanol): λ_{\max} 370 und 245 $m\mu$.

IR: 1684, 1667, 1570, 1458, 1435, 1372, 1299 (zusammen mit der Bande bei 1667 die stärkste Bande des Spektrums); 1112, 1079, 1056, 1021, 1001, 959 (diese 6 Banden nur mittelstark); 883, 792, 706 (schwach), 665/cm.

5 ist wie sein Lepidin-Analoges (**6**) zersetzlich, ändert bereits nach Tagen seine Farbe und geht in ein dunkles, klebriges Produkt über.

4.8-Dimethyl-chinolin-chinon-(5.6) (**6**)

5-Hydroxy-4.8-dimethyl-chinolin (**2**): 12.3 g (10 mMol) 2-Amino-4-hydroxy-toluol und 13.2 g (10 mMol) Acetessigaldehyd-dimethylacetal erhitzt man $4\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbad (Rückflußkühler). Bereits nach 3 Std. beginnen sich Kristalle abzuscheiden. Man zieht das gebildete Methanol und Wasser unter Erwärmen i. Vak. ab, kocht den dunkelbraunen harzigen, teils kristallinen Rückstand mit 30 ccm Äthanol auf und läßt 2—3 Tage stehen. Das gelbbraune Rohprodukt (3.2 g) kocht man in 100 ccm Äthanol mit Aktivkohle, filtriert und engt unter Zugabe von 50 ccm Benzol i. Vak. auf etwa 20 ccm ein. Nach einigen Std. isoliert man 2.3 g gelbliche Polyeder von **2** mit Zers.-P. $223-225^\circ$, für die anschließende Oxydation genügend rein. Zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert: Fast farblose Polyeder vom Zers.-P. $224-225^\circ$, leicht löslich in Methanol (blaßorange) und Äthanol, mäßig in Äther, schwer in Benzol, unlöslich in Petroläther; löslich in heißem Wasser. Mit 2*n* HCl oder 2*n* NaOH intensive Gelbfärbung. Gewichtsverlust nach Trocknen bei 100° /Hochvak. 3.9% (aus Methanol/Petroläther), bei 60° /Hochvak. 1.0% (aus Äthanol).

$C_{11}H_{11}NO$ (173.2) Ber. C 76.27 H 6.41 Gef. C 76.10, 76.62 H 6.54, 6.37

UV (Abbild. 1): λ_{\max} (log ϵ) (in Methanol) 318 (3.53), 247 (4.69), 208 $m\mu$ (4.26); (in methanol. 0.1*n* HCl) 385 (3.38), 321 (3.19), 310 (3.25), 262 (4.67), 205 $m\mu$ (4.21); (in methanol. 0.1*n* NaOH) 373 (3.57), 340 (3.49), 258 (4.58), 217 $m\mu$ (4.27).

Zum Vergleich das UV-Spektrum des isomeren 7-Hydroxy-4.8-dimethyl-chinolins ²⁾ (Abbild. 1): λ_{\max} (log ϵ) (in Methanol) 329 (3.71), 240 (4.50), 220 (4.41), 210 $m\mu$ (4.45); (in methanol. 0.1*n* HCl) 360 (3.85), 314 (3.56), 256 (4.51), 210 $m\mu$ (4.45); (in methanol. 0.1*n* NaOH) 365 (3.85), 285 (3.75), 255 (4.62), 218 $m\mu$ (4.45).

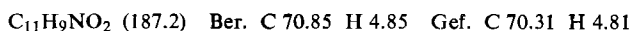
IR von **2**: 2933 (Trog), 1605, 1585, 1524, 1458, 1435, 1389, 1372, 1346, 1267, 1220, 1153, 1047, 826 und 822, 787, 720/cm.

Höhere Ausbeuten an **2** erzielt man bei Umsetzung in Eisessig: Die Lösung von 12.3 g 2-Amino-4-hydroxy-toluol und 13.2 g Acetessigaldehyd-dimethylacetal in 200 ccm Eisessig läßt man nach Zusatz von 3 Tropfen konz. Schwefelsäure 1 Tag stehen (Orangefärbung). Man läßt dann während 1— $1\frac{1}{2}$ Std. unter Rühren in 300 ccm siedenden Eisessig tropfen, hält noch 1 Stde. im Sieden, destilliert bei Normaldruck etwa $\frac{1}{3}$ ab, dampft dann i. Vak. ein, nimmt den braunen, zähflüssigen Rückstand in 200 ccm warmer 2*n* H₂SO₄ auf, kocht 1—2 Std. (Verseifung von Phenolacetat) und filtriert. Das Filtrat macht man mit 20-proz. Natron-

lauge alkalisch und sättigt mit CO_2 . Nach einigen Stdn. saugt man den gebildeten braunen Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und trocknet: 12–13 g rohes **2**, das durch Vak.-Sublimation sowie Umkristallisieren (Äthanol) gereinigt wird (Ausb. 30–40%).

4.8-Dimethyl-chinolin-chinon-(5.6) (6): Zu 6 g Kaliumnitroso-disulfonat und 3 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 1.5 l Wasser läßt man unter Rühren im Eisbad die Lösung von 1.7 g (10 mMol) **2** in 300 ccm Methanol während 1 Stde. zutropfen (Farbumschlag nach Orangerot). Man beläßt 5 Stdn. im Kühlschrank, wobei sich orangegelbe Nadeln abscheiden. Durch Einengen i. Vak. ($<25^\circ$) wird das Methanol größtenteils entfernt und die Kristallisation vervollständigt. Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen im Vak.-Exsikkator über Schwefelsäure ergeben 1.6 g (85%) Nadeln von **6**.

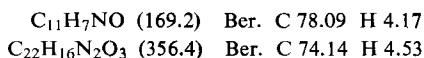
Zum Umkristallisieren löst man 200 mg **6** in 50 ccm kaltem Aceton, fügt 20 ccm Äthanol hinzu und engt i. Vak. (25°) auf etwa 5 ccm ein: Nach Stehenlassen im Kühlschrank 160 mg **6** vom Zers.-P. ab $70\text{--}90^\circ$ unter Braun-, dann Schwarzfärbung; leicht löslich in Chloroform und Methanol, schwer löslich in Äther, unlöslich in Wasser. Das stechend riechende Chinon, das die Haut dunkelbraun färbt, gibt eine intensive Kaliumjodid-Stärke-Reaktion. Kein Gewichtsverlust bei $30^\circ/\text{Hochvak}$.



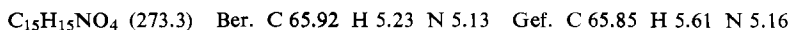
UV (Abbild. 2): λ_{max} (log ϵ) (in Methanol) 378 (2.95), 249 $\text{m}\mu$ (4.10); (in 2 n HCl) 316 (3.87), 304 (3.89), 242 (4.05) und 212 $\text{m}\mu$ (4.03); (in Dioxan) 369 (3.05), 249 $\text{m}\mu$ (4.13).

IR: Im 6- μ -Gebiet wie bei **5**. Im γ -Schwingungsbereich jenseits von 10 μ zunächst drei gleiche Banden wie bei **5** (1000, 959, 880/cm (stark)), dann drei Banden (813 (stark), 743, 700/cm) gegenüber nur zwei bei **5** (792 und 706/cm).

6 ist im Schwefelsäure-Exsikkator besser haltbar als an der Luft, wo die leuchtende Farbe bereits nach Tagen verloren geht (Bräunung) und die Verbindung nach 3 Wochen tiefschwarz wird: Nach 5 Tagen gef. C 71.37, H 4.75, nach 3–4 Wochen (Gewichtsverlust bei $30^\circ/\text{Hochvak}$. 6.0% entsprechende 0.7 H_2O) gef. C 76.13, H 4.94. Die zuletzt gefundenen Werte liegen in der Mitte zwischen den nachstehend berechneten:



5.6-Diacetoxy-4.8-dimethyl-chinolin (8): Die Lösung von 500 mg **6** in 100 ccm Acetanhydrid, mit 1 Tropfen Triäthylamin versetzt, schüttelt man mit etwa 4 g Zinkstaub 30 Min. (Entfärbung). Nach Erhitzen auf dem Wasserbad (2–3 Min.) wird filtriert und i. Vak. eingedampft. Den noch feuchten Rückstand löst man kalt in 100 ccm Benzol, filtriert vom Zinkacetat ab, dampft i. Vak. ein und erhält beim Anreiben mit Äthanol 450 mg (62%) **8**, die man in 75 ccm kaltem Aceton aufnimmt und nach Filtrieren mit 30 ccm Äthanol versetzt. Beim Einengen i. Vak. kristallisieren farblose Blättchen vom Schmp. $147\text{--}149^\circ$, nochmals in gleicher Weise umgelöst, 220 mg vom Schmp. 149° . Kein Gewichtsverlust bei $80^\circ/\text{Hochvak}$.



UV: λ_{max} (log ϵ) (in Methanol) 320 (2.20), 279 (2.53), 236 $\text{m}\mu$ (3.44).

IR: Intensive Banden bei 1754 und 1198/cm (Phenolacetat).

Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin. Phenazin **9**: Die Lösungen von 370 mg **6** und 216 mg *o*-Phenylendiamin in je 25 ccm Eisessig läßt man vereinigt $1/2$ Stde. stehen (Farbumschlag über mißfarbenen Grün nach Blaußgelb). Man erwärmt kurz auf dem Wasserbad und dampft i. Vak. auf wenige ccm ein. Unter Reiben versetzt man langsam mit dem vierfachen Vol. heißem Wasser, wobei das Phenazin **9** kristallisiert (460 mg).

200 mg des gelben Rohprodukts löst man in 25 ccm eines heißen Methanol/Chloroform-Gemischs (1 : 3), engt i. Vak. auf etwa 5 ccm ein und läßt unter Zugabe von 5 ccm Äthanol kristallisieren: Nochmals in gleicher Weise umgelöst, gelbliche Polyeder vom Schmp. 225°. Kein Trockenverlust bei 100°/Hochvak.

$C_{17}H_{13}N_3$ (259.3) Ber. C 78.74 H 5.05 N 16.21 Gef. C 78.40 H 5.01 N 16.86

UV (Abbild. 2): λ_{\max} (log ϵ) (in Chloroform/Methanol, 1 : 1) 385 (4.11), 370 (4.12), 300 (4.69), 262 m μ (4.53).

IR: Keine Absorption um 3 μ oder 6 μ . Zwischen 6 und 7 μ nur drei Banden bei 1587, 1486 und 1449/cm; starke Banden bei 1370, 1142 (Doppelbande), 1015, 870, 809 und 755/cm.

Chinone 7 und 12 aus 8-Chlor-5-hydroxy-4-methyl-chinolin (4)

8-Chlor-5-hydroxy-4-methyl-chinolin (4)

a) *4-Chlor-3-amino-anisol*: 95 g (0.5 Mol) *4-Chlor-3-nitro-anisol* erwärmt man in einem 2-l-Kolben mit 10 ccm Eisessig und 120 g granuliertem Zinn (Wasserbad), bis die Verbindung geschmolzen ist, verbindet mit einem Rückflußkühler und fügt von 270 ccm konz. Salzsäure zunächst nur etwa ein Zehntel hinzu. Das Gemisch erwärmt sich und kommt zum Sieden (gegebenenfalls Kühlen). Man fügt die Salzsäure nach und nach so hinzu, daß die Reaktion in Gang bleibt. Zum Schluß wird noch 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Das noch warme Gemisch versetzt man mit 100 ccm Wasser und läßt allmählich 160 g Natriumhydroxid in 200 ccm Wasser einfließen. Das gebildete Chloranilidin wird mit überhitztem Wasserdampf abdestilliert, das Destillat ausgeäthert und die Ätherlösung mit Kaliumhydroxid getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers und anschließender Vak.-Destillation gewinnt man 60–70 g eines farblosen Öls, *4-Chlor-3-amino-anisol* vom Sdp.₁₂ 134°.

b) *4-Chlor-3-amino-phenol*: In die Lösung von 20 g *4-Chlor-3-amino-anisol* in 250 ccm Äther wird bis zur vollständigen Ausfällung des entsprechenden Hydrochlorids *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Man saugt ab, wäscht mit Äther und trocknet bei 60° (23 g).

19.4 g (0.1 Mol) feingepulvertes *Aminhydrochlorid* werden mit 26.6 g (0.2 Mol) gepulvertem *Aluminiumchlorid* gut verrieben und im Ölbad auf 100°, dann langsam auf 130° erhitzt (Steigrohr mit CaCl₂-Verschluß). Man hält 10–15 Min. bei 130°, bis das Aufschäumen nachläßt und das Ganze honigartige Konsistenz angenommen hat. Man steigert die Temperatur innerhalb von 10 Min. weiter auf 160° und läßt dann unter Durchrühren mit einem Spatel erkalten. Die so zerkleinerte, spröde Masse wird anschließend im Mörser zerrieben und nach und nach in Eiswasser eingetragen. Man versetzt dann mit 30 g Natriumhydroxid in 200 ccm Wasser, äthert einmal aus (Entfernung von ungespaltenem Amino-anisol) und sättigt mit CO₂. Nun wird erneut ausgeäthert, der Auszug mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 12.5 g hellgrauer, kristalliner Rückstand, *4-Chlor-3-amino-phenol* vom Schmp. 149–153°, nach Umkristallisieren farblose Nadeln vom Schmp. 153° (Analyse).

c) *8-Chlor-5-hydroxy-4-methyl-chinolin (4)*: 14.2 g (0.1 Mol) *4-Chlor-3-amino-phenol* erhitzt man mit 13.2 g (0.1 Mol) *Acetessigaldehyd-dimethylacetal* zunächst kurz auf 180° und dann 3 Stdn. auf 150–160° (Rückflußkühler). Man zieht das gebildete Methanol und Wasser i. Vak. ab, versetzt den zähen, rotbraunen Rückstand mit 25 ccm Äthanol, erhitzt auf dem Wasserbad und läßt 2 Tage stehen; nach Absaugen des gebildeten feinkristallinen Niederschlags und Waschen mit Benzol 2.4 g **4**. Man löst in 50 ccm Äthanol, fügt 20 ccm Benzol hinzu, engt i. Vak. auf 20 ccm ein und erhält so **4** vom Schmp. 251–253°; nach nochmaligem Umlösen fast farblose Polyeder vom Zers.-P. 252–254°. Kein Gewichtsverlust bei 100°/Hochvak.

$C_{10}H_8ClNO$ (193.6) Ber. C 61.91 H 4.16 Gef. C 61.19 H 4.13

UV: λ_{\max} (log ϵ) (in Methanol) 328 (3.54), 248 (4.56), 210 $m\mu$ (4.21); (in methanol. 0.1*n* HCl) 380 (3.53), 320 (3.21), 310 (3.30), 264 (4.47), 207 $m\mu$ (4.09); (in methanol. 0.1*n* NaOH) 375 (3.68), 340 (3.52), 260 (4.46), 218 $m\mu$ (4.15).

IR: Wie bei **2**, jedoch fehlt die Bande bei 1435, und im 7–8- μ -Gebiet ist nur je eine Doppelbande mit Schwerpunkt bei 1360 und 1250/cm vorhanden.

8-Chlor-5-methoxy-4-methyl-chinolin (**4** mit OCH_3 statt OH): 193 mg (1 mMol) **4** in etwa 3 ccm Methanol wird mit äther. Diazomethan-Lösung versetzt, 1/2 Stde. stehengelassen und das nach Eindampfen erhaltene gelbe Öl in 10 ccm Äther aufgenommen. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff kristallisieren 220 mg 8-Chlor-5-methoxy-4-methyl-chinolin-hydrochlorid, aus Äthanol/Äther 170 mg gelbe Nadeln vom Zers.-P. 172–174°. Gewichtsverlust bei 50°/Hochvak. 7.0%.

$C_{11}H_{11}ClNO$ (244.1) Ber. C 54.15 H 4.54 Cl 28.67 Gef. C 54.25 H 4.33 Cl 28.58

UV: λ_{\max} (log ϵ) (in 0.2*n* methanol. HCl) 375 (3.49), 319 (3.28), 308 (3.38), 261 (4.83), 205 $m\mu$ (4.39); (in 0.2*n* methanol. NaOH) 315 (3.59), 247 (4.59), 220 (3.95), 212 $m\mu$ (3.90).

IR (3–6- μ -Gebiet): 3472, 3378, 2667 (Trog), 2020, 1664 (st), 1626/cm (st).

5-Hydroxy-4-methyl-chinolin (**4** mit $R' = H$ statt Cl): Die gelbe Lösung von 386 mg (2 mMol) **4** in 6 ccm Methanol und 4 ccm methanol. *n* KOH wird mit Wasserstoff und Raney-Nickel 3 Stdn. geschüttelt, dann mit 2 ccm *n* HCl abgestumpft, filtriert und i. Vak. eingedampft. Den gelbbraunen Rückstand digeriert man mit 3 ccm Wasser, saugt ab und trocknet: Nach Vak.-Sublimation 270 mg (85%) gelbe Kristalle, 5-Hydroxy-4-methyl-chinolin vom Schmp. 210–216°, nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Polyeder, die sich bei 170° in derbe Quader umwandeln; Nadeln aus Wasser; Schmp. 224–226°. Leicht löslich in Methanol, weniger leicht in Äthanol, schwer in Äther, Benzol, Chloroform, unlöslich in Petroläther; gut löslich in heißem Wasser. Gelbfärbung mit Säuren und Alkalien. Kein Gewichtsverlust bei 80°/Hochvak.

$C_{10}H_9NO$ (159.2) Ber. C 75.44 H 5.70 N 8.81 Gef. C 75.46 H 5.82 N 8.74

UV: λ_{\max} (log ϵ) (in Methanol) 317 (3.53), 243 (4.56), 207 $m\mu$ (4.21); (in methanol. 0.1*n* HCl) 366 (3.44), 317 (3.45), 304 (3.33, Schulter), 255 (4.56), 207 $m\mu$ (4.02); (in methanol. 0.1*n* NaOH) 365 (3.57), 330 (3.39, Schulter), 258 (4.56), 217 $m\mu$ (4.12).

IR: 1608 und 1473 (je mit Trabanten); 1047, 806, 748/cm.

Beim 4-Chlor-3-amino-anisol wurde bei Umsetzung mit Acetessigaldehyd-acetal statt eines **4** entsprechenden Cyclisierungsprodukts nur das Anilinobutenon **10** gefaßt: Erhitzen von 15.7 g (0.1 Mol) 4-Chlor-3-amino-anisol mit 13.2 g (0.1 Mol) Acetessigaldehyd-dimethylacetal während 7 Stdn. auf 170–180° (Rückflußkühler) ergibt nach 4 Stdn. eine tief rotbraune Schmelze. I. Vak. destilliert man Methanol, Wasser, unumgesetztes Methoxybutenon und Chloranilsidin (Sdp.₁₃ 135–136°) ab und dann aus einem Säbelkolben bei 205–208°/12 Torr ein zähes orangefarbenes Öl, das sogleich erstarrt (12 g). Aus 2–4 Tln. Äthanol, dann aus 70-proz. Äthanol rötlichgelbe Nadeln, 1-[2-Chlor-5-methoxy-anilino]-buten-(1)-on-(3) (**10**), vom Schmp. 97.5°; leicht löslich in Äther und Benzol, ziemlich löslich in Methanol und Äthanol, unlöslich in Wasser. Kein Gewichtsverlust bei 40°/Hochvak.

$C_{11}H_{12}ClNO_2$ (225.6) Ber. C 58.46 H 5.36 Gef. C 58.40 H 5.40

UV: λ_{\max} (log ϵ) (in Methanol) 343 (4.34), 209 $m\mu$ (4.24).

IR: 1653 und Doppelbande bei 1610 und 1577/cm (vinylloges Amid); zwischen 10 und 10.5 μ nur mittelstarkes Triplett (keine einwandfreie „trans-Butenon-Bande“¹⁴).

¹⁴) Vgl. H.-J. Teuber, D. Cornelius und H. Pfaff, Chem. Ber. **96**, 2617 (1963).

Bei Cyclisierungsversuchen mit sauren Kondensationsmitteln wurde 4-Chlor-3-amino-anisol als Hydrochlorid vom Schmp. 153–154° zurückgewonnen (Verseifung des vinylogenen Amids).

8-Chlor-4-methyl-chinolin-chinon-(5.6) (7): Man löst 1.8 g *Kalium-nitrosodisulfonat* und 2 g Natriumacetat in 500 ccm Wasser, fügt etwa 300 g zerstoßenes Eis und unter Rühren 0.5 ccm Eisessig hinzu. Nun gibt man in einem Guß die Lösung von 580 mg **4** in 250 ccm Methanol dazu, beläßt 2–3 Stdn. bei 0°, extrahiert mit Chloroform (2 × 300 ccm), trocknet den Auszug mit Natriumsulfat und dampft i.Vak. ein. Den braunen Rückstand löst man in 50 ccm warmem Aceton, engt auf 15 ccm ein und läßt einige Stdn. bei Raumtemperatur stehen.

Man filtriert die ausgeschiedenen Kristalle ab (hauptsächlich mitgebildetes 8-[8-Chlor-4-methyl-chinolyl-(5)-oxy]-4-methyl-chinolin-chinon-(5.6) (**12**)), versetzt das Filtrat mit Äthanol, engt auf wenige ccm ein und läßt im Kühlschrank kristallisieren. Das so erhaltene, noch unreine **7** muß noch dreimal umkristallisiert werden (Lösen in Aceton, Zugabe von Äthanol und Einengen): 40 mg ockergelbe Nadeln vom Schmp. 153–155°. Kein Gewichtsverlust bei 60°/Hochvak.

$C_{10}H_6ClNO_2$ (207.6) Ber. C 57.91 H 2.92 Cl 17.08 Gef. C 57.97 H 2.96 Cl 16.81

UV: λ_{max} (log ϵ) (in Methanol) 362 (2.88), 245 m μ (3.90).

IR: Im 6- μ -Gebiet wie bei **5**; im γ -Schwingungsbereich 850, 803 (Schwerpunkt von Doppelbande), 727 und 697/cm.

8-[8-Chlor-4-methyl-chinolyl-(5)-oxy]-4-methyl-chinolin-chinon-(5.6) (**12**): In die Lösung von 6 g *Kalium-nitrosodisulfonat*, 10 g $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ und 1 g $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ in 1.5 l Wasser tropft man langsam unter Rühren die Lösung von 1.9 g (10 mMol) **4** in 350 ccm Methanol. Während des Zutropfens beginnt das gebildete Chinon **12** bereits auszufallen. Man saugt es nach einigen Stdn. ab, wäscht gründlich mit Wasser und trocknet im Schwefelsäure-Exsikkator: 1.1 g ockerfarbenes *Chinon 12*. Die nach Lösen in 300 ccm Aceton (20°), Filtrieren und Einengen auf 30–40 ccm erhaltenen braungelben Polyeder löst man in gleicher Weise zu orangegelben bis ockerfarbenen Polyedern vom Zers.-P. 198–200° um. Gewichtsverlust bei 100°/Hochvak. 1.0%.

$C_{20}H_{13}ClN_2O_3$ (364.8) Ber. C 65.84 H 3.60 Cl 9.74 N 7.70

Gef. C 65.47 H 3.46 Cl 9.92 N 7.34

IR: Im 6- μ -Gebiet ähnlich wie bei **5**. Keine OH-Bande.

Reduktive Acetylierung von Chinon 12 zum Diacetyl-Derivat 14: 365 mg *Chinon 12* werden, wie weiter unten für die reduktive Acetylierung des Chinons **11** beschrieben, zu 240 mg gelben Nadeln des *Diacetyl-Derivats 14* vom Schmp. 198–202° umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Äthanol unter Einengen farblose Nadelchen vom Schmp. 202°. Kein Gewichtsverlust bei 100°/Hochvak.

$C_{24}H_{19}ClN_2O_5$ (450.8) Ber. C 63.93 H 4.25 N 6.21 $2CH_3CO$ 20.20

Gef. C 64.32 H 4.45 N 6.39 CH_3CO 18.95

IR: Intensive Banden bei 1760 und 1195/cm (Phenolacetat); 1603/cm (Aromat); keine OH-Absorption.

Saure Hydrolyse von Chinon 12. Abspaltung von 8-Chlor-5-hydroxy-4-methyl-chinolin (4): 300 mg *Chinon 12* erhitzt man mit 20 ccm 2*n* H_2SO_4 20 Min. auf dem Wasserbad, verdünnt die rote Lösung mit 100 ccm Wasser und tropft unter Rühren eine K_2HPO_4 -Lösung (10 g auf 200 ccm Wasser) hinzu, bis ein blaßgrauer Niederschlag bestehen bleibt: Nach Absaugen und Umkristallisieren aus wenig Methanol fast farblose Polyeder, **4** vom Schmp. 253–254°.

$C_{10}H_8ClNO$ (193.6) Ber. C 61.91 H 4.16 Gef. C 61.66 H 4.32

Die rotbraune Mutterlauge von **4** scheidet beim Stehenlassen braune Flocken ab (6-Hydroxy-4-methyl-chinolin-chinon-(5.8) ?).

8-[8-Chlor-chinoly-(5)-oxy]-chinolin-chinon-(5.6) (**11**) aus 8-Chlor-5-hydroxy-chinolin (**3**)

8-Chlor-5-hydroxy-chinolin (**3**): 14.2 g (0.1 Mol) 4-Chlor-3-amino-phenol (s. oben) und 17.5 g (0.1 Mol) β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal werden umgesetzt wie bei der Darstellung von **1** beschrieben. Nach dem Einleiten von CO₂ erhält man etwa 5 g, nach anschließender Sublimation 2.2 g **3**. Nach Umkristallisieren wie bei **1** gewinnt man zunächst gelbbraune Polyeder (1.5 g vom Schmp. 266–269°), schließlich fast farblose Polyeder (Schmp. 269°). Gewichtsverlust nach Trocknen bei 100°/Hochvak. 5.1 %.

C₉H₆ClNO (179.6) Ber. C 60.15 H 3.38 N 7.83 Gef. C 60.15 H 3.41 N 7.69

8-[8-Chlor-chinoly-(5)-oxy]-chinolin-chinon-(5.6) (**11**): Zur Lösung von 3 g Kalium-nitrosodisulfonat, 5 g NaH₂PO₄·H₂O und 0.5 g Na₂HPO₄·2H₂O in 1.5 l Wasser tropft man bei 10–15° unter Rühren sehr langsam die Lösung von 900 mg (5 mMol) **3** in 250 ccm Methanol. Das rötlichgelbe Gemisch läßt man 3–4 Stdn. stehen und extrahiert dann mit Chloroform (2 × 500 ccm). Eindampfen des Auszugs liefert einen braunen, krustigen Rückstand, den man in 150 ccm warmem Aceton löst. Nach Einengen i. Vak. auf 30 ccm kristallisieren annähernd 400 mg bräunliche Nadeln, nach wiederholtem Umlösen orangefarbene Nadeln vom Zers.-P. 210–213°. Kein Gewichtsverlust bei 60°/Hochvak.

C₁₈H₉ClN₂O₃ (336.8) Ber. C 64.20 H 2.71 Cl 10.55 N 8.31

Gef. C 64.32 H 2.72 Cl 10.37 N 8.33

Mol.-Gew. 317 (osmometr. in Methanol)

UV: Vgl. Abbild. 2.

IR: Keine OH-Bande; 1695 (Trabant), 1645, 1597, 1560/cm.

Reduktive Acetylierung zum Diacetyl-Derivat **13**: 340 mg Chinon **11** in 75 ccm Acetanhydrid schüttelt man mit 1 Tropfen Triäthylamin und ~1 g Zinkstaub mehrere Stdn., erwärmt kurz auf dem Wasserbad, filtriert und destilliert ab. Den Rückstand löst man in Aceton und engt unter Zugabe von Äthanol ein. Die abgeschiedenen 210 mg gelben Polyeder vom Schmp. 205–210° löst man in gleicher Weise zu farblosen Polyedern vom Schmp. 210° um. Das Diacetat **13** zeigt keinen Gewichtsverlust beim Trocknen bei 100°/Hochvak.

C₂₂H₁₅ClN₂O₅ (422.7) Ber. C 62.55 H 3.58 N 6.64 Gef. C 62.65 H 3.59 N 7.03

IR: Wie bei **14**.

Umsetzung mit o-Phenylendiamin zum Phenazin **15**: 170 mg Chinon **11** und 108 mg o-Phenylendiamin in je 25 ccm Eisessig läßt man vereinigt 30 Min. stehen und erwärmt dann 10 Min. auf dem Wasserbad. Nach Eindampfen i. Vak. isoliert man beim Anreiben des Rückstands mit einigen ccm Äthanol 230 mg grünlichgelbe Polyeder des Phenazins **15**, aus Äthanol/Chloroform (unter Einengen) Schmp. 273°. Kein Gewichtsverlust bei 100°/Hochvak.

C₂₄H₁₃ClN₄O (408.8) Ber. C 70.47 H 3.20 N 13.70 Gef. C 70.02 H 3.42 N 13.44

UV: λ_{\max} (log ϵ) (in Chloroform/Methanol, 1 : 1) 395 (4.03), 380 (4.05), 298 (4.62), 254 m μ (4.71).

IR: 1587/cm mit Trabanten.