

ADOLF BUTENANDT, ERNST BIEKERT und ECKHART HÄRLE

Darstellung und Umwandlungen der 4.5.8-Trihydroxy-6-mercapto-chinolin-carbonsäure-(2)

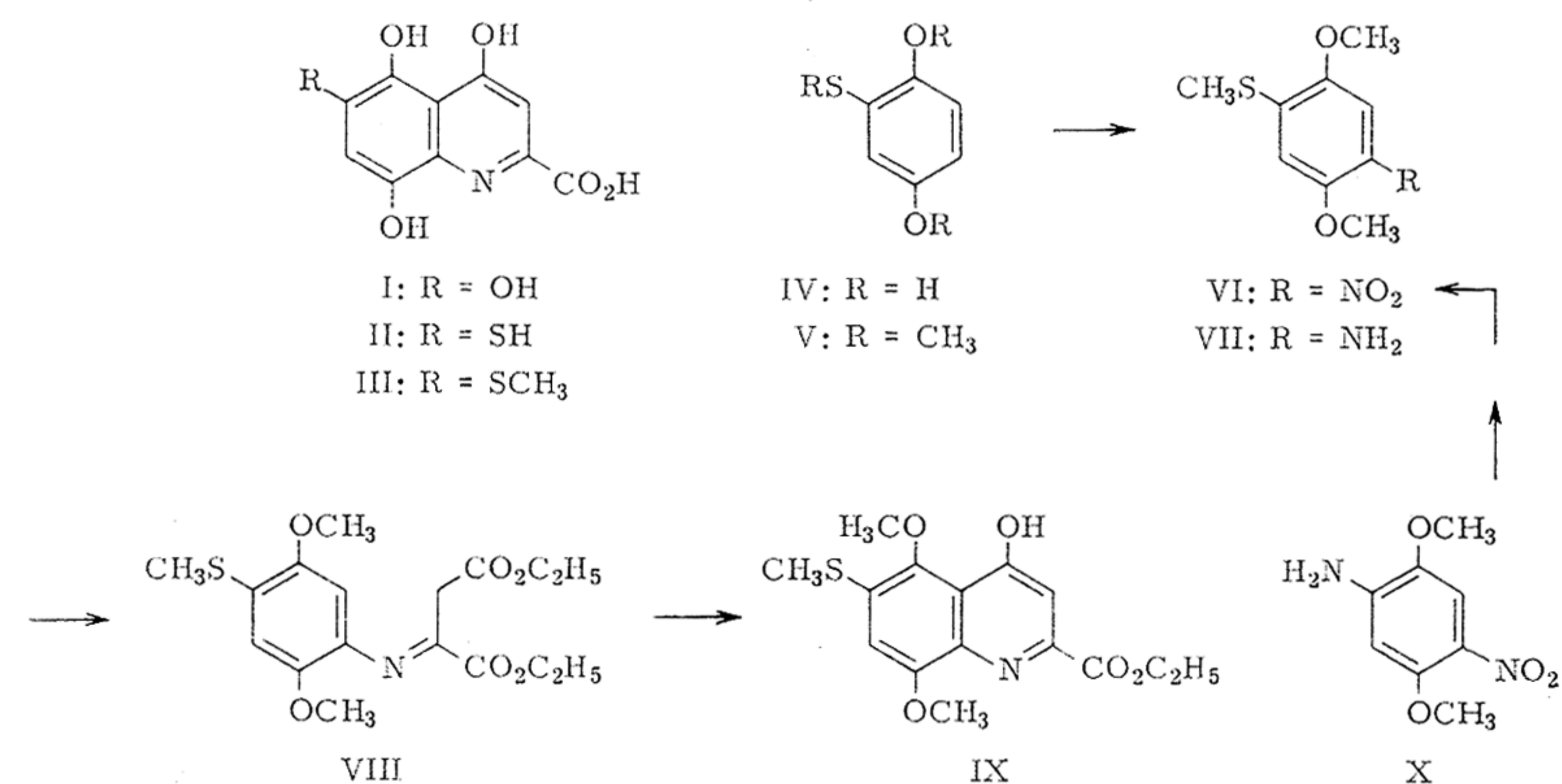
Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 7. Oktober 1963)

4.5.8-Trihydroxy-6-mercapto-chinolin-carbonsäure-(2) (II) wird durch Spaltung des Xanthogenats XV mit Aluminiumbromid dargestellt. Die Spaltung von XV mit Bromwasserstoffsäure führt zur reduktiven Abspaltung der Schwefelfunktion. Bei der Methylierung von II mit Diazomethan entsteht neben dem vollmethylierten Chinolinderivat XXI ein Chinolon XXII, bei dem die zur Chinolon-Carbonylgruppe *peri*-ständige 5-Hydroxygruppe unmethyliert bleibt. II ist wider Erwarten nicht identisch mit einem aus dem Ommochrom „Ommin A“ dargestellten Abbauprodukt.

Beim hydrolytischen Abbau des bei Arthropoden und Cephalopoden weit verbreiteten, zur Klasse der Ommochrome zählenden Farbstoffs „Ommin A“^{1,2)} konnte ein schwefelhaltiges Bruchstück gefaßt werden, das in seinen Eigenschaften der 4.5.6.8-Tetrahydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)³⁾ (I) sehr nahesteht²⁾. Durch eine übersichtliche Synthese sollte geprüft werden, ob das Abbauprodukt mit 4.5.8-Trihydroxy-6-mercapto-chinolin-carbonsäure-(2) (II) identisch ist.

Erste Syntheseveruche gingen aus von 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-6-methylmercapto-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (IX), der auf folgendem Weg erhalten wurde:



1) A. BUTENANDT und G. NEUBERT, Liebigs Ann. Chem. **618**, 167 [1958].

2) A. BUTENANDT, Vortrag XVII. Intern. Kongr. für Reine und Angewandte Chemie, München 1959, S. 11.

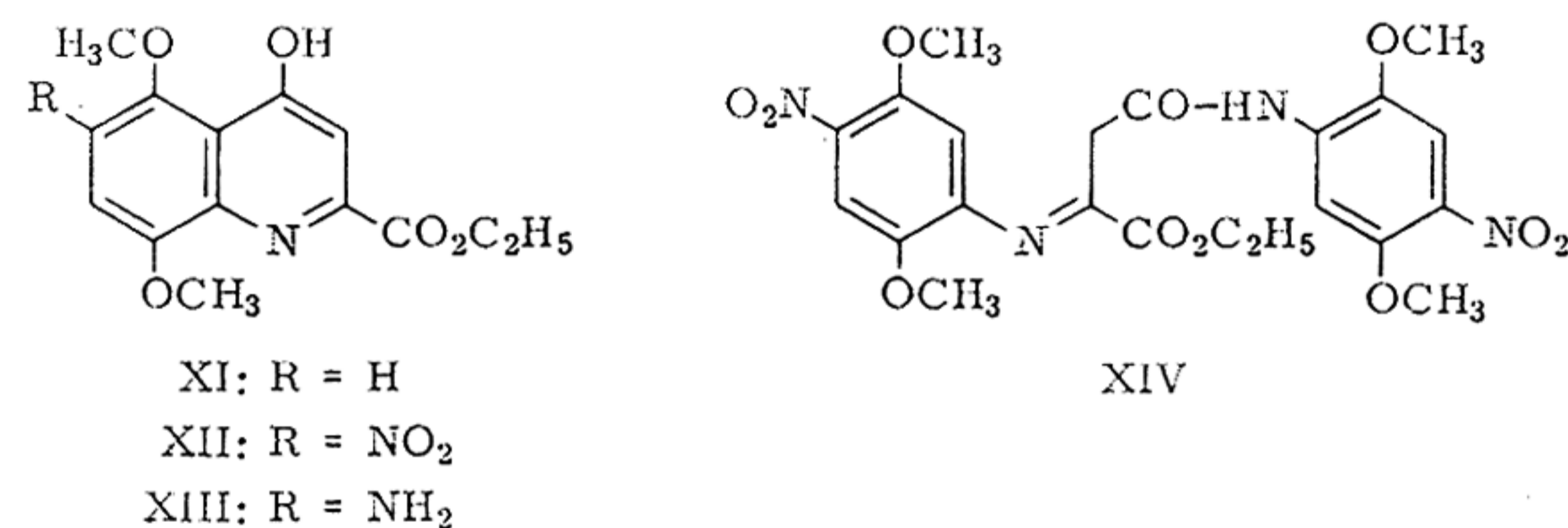
3) A. BUTENANDT, U. SCHIEDT, E. BIEKERT und R. J. T. CROMARTIE, Liebigs Ann. Chem. **590**, 75 [1954].

2.5-Dihydroxy-phenylmercaptan (IV) wird mit Dimethylsulfat zu 1.4-Dimethoxy-2-methylmercapto-benzol (V) methyliert. Die anschließende Nitrierung liefert die Nitroverbindung VI, deren Konstitution durch eine unabhängige Synthese aus dem Nitranilin X bewiesen wurde. Durch katalytische Reduktion von VI wird 2.5-Dimethoxy-4-methylmercapto-anilin (VII) erhalten. Die Conrad-Limpachsche Chinolinsynthese⁴⁾ mit dem Anilinderivat VII und Oxalessigester führt über die Schiff'sche Base VIII zum Chinolin-carbonsäureester IX.

Alle Versuche zur Darstellung von 4.5.8-Trihydroxy-6-mercapto-chinolin-carbonsäure-(2) (II) aus IX scheiterten am Verhalten der Thioäthergruppe. Während sie gegenüber Bromwasserstoffsäure erwartungsgemäß stabil ist (Bildung von III), wird sie durch Jodwasserstoffsäure reaktiv entfernt, und es entsteht 4.5.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) (XVIII). Die Anwendung von Natrium in Ammoniak bzw. Pyridin^{5,6)} als Reagenz zur Thioätherspaltung ergab nur undefinierte Produkte.

Die erfolgreiche Synthese von II beginnt mit der Nitrierung von 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XI)³⁾ zum 6-Nitro-chinolinderivat XII.

Die Konstitution von XII konnte durch eine andere, präparativ ungünstigere Darstellung aus dem Nitranilin X und Oxalessigester bewiesen werden. Dabei wurde, auch mit überschüssigem Oxalessigester, als Kondensationsprodukt das Anilid XIV erhalten. Beim Erhitzen schloß XIV unter Abspaltung eines Mol. X den Ring zum Chinolin XII.

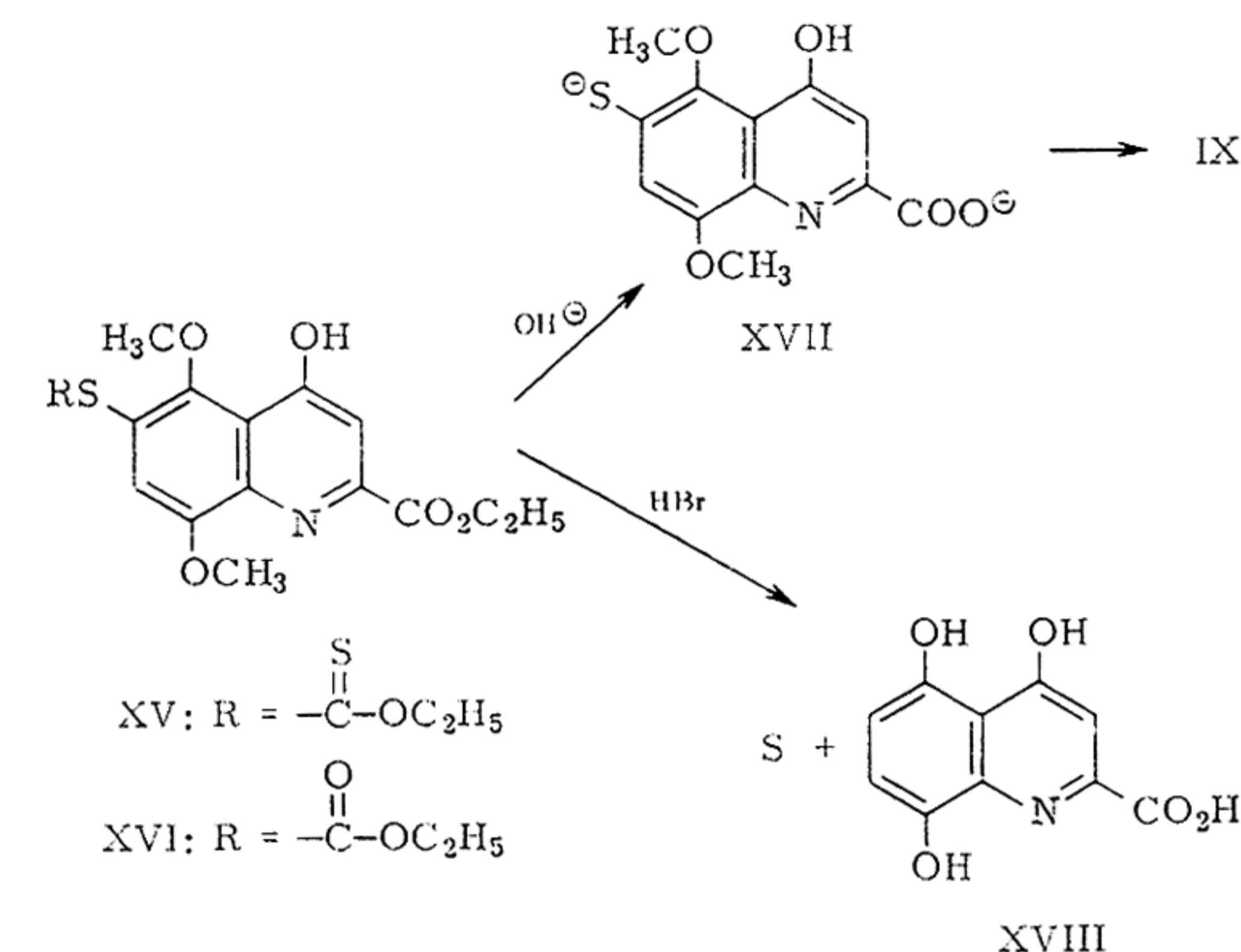


Die katalytische Reduktion von XII führt zum roten 6-Amino-chinolin XIII. Dessen Diazotierungsprodukt liefert bei Umsetzung nach R. LEUCKART⁷⁾ mit Kaliumxanthogenat vier Produkte:

4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XI) entsteht durch Reduktion des Diazoniumsalzes, wobei Kaliumxanthogenat zu *Dixanthogen* oxydiert wurde. Der *Xanthogensäureester* XV und der *Thiokohlensäureester* XVI fallen stets als Gemisch an, das sich nur durch langwierige Chromatographie auftrennen läßt. Wie die UV-spektroskopische Messung der alkalischen Verseifung von XV und XVI zeigt, entsteht aus beiden Verbindungen das Thiophenolat XVII, das sich durch Überführung in 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-6-methylmercapto-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (IX) charakterisieren läßt.

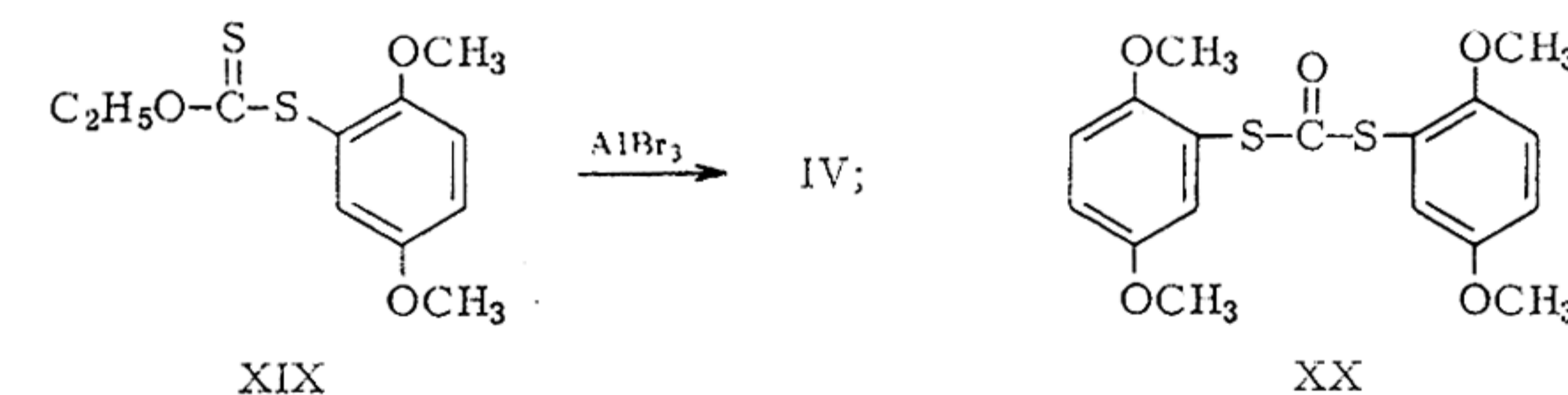
Die folgenden Versuche zur Spaltung der Äther- und Estergruppen wurden deshalb mit dem Gemisch aus XV und XVI durchgeführt.

Die Spaltung mit Bromwasserstoffsäure bot unerwartete Schwierigkeiten: Die Schwefelfunktion wurde reaktiv abgespalten, und es bildete sich neben elementarem Schwefel die 4.5.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) (XVIII).



Durch Anwendung von Aluminiumbromid zur Spaltung sollte eine derartige Reduktion vermieden werden. Die Wirkung dieses Reagens auf die Xanthogenestergruppe wurde am Beispiel des Modell-Xanthogenats XIX untersucht.

XIX wurde mittels Leuckart-Reaktion aus 2.5-Dimethoxy-anilin hergestellt. Neben dem öligen XIX war dabei eine kristalline Substanz faßbar, der wir auf Grund einer Carbonylbande im IR-Spektrum bei 1730/cm die Konstitution XX zuschreiben.



Die Umsetzung von XIX mit Aluminiumbromid ergab in befriedigender Ausbeute 2.5-Dihydroxy-phenylmercaptan (IV). Durch analoge Umsetzung von XV kann in guter Ausbeute unter Spaltung aller Äther- und Estergruppen 4.5.8-Trihydroxy-6-mercapto-chinolin-carbonsäure-(2) (II) erhalten werden.

II wurde mit dem Ommin-Spaltprodukt¹⁾ papierchromatographisch und UV-spektroskopisch verglichen: *Es ist nicht identisch mit dem Abbauprodukt des Ommins A.*

Mit der 4.5.8-Trihydroxy-6-mercapto-chinolin-carbonsäure-(2) (II) wurden Reaktionen durchgeführt, die auch für die Charakterisierung des Ommin-Spaltprodukts von Interesse sind.

Die Behandlung von II mit Bromwasserstoffsäure führt wie im Falle des Xanthogenesters XV unter reduktiver Abspaltung der Schwefelfunktion zur 4.5.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) (XVIII). Die Entschwefelung mit Raney-Nickel ergibt dasselbe Produkt⁸⁾.

8) E. VAN TAMELEN, *Org. Reactions* Vol. 12, 356 [1962].

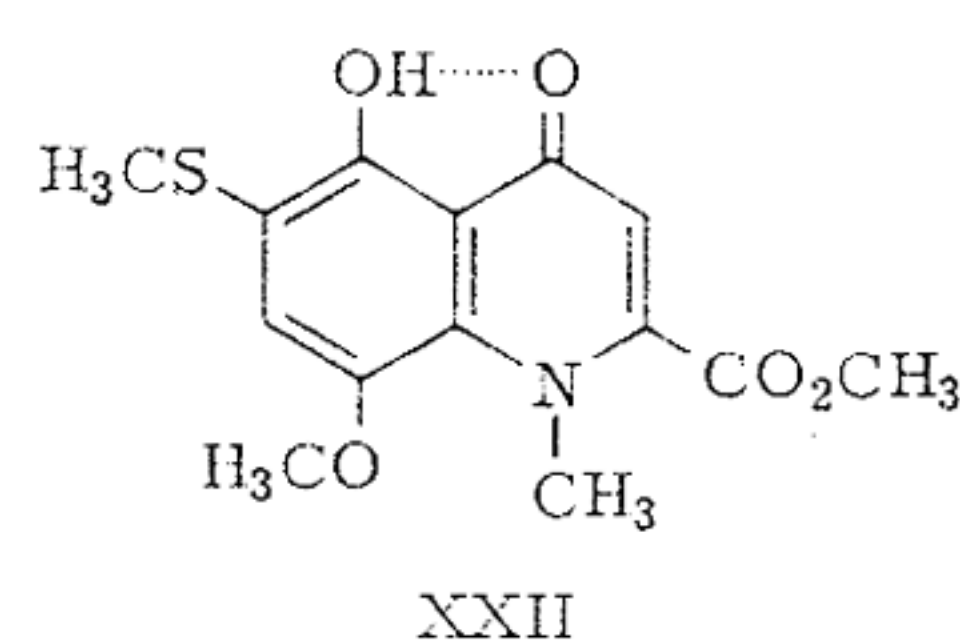
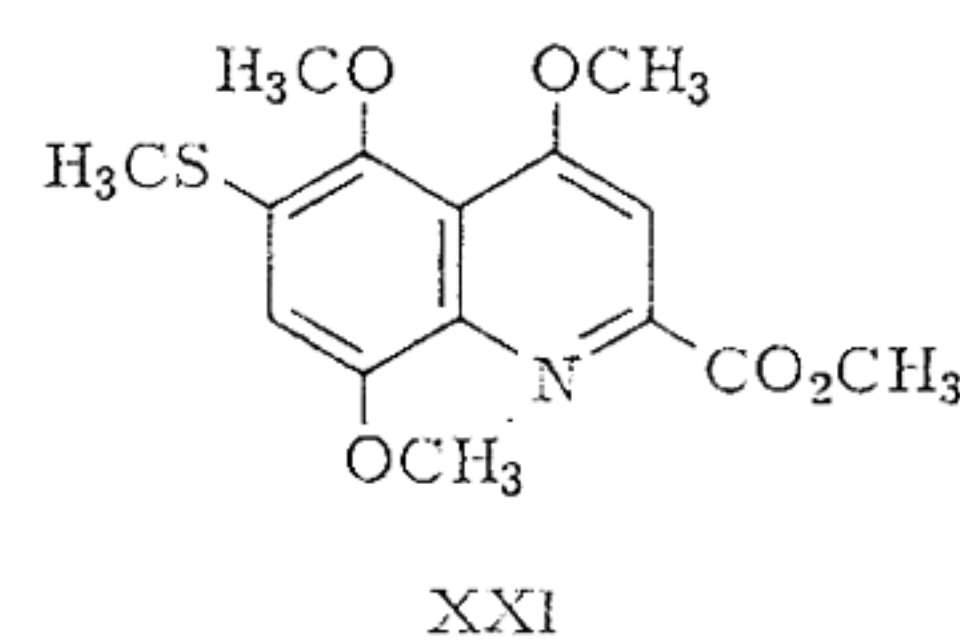
4) M. CONRAD und L. LIMPACH, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 20, 944 [1887].

5) G. K. HUGHES und E. O. P. THOMSON, *J. Proc. Roy. Soc. New South Wales* 83, 269 [1959].

6) R. ADAMS und A. FERRETTI, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 4939 [1959].

7) *J. prakt. Chem.* [2] 41, 179 [1890].

Bei der Methylierung von II mit Diazomethan bilden sich zwei Produkte: der hellgelbe 4.5.8-Trimethoxy-6-methylmercapto-chinolin-carbonsäure-(2)-methylester (XXI) und der rote 5-Hydroxy-8-methoxy-6-methylmercapto-1-methyl-chinolon-(4)-carbonsäure-(2)-methylester (XXII).



Die Strukturen der Methylierungsprodukte leiten sich aus ihren Spektren ab: Das IR-Spektrum von XXII zeigt bei 1639/cm eine starke, dem Chinolonsystem zugehörige Carbonylbande⁹⁾, während im Spektrum von XXI eine entsprechende IR-Absorption fehlt. Die Wasserstoffbrücken-gebundene Hydroxylgruppe in XXII gibt Anlaß zu einer breiten, schwachen und ins langwellige Gebiet verschobenen Hydroxylbande¹⁰⁾ bei 2632/cm. Im KMR-Spektrum von XXII zeigt sich das Vorliegen einer Wasserstoffbrücke durch die Lage des OH-Protonensignals bei sehr niedrigen Feldstärken¹¹⁾ (s. Versuchsteil).

Durch Umesterung des 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-6-methylmercapto-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylesters (IX) und anschließende Methylierung des Methylesters mit Diazomethan erhält man 4.5.8-Trimethoxy-6-methylmercapto-chinolin-carbonsäure-(2)-methylester (XXI). Da dieser auch aus der 4.5.8-Trihydroxy-6-mercapto-chinolin-carbonsäure-(2) (II) hergestellt wurde, ist deren Struktur auf unabhängigem Wege bestätigt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1.4-Dimethoxy-2-methylmercapto-benzol (V): 24 g *2.5-Dihydroxy-phenylmercaptan (IV)*¹²⁾ werden unter Stickstoff in 200 ccm 9 n KOH gelöst und mit 160 g *Dimethylsulfat* versetzt. Die ursprünglich grünliche Lösung wird dabei gelb. Das sich abscheidende farblose Öl wird mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit konz. Kalilauge geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. destilliert: Man erhält bei 96–97°/0.07 Torr 18 g farbloses Destillat (57% d. Th.). Nach Redestillation kristallisiert das Öl. Grobe, farblose Prismen vom Schmp. 35°.

$C_9H_{12}O_2S$ (184.3) Ber. C 58.66 H 6.57 S 17.04 Gef. C 58.86 H 6.42 S 17.11

1-Nitro-2.5-dimethoxy-4-methylmercapto-benzol (VI)

a) *Durch Nitrierung von V*: In eine Lösung von 20 g V in 200 ccm Eisessig wird bei 5° unter Rühren ein Gemisch aus 20 ccm 65-proz. *Salpetersäure* und 20 ccm Eisessig zugetropft. Die

⁹⁾ W. I. McCORKINDALE, *Tetrahedron* [London] **14**, 223 [1961]; H. RAPOPORT und K. G. HOLDEN, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4395 [1960]; N. F. GRUNDON und W. I. McCORKINDALE, *J. chem. Soc.* [London] **1957**, 2179.

¹⁰⁾ H. MUSSO und I. SEEGER, *Chem. Ber.* **93**, 796 [1960].

¹¹⁾ J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER und H. J. BERNSTEIN, *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance*, S. 400, McGraw-Hill Book Company, Inc., London 1959, und S. C. PAKRASHI, S. K. ROY, L. F. JOHNSON, T. GEORGE und C. DJERASSI, *Chem. and Ind.* **1961**, 464.

¹²⁾ BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK, *Dtsch. Reichs-Pat.* 175070, C. **1906** II, 1467.

gelbe Kristallmasse wird noch 1 Stde. bei 5° belassen und anschließend in 1 l Eiswasser gegossen, abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 20 g VI vom Schmp. 173–174°. Aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 174°.

$C_9H_{11}NO_4S$ (229.3) Ber. C 47.15 H 4.84 Gef. C 47.38 H 4.83

b) *Aus 4-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (X)*: 9.5 g X werden in einem Gemisch von 70 ccm konz. Salzsäure und 100 ccm Wasser suspendiert und bei 3–5° mit einer Lösung von 3.2 g *Natriumnitrit* in 100 ccm Wasser diazotiert. Die klare Lösung wird 20 Min. bei 0–3° belassen, auf –2° abgekühlt und mit 33 g *Natriumcarbonat* auf pH 3.5 gebracht. Die Diazoniumsalzlösung wird unter Rühren in mehreren Portionen zu einer mit 500 ccm Toluol überschichteten, auf 70° gehaltenen Lösung von 25 g *Kalium-äthylxanthogenat* gegeben. Nach Abtrennen der noch heißen Toluolschicht wird mit weiteren 200 ccm Toluol extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über *Natriumsulfat* getrocknet und i. Vak. eingedampft.

Das Rohprodukt wird unter Stickstoff mit 200 ccm Äthanol und 10 g *Kaliumhydroxyd* versetzt und 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. löst man den Rückstand in 10-proz. Kalilauge und setzt 30 ccm *Dimethylsulfat* zu. Bei aufgesetztem Rückflußkühler wird das Reaktionsgefäß kräftig geschüttelt. Unter Erwärmung scheiden sich gelbe, feine Kristalle ab. Diese werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 5 g VI, Schmp. 174°.

2.5-Dimethoxy-4-methylmercapto-anilin (VII): 10 g VI werden in absol. Tetrahydrofuran gelöst und mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt VII als kristalline, leicht violett gefärbte Substanz vom Schmp. 113–114° zurück, die wegen der Luftempfindlichkeit sofort weiter umgesetzt wird.

[2.5-Dimethoxy-4-methylmercapto-phenylimino]-bernsteinsäure-diäthylester (VIII): 9.1 g VII werden mit 9.5 g *Oxalessigester* 2 Stdn. unter Stickstoff auf dem Dampfbad erhitzt. Das entstehende orangefarbene Öl wird i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet und erstarrt dabei zu einer kristallinen Masse. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man eine gelb und eine orangefarbene kristallisierende Substanz, deren IR-Spektren in KBr ähnlich, in Chloroform identisch sind. Gelbe Kristalle: Schmp. 87–88°, orangefarbene Kristalle: Schmp. 90–92°. Ausb. 7.4 g (Gemisch beider Formen), d. i. 44% d. Th.

VIII in Form der gelben Kristalle wird durch Animpfen der äthanolischen Lösung mit der gelben Modifikation erhalten.

$C_{17}H_{23}NO_6S$ (396.5) Ber. C 55.27 H 6.27 N 3.79 Gef. C 55.45 H 6.27 N 3.92

4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-6-methylmercapto-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (IX): Eine Lösung von 2 g VIII in 6 ccm Dowtherm¹³⁾ wird unter Rühren in 20 ccm siedendes Dowtherm (ca. 250°) eingetropt. Man hält noch 10 Min. bei 250°, läßt auf 90° abkühlen und tropft 20 ccm Petroläther (50–80°) unter Umschütteln hinzu. Nach mehreren Stdn. werden die gelben Kristalle von IX abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Ausb. 89% d. Th. Aus Essigester Schmp. 149°.

$C_{15}H_{17}NO_5S$ (323.4) Ber. C 55.71 H 5.30 S 9.92 Gef. C 55.62 H 5.15 S 9.95

Versuche zur Abspaltung der Alkylgruppen aus IX

a) *Mit Bromwasserstoffsäure*: 4.5.8-Trihydroxy-6-methylmercapto-chinolin-carbonsäure-(2) (III): 800 mg IX werden mit 50 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stdn. kühlt man die Lösung auf 0°, wobei dunkelrote Blättchen des Hydro-

¹³⁾ W. L. BADGER, *Ind. Chemist* **13**, 343 [1937], C. A. **31**, 82637 [1937].

bromids auskristallisieren: 480 mg nach Absaugen und Trocknen i. Vak. über Kaliumhydroxyd. Zur Hydrolyse wird einige Minuten mit 10 ccm heißem Wasser digeriert. Nach Abfiltrieren und Waschen mit Wasser kristallisiert man das freie *Chinolin III* aus 25 ccm Äthanol/Wasser (1:1) zweimal um. 300 mg (45% d. Th.) rote Kristalle vom Zers.-P. 295°.

$C_{11}H_9NO_5S$ (267.3) Ber. C 49.43 H 3.39 S 11.99 Gef. C 49.14 H 3.35 S 11.33

Kernresonanzspektrum (in Pyridin): Signal der SCH_3 -Protonen bei 2.5 ppm¹⁴⁾.

b) *Mit Jodwasserstoffsäure: 4.5.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) (XVIII)*: 500 mg IX werden mit 15 ccm azeotroper *Jodwasserstoffsäure* unter Stickstoff 4 Stdn. rückfließend erhitzt. Im Laufe der Reaktion schlägt sich elementares Jod im Kühler nieder. Die nach Abkühlen abgeschiedenen roten Nadeln des Hydrojodids werden abgesaugt, mit Jodwasserstoffsäure und mit Äther gewaschen. Man erhält 560 mg rotes Hydrojodid von XVIII. Die Hydrolyse zum freien Chinolin XVIII erfolgt durch Digerieren in 10 ccm heißem Wasser. 280 mg gelbe feine Kristalle vom Zers.-P. 295° (82% d. Th.). In Zers.-P., IR- und UV-Spektrum ist die Substanz identisch mit *4.5.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2) (XVIII)*³⁾.

6-Nitro-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XII)

a) *Durch Nitrierung von 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XI)*: Zu einer Lösung von 18 g XI in 180 ccm Eisessig wird bei 15° eine Mischung von 24 ccm Eisessig und 24 ccm 86-proz. *Salpetersäure* unter Rühren eingetropt. Es wird noch eine Stde. bei 15° belassen und die Lösung in 1 l Eiswasser gegossen. Nach Absaugen erhält man 19.1 g (90% d. Th.) XII in gelben Nadeln vom Schmp. 192–193° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{14}N_2O_7$ (322.3) Ber. C 52.18 H 4.38 N 8.69 Gef. C 52.17 H 4.18 N 8.67

b) *Aus 4-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (X)*

1. *2-[4-Nitro-2.5-dimethoxy-phenylimino]-bernsteinsäure-1-äthylester-4-[4-nitro-2.5-dimethoxy-anilid] (XIV)*: 10 g des *Nitranilins X* werden zusammen mit 10.5 g frisch dest. *Oxalessigester* unter einem Stickstoffstrom 2 Stdn. auf 130° erhitzt. Das Kieselgel-Dünnschichtchromatogramm des zähen, gelbbraunen Reaktionsproduktes zeigt nach Entwicklung in Essigester neben einem Reaktionsprodukt mit R_F 0.9 vorwiegend Ausgangsmaterial X mit R_F 0.78. Es wird daher nochmals Oxalessigester (10 g) zugesetzt und weitere 2 Stdn. auf 150–160° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die viskose Masse mit Essigester angerieben und mit Aktivkohle aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 2.8 g (9% d. Th.) XIV in feinen gelben Nadeln vom Zers.-P. 226°.

$C_{22}H_{24}N_4O_{11}$ (520.9) Ber. C 50.77 H 4.67 N 10.77 Gef. C 50.75 H 4.56 N 10.99

2. *Cyclisierung der Schiff'schen Base XIV*: Eine Lösung von 220 mg XIV in 12 ccm heißem Dowtherm¹³⁾ wird langsam unter Rühren in 50 ccm siedendes Dowtherm eingetropt (10 Min.). Man hält 30 Min. bei Siedetemperatur, läßt auf 80° abkühlen und setzt 40 ccm Petroläther (60–80°) zu, worauf sich ein kristalliner Niederschlag bildet. Aus Essigester kristallisieren zuerst 30 mg hellgelbe Nadeln vom Schmp. 190°. Misch-Schmp., IR- und UV-Spektrum zeigen Identität mit dem *Nitrochinolin XII*.

Aus den Mutterlaugen kann nach Zusatz von mehr Petroläther X erhalten werden.

6-Amino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XIII): 8.5 g des *Nitrochinolins XII* werden in Äthanol-Suspension bei Raumtemperatur und Normaldruck mit Raney-Nickel hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge *Wasserstoff* ist die Lösung tiefrot.

¹⁴⁾ Die KMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60 Spektrographen aufgenommen. Die ppm-Werte sind auf das Signal des Tetramethylsilans (= 0 ppm) bezogen und in Richtung niedriger Feldstärken mit positivem Vorzeichen angegeben.

Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand aus 600 ccm Essigester mit Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 4.8 g XIII (63% d. Th.) in gelbroten Nadeln vom Schmp. 171°.

$C_{14}H_{16}N_2O_5$ (292.3) Ber. C 57.53 H 5.52 N 9.59 Gef. C 57.43 H 5.81 N 9.88

Äthylxanthogensäure-[4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-carbäthoxy-chinoly-(6)-ester] (XV) und Thiokohlensäure-O-äthylester-S-[4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-carbäthoxy-chinoly-(6)-ester] (XVI): 63 g des *Aminochinolins XIII* werden in einem Gemisch von 1 l Wasser und 175 ccm konz. Salzsäure gelöst. Das hellrote Hydrochlorid fällt dabei teilweise aus. Die Suspension wird bei –2 bis 0° unter Rühren innerhalb von 40 Min. mit einer wäbr. Lösung von 22 g *Natriumnitrit* diazotiert. Die gelbbraune Diazoniumsalzlösung wird 20 Min. bei 0° gerührt und bei höchstens 0° bis zum Farbumschlag nach Orange mit Natriumcarbonatlösung (ca. 100 g Natriumcarbonat) versetzt (pH 4).

Die mit 1.5 l Toluol überschichtete Lösung von 100 g *Kalium-äthylxanthogenat* in 600 ccm Wasser wird mit ca. 20 ccm Eisessig auf pH 8 abgestumpft. Sodann wird bei 75° innerhalb einer Stde. unter Rühren die eiskalte Diazoniumsalzlösung zugesetzt und anschließend auf 80° erhitzt, bis mit alkalischer β -Naphthollösung keine Reaktion auf Diazoniumsalz mehr erhalten wird. Nach Erkalten des Gemisches trennt man die Toluolschicht ab, extrahiert die wäbr. Phase noch zweimal mit je 1 l Toluol und trocknet über Natriumsulfat. Die Lösung wird i. Vak. auf etwa 100 ccm eingedampft, mit 100 ccm Benzol versetzt und über 1.5 kg Aluminiumoxyd (Woelm, sauer, Akt. IV) chromatographiert. Mit Benzol läßt sich die Hauptmenge des Dixanthogens eluieren. Danach erhält man mit Benzol/Essigester (2:1) ein mit Dixanthogen verunreinigtes Gemisch von XV und XVI (etwa 30 g). Mit Essigester lassen sich noch 4 g *4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XI)* (9% d. Th.) eluieren.

Das Gemisch von XV und XVI wird durch Waschen mit 300 ccm Äther vom größten Teil des noch anhaftenden Dixanthogens befreit und aus 0.7 l Diisopropyläther umkristallisiert. Man erhält 15 g hellgelbes, kristallines Material vom Schmp. 120–127°. Die Aufarbeitung der Mutterlauge liefert über eine nochmalige chromatographische Reinigung und Umkristallisation weitere 5 g. Gesamtausb. 20 g (ca. 25% d. Th.). Nach dem Dünnschichtchromatogramm (s. u.) handelt es sich um ein Gemisch der sich sehr ähnlich verhaltenden Stoffe XV und XVI, das durch Umkristallisieren nicht auftrennbar ist. Es wird chromatographisch getrennt:

370 mg dieses Gemisches werden an 100 g Kieselgel¹⁵⁾ mit Essigester/Benzol (3:1) chromatographiert (Säulendurchmesser 1.5 cm). Zuerst wird eine gelbe, darauf eine zweite, hellere, die erste etwas überlappende Bande eluiert. Man erhält nach Eindampfen der Eluate:

a) 170 mg *Äthylxanthogensäure-[4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-carbäthoxy-chinoly-(6)-ester] (XV)* in hellgelben, feinen Kristallen. Zur Analyse wird aus 12 ccm Tetrachlorkohlenstoff/Cyclohexan (1:5) umkristallisiert. Schmp. 132–133.5°.

$C_{17}H_{19}NO_6S_2$ (397.5) Ber. C 51.38 H 4.82 N 3.52 S 16.13

Gef. C 51.50 H 4.88 N 3.59 S 15.63

Mol.-Gew. 399 (osmometrisch in Chlf.)

UV-Spektrum λ_{max} (ϵ) in Äthanol: 239 (36 600); 275 (16 100); 328 (10 900); 360 m μ (8000). In $n/10$ NaOH¹⁶⁾: 284 (32 000); 327 m μ (13 600). Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel¹⁷⁾: R_F (Essigester) 0.86.

¹⁵⁾ Merck: „Kieselgel unter 0.08 mm zur Chromatographie“, deaktiviert durch 13% Wasserzusatz.

¹⁶⁾ Nach 30 Min. bei ca. 50°.

¹⁷⁾ Merck: Kieselgel G für Dünnschichtchromatographie nach STAHL.

b) 100 mg Gemisch der Substanzen XV und XVI.

c) 50 mg *Thiokohlensäure-O-äthylester-S-[4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-carbäthoxy-chinolyl-(6)-ester]* (XVI). Umkristallisation aus 14 ccm Tetrachlorkohlenstoff/Cyclohexan (1 : 3) liefert gelblichweiße Nadelchen vom Schmp. 169–171°.

$C_{17}H_{19}NO_7S$ (381.4) Ber. C 53.53 H 5.02 N 3.67 S 8.41
Gef. C 53.42 H 5.04 N 3.99 S 8.93
Mol.-Gew. 380 (osmometrisch in Chlf.)

UV-Spektrum $\lambda_{\max}(\epsilon)$ in Äthanol: 239 (33 700); 327 (9350); 255 $m\mu$ (7650). In $n/10$ NaOH¹⁶⁾: 284 (31 000); 327 $m\mu$ (13 300). Dünnschichtchromatographie¹⁷⁾: R_F (Essigester) 0.77.

Alkalische Spaltung von XV: Eine Lösung von 200 mg des *Xanthogenats XV* und 600 mg *Kaliumhydroxyd* in 20 ccm Methanol und 20 ccm Wasser wird unter Stickstoff $1/2$ Stde. rückfließend erhitzt. Nach Erkalten werden 4 ccm *Dimethylsulfat* zugegeben, wobei die Farbe der Lösung von Gelb nach Orange umschlägt. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und in 15 ccm mit Chlorwasserstoff gesättigtem Äthanol aufgenommen. Am anderen Morgen wird die Lösung 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. eingedampft. Aus Essigester kristallisieren 50 mg (31% d. Th.) gelbe Kristalle, nach IR- und UV-Spektrum, Schmp. und Misch-Schmp. (148°) identisch mit *4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-6-methylmercapto-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester* (IX).

Spaltung mit Bromwasserstoffsäure: 1.2 g des *Gemisches von XV und XVI* werden unter Wasserstoff in 90 ccm frisch dest. 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten trennt man von 80 mg *elementarem Schwefel* ab. Die Lösung wird i. Vak. eingeeengt, wobei unter Kühlen ein orangegelbes Hydrobromid auskristallisiert. Nach Hydrolyse erhält man 300 mg (46% d. Th.) *4.5.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)* (XVIII) vom Schmp. 295° (Zers.).

Modellversuch zur Spaltung mit Aluminiumbromid

1. *Äthylxanthogensäure-[2.5-dimethoxy-phenylester]* (XIX): Eine Lösung von 15.3 g *2.5-Dimethoxy-anilin* (0.10 Mol) in 150 ccm $4n$ HCl wird bei 0–2° mit 7 g (ca. 0.1 Mol) *Natriumnitrit* diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wird bei 0° mit etwa 40 g *Natriumcarbonat* auf pH 5 gebracht. Unter Rühren läßt man die eiskalte Lösung des Diazoniumsalzes in eine auf 70–80° gehaltene, mit 200 ccm Toluol überschichtete wäbr. Lösung von 20 g *Kalium-äthylxanthogenat* einfließen. Die Toluolschicht wird noch warm abgetrennt und nach Trocknen über *Natriumsulfat* i. Vak. eingedampft. Das Dünnschichtchromatogramm¹⁷⁾ des Rückstandes in Benzol/Cyclohexan (1 : 1) zeigt im UV-Licht drei Hauptprodukte:

a) R_F 0.9: Dixanthogen; b) R_F 0.5: XIX; c) R_F 0.1: XX.

Die drei Produkte werden an 0.5 kg saurem Aluminiumoxyd (Akt. V, Woelm) chromatographisch getrennt. Mit Benzol/Cyclohexan (5 : 2) eluiert man zunächst ein Gemisch von Dixanthogen mit XIX, danach reines XX. Nach Eindampfen der letzten Fraktion und Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan und Äthanol erhält man 3 g *Dithiokohlensäure-S.S'-bis-[2.5-dimethoxy-phenylester]* (XX) in farblosen Nadeln vom Schmp. 116–117°.

$C_{17}H_{18}O_5S_2$ (366.5) Ber. C 55.72 H 4.95 S 17.49 Gef. C 55.72 H 4.97 S 16.92
Mol.-Gew. 358 (RAST)

Das Gemisch von Dixanthogen und XIX kann durch Chromatographie an Kieselgel (Light u. Co.: 100–200 mesh) zerlegt werden: Zunächst eluiert man mit Benzol etwa 750 mg Dixanthogen, danach 4.5 g eines hellgelben Öls, nach dem KMR-Spektrum *Äthylxanthogensäure-[2.5-dimethoxy-phenylester]* (XIX). Kernresonanzspektrum¹⁴⁾ in CCl_4 : 6.8–7.0 ppm (3 Protonen): kernständige Protonen; 3.70 und 3.72 ppm (6 Protonen): Singulets der Methyläthergruppen; 1.30 ppm (3 Protonen): Triplett ($J = 7$ Hz) der Äthylestergruppe; 4.52 ppm (2 Protonen): Quadruplett der Estergruppe.

2. *2.5-Dihydroxy-phenylmercaptan (IV)*: Eine Lösung von 1 g (3.8 mMol) XIX in 25 ccm absol. thiophenfreiem Benzol wird zusammen mit 16.6 ccm einer benzolischen Aluminiumbromidlösung (250 mg $AlBr_3$ /ccm) (15.5 mMol) 3 Stdn. unter trockenem Stickstoff rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man 50 ccm Wasser zu, trennt die benzolische Schicht ab und extrahiert die wäbr. Phase mit 100 ccm Äther. Nach Trocknen und Eindampfen der Extrakte erhält man 420 mg größtenteils kristallines Produkt. Nach Waschen mit Chloroform verbleiben 300 mg (55% d. Th.) *IV*¹²⁾, durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum identifiziert mit authent. Material.

4.5.8-Trihydroxy-6-mercapto-chinolin-carbonsäure-(2) (II): In einem 100-ccm-Dreihalskölbchen, versehen mit Rückflußkühler, Rührer, Tropftrichter und einschiebbarem Saugstäbchen mit G 3-Fritte, werden 600 mg des *Gemisches aus Xanthogenat XV und Thiocarbonat XVI* unter trockenem Stickstoff in 20 ccm absol., thiophenfreiem Benzol gelöst. Unter Rühren tropft man bei Raumtemperatur 10 ccm 25-proz. benzolische Aluminiumbromidlösung ein. Vom braunen Niederschlag saugt man den Überstand durch die Fritte ab und wäscht zweimal mit je 20 ccm absol. Benzol. Anschließend kocht man in weiteren 20 ccm absol. Benzol $3\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rühren am Rückflußkühler. Nach Erkalten wird abgesaugt und mit 20 ccm absol. Benzol nachgewaschen. Der Komplex wird mit 50 ccm $n/10$ HCl zersetzt. Der orangefarbene, feinkristalline Niederschlag wird abzentrifugiert, mit $0.5n$ HCl gewaschen und über KOH getrocknet. Man erhält 370 mg II (90% d. Th.) als feinkristalline, orangefarbene Substanz vom Zers.-P. 278–285°. Zur Reinigung wird in 40 ccm heißem Äthanol gelöst und 15 ccm heißes dest. Wasser zugesetzt. In der Kälte kristallisieren 160 mg II als rotorangefarbene, feine Nadelchen, die sich ab 290° unter Dunkelfärbung zersetzen, aber bis 360° nicht schmelzen. Zur Analyse wird nochmals auf dieselbe Art umkristallisiert.

$C_{10}H_7NO_5S \cdot H_2O$ (271.3) Ber. C 44.28 H 3.34 N 5.16 S 11.82
Gef. C 44.60 H 3.39 N 4.63 S 11.64

Jodazidprobe: stark positiv auf SH. Papierchromatographie¹⁸⁾: R_F 0.36 (Butanol/Eisessig/Wasser = 4 : 1 : 1.5).

Entschwefelungen

1. *Mit Raney-Nickel*: Eine Lösung von 5 mg II in 20 ccm Äthanol wird mit Raney-Nickel 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man erhält etwa 2 mg (48% d. Th.) gelbe Substanz, nach UV-Spektrum und Papierchromatogramm *4.5.8-Trihydroxy-chinolin-carbonsäure-(2)* (XVIII).

2. *Mit Bromwasserstoffsäure*: Eine Lösung von 8 mg II in 10 ccm frisch dest. 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* wird unter CO_2 45 Min. zum Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung i. Vak. wird der Rückstand mit wenig Wasser gewaschen und über *Kaliumhydroxyd* i. Vak. getrocknet. Man erhält 4 mg XVIII.

Methylierung von II: 95 mg II werden, in 5 ccm Methanol suspendiert, mit überschüss. ätherischer *Diazomethanlösung* einen Tag bei 0° und zwei Tage bei Raumtemperatur gehalten. I. Vak. dampft man das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in 20 ccm Essigester/Chloroform (3 : 1) auf und filtriert vom Ungelösten ab (6 mg). Das Dünnschichtchromatogramm¹⁷⁾ der Lösung zeigt 2 Hauptprodukte: XXII (R_F 0.8) und XXI (R_F 0.32 (Essigester)).

Die Trennung und Reinigung der Substanzen erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel¹⁵⁾. Mit Essigester eluiert man zuerst 40 mg *5-Hydroxy-8-methoxy-6-methylmercapto-1-methyl-chinolon-(4)-carbonsäure-(2)-methylester* (XXII) (22% d. Th.) vom Schmp. 162 bis 163° (aus Methanol).

$C_{14}H_{15}NO_5S$ (309.3) Ber. C 54.36 H 4.89 S 10.36 Gef. C 54.15 H 4.92 S 10.60

¹⁸⁾ Schleicher & Schüll-Papierbogen 2043 b.