

Über die Michael-Reaktion mit Chinolacetaten

II. Mitteilung

Von

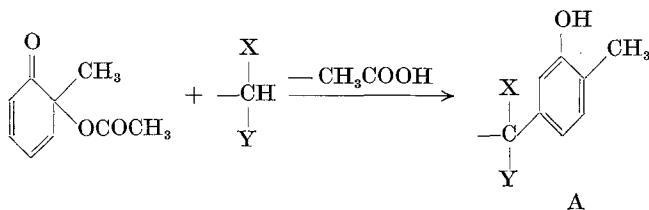
F. Langer, F. Wessely*, W. Specht und P. Klezl

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 15. Januar 1958)

Es wird über die Michael-Reaktion mit den Chinolacetaten I, IV, VIII, IX und X berichtet. Bei IV, VIII und X tritt die schon früher¹ beobachtete 1,4-Addition des Addenden und Essigsäureabspaltung unter Bildung von m-substituierten Phenolen (A) ein. I reagiert in den meisten Fällen ebenso; mit Cyanessigsäureäthylester bildet sich aber neben dem m-substituierten auch ein o-substituiertes Phenol IIa als Produkt einer formalen 1,3-Addition. Mit IX und Malonester gewannen wir IXc als Produkt einer 1,6-Addition.

In der ersten Arbeit dieser Reihe¹ wurde die Michael-Reaktion des 2-Methyl-o-chinolacetates mit verschiedenen Reaktionspartnern beschrieben. Sie wurden in 1,4-Stellung an das $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ -System addiert, und unter Essigsäureabspaltung trat Aromatisierung, d. h. Bildung eines entsprechend m-substituierten Phenoles A in z. T. guten Ausbeuten ein:

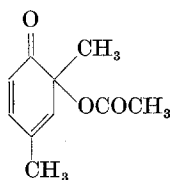


* Herrn Prof. Dr. L. Schmid zum 60. Geburtstag!

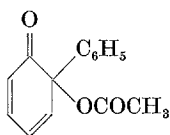
¹ F. Langer und F. Wessely, Mh. Chem. 88, 298 (1957).

Wie aus den in letzter Zeit veröffentlichten Versuchen von *R. Adams* und Mitarb.² hervorgeht, zeigen auch die o-Chinol-benzolsulfonimidacetate das gleiche Verhalten.

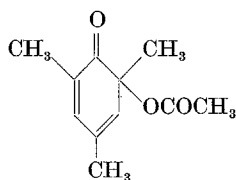
Einige der früher¹ angegebenen Reaktionen haben wir nun auf das 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat (I), das 2-Phenyl-o-chinolacetat (IV), das 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat (VIII), das 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat (IX) und das 2,3-o-Dimethyl-o-chinolacetat (X) übertragen.



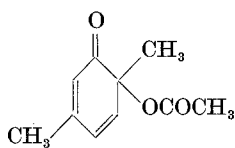
I



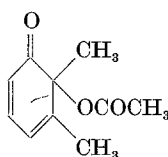
IV



VIII



IX



X

Bei I, IV, VIII und X erwarteten wir im Prinzip ein ganz analoges Verhalten, wie es das 2-Methyl-o-chinolacetat zeigte. Bei IX war wegen der Blockierung der sonst addierenden Stelle der Ausgang der Versuche nicht vorherzusagen.

An den Chinolacetaten IV, VIII und X haben wir auch keine neuartigen Befunde erhoben, d. h. wir haben keine Reaktionsprodukte gefunden, die nicht durch eine 1,4-Addition zu erklären gewesen wären. Aber schon bei I beobachteten wir eine Anomalie.

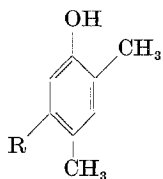
a) 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat (I)

Man gelangt bei der Reaktion mit Malonsäurediäthylester, Acetessigsäureäthylester und Acetylaceton zu den Verbindungen Ia-Ic bzw. nach einfachen Umwandlungen zu Ie und If. Alle diese aus dem o-Chinolacetat I durch 1,4-Addition entstandenen Produkte ließen sich leicht miteinander in Beziehung bringen. Bei der Ketonspaltung des substituierten Acetessigesters Ib fiel das Keton If an, das auch bei der Alkalibehand-

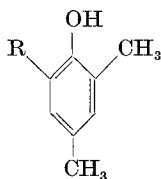
² *R. Adams* und *K. R. Brower*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4770, 4774 (1956).

lung des Adduktes Ic entstand, während die Säurespaltung von Ib zu der auch aus Ia und Id zugänglichen Verbindung Ie führte.

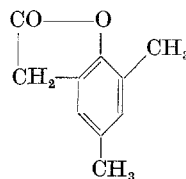
Nach der Reaktion mit Cyanessigsäureäthylester konnten wir aber ein Gemisch von IIa und Id isolieren, in dem die letztgenannte Verbindung eindeutig überwiegt.



I a—I g



II a—II d



III

I a: R = $-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$

II a: R = $-\text{CH}(\text{CN})\text{COOC}_2\text{H}_5$

b: R = $-\text{CH}(\text{COCH}_3)\text{COOC}_2\text{H}_5$

b: R = $-\text{CH}(\text{COOH})_2$

c: R = $-\text{CH}(\text{COCH}_3)_2$

c: R = $-\text{CH}(\text{CN})\text{COOH}$

d: R = $-\text{CH}(\text{CN})\text{COOC}_2\text{H}_5$

d: R = $-\text{CH}_2\text{CN}$

e: R = $-\text{CH}_2\text{COOH}$

f: R = $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$

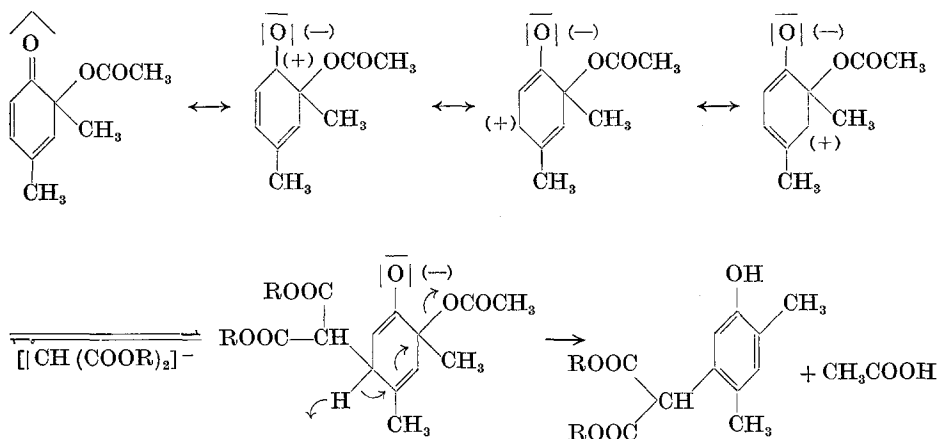
g: R = $-\text{CH}_2\text{CN}$

Wir haben den substituierten Cyanessigester Id zwar nicht rein isoliert, wohl aber das aus ihm bei der Aufarbeitung leicht entstehende Folgeprodukt Ig, so daß das Vorliegen von Id gesichert ist.

Die Isolierung von IIa ist durch seine Unlöslichkeit in verdünntem Alkalihydroxyd leicht zu erreichen. Die angegebene Konstitution wird durch einige Reaktionen bewiesen. So ließen sich nach der energischen Verseifung von IIa die Dicarbonsäure IIb bzw. das Lacton III, nach Behandlung von IIa mit verdünnter alkoholischer Lauge die substituierte Cyanessigsäure IIc und das Nitril IId isolieren. Das Vorliegen von III ist durch Mischschmelzpunktsprobe und Vergleich des IR-Absorptionsspektrums mit denen authentischer Präparate^{3,4} gesichert. Schließlich gelang auch die rückläufige Umwandlung der schwer zugänglichen Säure IIc in das Addukt IIa. IIa ist also als Produkt einer formalen 1,3-Addition aufzufassen. Deren mögliche mechanistische Formulierung würde weiteres Versuchsmaterial erfordern. Sicherlich ist sie nicht durch einen Mechanismus, den man für die Michael-Addition annimmt, zu erklären:

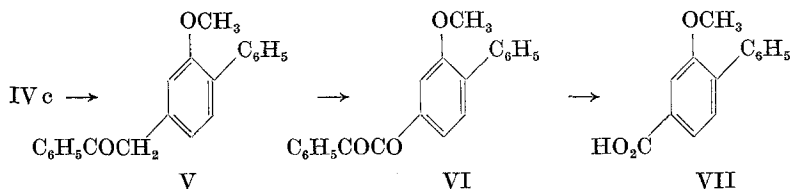
³ O. Aubert, E. Augdahl und E. Berner, Acta Chem. Scand. **6**, 433 (1952).

⁴ F. Wessely und E. Schinzel, Mh. Chem. **84**, 969 (1953).



b) 2-Phenyl-o-chinolacetat (IV)

Bei der Einwirkung von verdünntem Alkali auf das 2-Phenyl-o-chinolacetat (IV) isolierten *F. Wessely* und Mitarb.⁵ u. a. ein Ketophenol der Bruttoformel $C_{20}H_{16}O_2$, für das die Struktur IV c wahrscheinlich gemacht werden konnte. Zur weiteren Stützung dieser Annahme wurde nun IV mit Benzoylessigester zum Addukt IV a umgesetzt, das nicht in kristallisierter Form darstellbar war. Es liefert bei der Säurespaltung die schon von *A. Siegel* und *H. Keckeis*⁶ beschriebene Säure IV b, nach der von *W. M. Dehn* und *K. E. Jackson*⁷ empfohlenen Ketonspaltung mit sirupöser Phosphorsäure die Verbindung IV c, die sich in allen Eigenschaften mit dem oben erwähnten Ketophenol als identisch erwies. Schließlich bauten wir IV c noch auf folgendem Wege⁸ zur Säure VII ab:



Diese war mit dem Methyläther der 3-Hydroxy-4-phenyl-benzoesäure⁹ identisch.

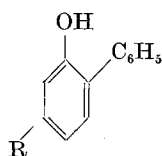
⁵ *A. Siegel, F. Wessely, P. Stockhammer, S. Antony und P. Klezl*, Tetrahedron, im Druck. Dissertation *P. Stockhammer*, Universität Wien, 1957.

⁶ *A. Siegel und H. Keckeis*, Mh. Chem. **84**, 910 (1953).

⁷ *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 4284 (1933).

⁸ *H. H. Hatt, A. Pilgrim und W. J. Hurran*, J. Chem. Soc. [London] **1936**, 93.

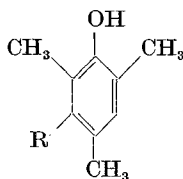
⁹ *A. Siegel, P. Stockhammer und F. Wessely*, Mh. Chem. **88**, 228 (1957).

IV a: $R = -CH(COC_6H_5)COOC_2H_5$ b: $R = -CH_2COOH$ c: $R = -CH_2COC_6H_5$ d: $R = -CH(COCH_3)COOC_2H_5$ e: $R = -CH_2COCH_3$ f: $R = -CH(COCH_3)_2$

Da nunmehr die Konstitution der Säure IV b feststand, konnte auch die aller anderen Additionsprodukte auf die gleiche Art, wie dies beim 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat geschah, sichergestellt werden.

c) 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat (VIII)

Dem Additionsprodukt von Malonester an VIII kommt die Konstitution VIII a zu, weil die durch Verseifen und Decarboxylieren davon abgeleitete Monocarbonsäure VIII b mit einem synthetischen Produkt, das nach der Reaktionsfolge VIII c $\rightarrow$ VIII d $\rightarrow$ VIII b gewonnen wurde, identisch war.

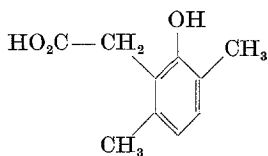
VIII a: $R = -CH(COOC_2H_5)_2$ b: $R = -CH_2COOH$ c: $R = -CH_2Cl$ d: $R = -CH_2CN$

d) 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat (IX)

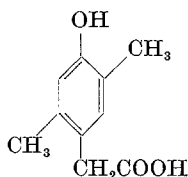
Bei diesem Chinolacetat ist von vornherein eine 1,4-Addition unter nachfolgender Aromatisierung unmöglich. Außer man macht die Annahme, daß die 1,4-Addition eine Wanderung der Methylgruppe erzwingt.

Wir haben bei der Anlagerung von Malonester, Verseifung und Decarboxylierung des rohen Additionsproduktes eine Carbonsäure vom Schmp. 153—155° erhalten, deren Analysenwerte denen einer erwarteten Hydroxy-dimethyl-phenyllessigsäure $C_{10}H_{12}O_3$ entsprechen. Es ergeben sich für diese Verbindung folgende mögliche Konstitutionsformeln:

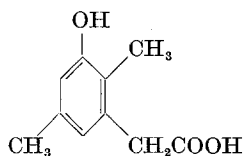
Annahme 1: Keine 1,4-Addition; nach 1,3-Addition entsteht letztlich IX a, nach 1,5-Addition IX b und nach 1,6-Addition IX c.



IX a

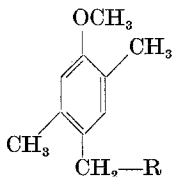
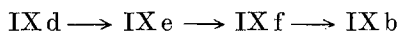


IX b



IX c

Von diesen möglichen Formeln scheidet IX a aus, da diese Verbindung bei der Sublimation unter Wasserabspaltung lactonisieren sollte. Dies konnte bei unserer Säure aber nicht beobachtet werden. Die 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-phenylessigsäure IX b stellten wir auf dem Wege



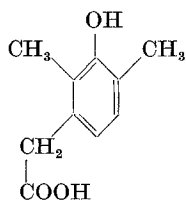
IX d: R = Cl

IX e: R = CN

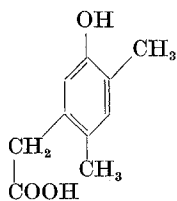
IX f: R = COOH

dar; sie erwies sich mit der erwähnten Säure als nicht identisch. Deswegen bleibt also für unsere Verbindung bei der Annahme 1 nur die Konstitution IX c übrig. Diese Formel wird durch das Ergebnis der Bestimmung der freien o- oder p-Stellen in Phenolen nach *B. Smith*¹⁰ gestützt. Die Titration mit 0,1 n-KBrO₃-KBr ergab nämlich in der Säure 2,16 freie o- oder p-Stellen (theoret. 2), was mit der Konstitution IX a oder IX b — letztere konnte ja noch zusätzlich durch die erwähnte Synthese ausgeschlossen werden — unvereinbar ist. Daß die Methode auch bei den von uns dargestellten Hydroxy-aryl-essigsäuren angewendet werden kann, beweisen Werte, die wir bei Überprüfung der Verbindungen I e, IV b und IX b erhielten. Sie betrugen in der angeführten Reihenfolge 0,86 (theoret. 1), 1,91 (theoret. 2) und 1,11 (theoret. 1) freie o- oder p-Stellen. Die für die Bestimmung verwendeten Substanzmengen lagen zwischen 17,5 und 31,5 mg.

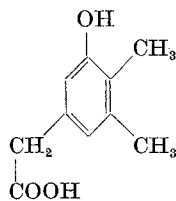
Annahme 2: 1,4-Addition unter Wanderung der Methylgruppe.



IX g



IX h = I e

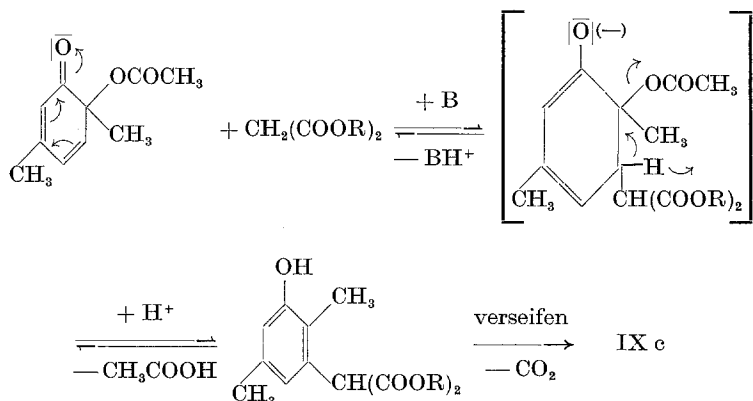


X b

Die vorher erwähnten Ergebnisse der Bromattitration sind mit den Formeln IX g und IX h nicht im Einklang. Es bleibt nur X b übrig. Eine Säure dieser Konstitution haben wir durch Einwirkung von Malonsäurediäthylester auf das 2,3-Dimethyl-o-chinolacetat in der hier und früher¹ beschriebenen Art dargestellt. Sie lieferte bei der Bromattitration die er-

¹⁰ Acta Chem. Scand. **11**, 839 (1957).

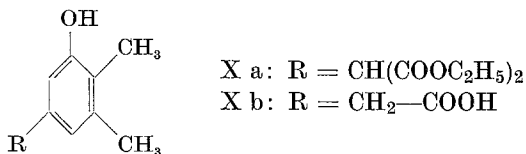
warteten Werte (2,12 freie o- oder p-Stellungen) und war mit der fraglichen Säure $C_{10}H_{12}O_3$ vom Schmp. $153-155^\circ$ nicht identisch. Für diese bleibt somit einzig die Konstitution IX c übrig. Die Bildung der Verbindung IX c ist also durch eine 1,6-Addition des Malonsäurediäthylesters etwa nach folgendem, sehr vereinfachtem Reaktionsschema zu verstehen:



Es ist die erste an einem Chinolacetat beobachtete Additionsreaktion, die nach dem Schema einer 1,6-Addition abläuft. Dies ist aber nicht die einzige Additionsrichtung des 2,5-Dimethyl-o-chinolacetates, da dieses mit C_6H_5SH und Benzolsulfinsäure unter 1,5-Addition reagiert¹¹.

e) 2,3-Dimethyl-o-chinolacetat (X)

Mit diesem Chinolacetat haben wir nur die Reaktion mit Malonsäurediäthylester durchgeführt. Auf Grund des Ergebnisses der Bromattitration der aus dem Addukt erhältlichen Säure geben wir diesem ohne weiteren Konstitutionsbeweis die Konstitution X a und der Säure selbst die Konstitution einer (3-Hydroxy-4,5-dimethyl-phenyl)-essigsäure X b.



Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium (Pd. Dr. G. Kainz) des II. Chemischen Institutes ausgeführt. Für die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren danken wir Herrn Dr. J. Derkosch.

¹¹ J. Kotlan und F. Wessely, Mh. Chem. 88, 118 (1957).

Experimenteller Teil

a) Umsetzungen mit 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat (I)

(5-Hydroxy-2,4-dimethyl-phenyl)-malonsäurediäthylester (Ia): 0,7 g Natrium (ca. 0,03 g-Atome) wurden in 6,4 g Malonsäurediäthylester (0,04 Mole) eingetragen, die Reaktion durch gelindes Erwärmen zu Ende gebracht, 100 ml absol. Toluol zugegeben und so lange unter Rückfluß und Rühren gekocht, bis der Na-Malonester gelöst war. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemp. ließ man zur erhaltenen Suspension die Lösung von 1,8 g I (0,01 Mol) in 25 ml absol. Toluol langsam zutropfen. Nach 4stdig. Rühren wurde noch eine weitere Stunde auf dem Wasserbade erhitzt und anschließend über Nacht bei Zimmertemp. belassen, 0,03 Mole Eisessig in wenig Toluol zugesetzt und mit Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und nochmals Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel bzw. überschüssigen Malonester bei 12 Torr befreit. Der verbliebene Rückstand ergab bei der Destillation (0,08 Torr, 125—150° Badtemp.) ein gelbes, teilweise kristallisierendes Öl (1,145 g), aus dem durch Umlösen (Benzol-Petroläther) Ia in 31%iger Ausbeute anfiel. Schmp. 79—80°. Nicht destillierbarer Rückstand: 1,37 g. Durch Ätherextraktion der angesäuerten, vereinigten Waschlaugen konnten noch 7% d. Th. der Verbindung Ia isoliert werden.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$. Ber. C 64,27, H 7,19. Gef. C 64,04, H 7,00.

(5-Hydroxy-2,4-dimethyl-phenyl)-essigsäure (Ie): 0,2 g des Esters Ia kochten wir mit 10 ml n-NaOH 2 Stdn. unter Rückfluß und extrahierten die mit verd. H_2SO_4 angesäuerte Lösung über Nacht mit Äther. Der nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand schmolz bei 155—157° (Zers.): (5-Hydroxy-2,4-dimethyl-phenyl)-malonsäure. Sublimation dieses Produktes (0,05 Torr, 160—180° Badtemp.) lieferte die Säure Ie in Form weißer Nadeln. Schmp. 144=145° (Benzol).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Ber. C 66,65, H 6,71. Gef. C 66,61, H 6,72.

1-(5-Hydroxy-2,4-dimethyl-phenyl)-2-keto-propioncarbonsäure-äthylester (Ib). Zu 3,6 g I (0,02 Mole), gelöst in 2,6 g Acetessigsäureäthylester (0,02 Mole), wurden 1,7 g Piperidin (0,02 Mole) langsam zugetropft, wobei Erwärmung festzustellen war. Nach 24stündig. Stehen bei Zimmertemp. wurde die zähflüssige Mischung in Äther aufgenommen, mit verd. HCl, Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und nochmals Wasser gewaschen und getrocknet. Der Lösungsmittelrückstand ergab bei der Destillation (0,2 Torr, 160—180° Badtemp.) Verbindung Ib in Form eines fast farblosen Öles. Ausbeute: 67,7% d. Th. Reaktion mit FeCl_3 : rotviolett.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Ber. C 67,18, H 7,25. Gef. C 67,44, H 7,49.

Einwirkung von wäßrigem Alkali auf Verbindung Ib: 0,5 g des Adduktes Ib lösten wir in 7,5 ml n-NaOH und erwärmten 2 Stdn. auf dem kochenden Wasserbade. Nach Filtration wurde die gelbrot gefärbte Lösung mit CO_2 gesättigt und ausgeäthert. Wir erhielten so eine wäßrige Phase A und eine ätherische B.

Phase A: Nach dem Ansäuern und der weiteren unter Ie beschriebenen Aufarbeitung erhielten wir diese Säure mit 30%iger Ausbeute.

Phase B: ergab nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels ein gelbes Öl, das bei 0,2 Torr und 140—150° Bad-

temp. destillierte: 1-(5-Hydroxy-2,4-dimethylphenyl)-propanon-(2) (I f). Ausbeute: 37,6% d. Th.

Semicarbazon: Schmp. 192—193° (Äthanol-Wasser)

$C_{12}H_{17}N_3O_2$. Ber. C 61,25, H 7,28, N 17,86.
Gef. C 61,36, H 7,35, N 17,96.

3-(5-Hydroxy-2,4-dimethyl-phenyl)-pentandion-(2,4) (Ic): 3,6 g I (0,02 Mole) wurden in 2 g Acetylaceton (0,02 Mole) gelöst und unter Wasserkühlung 1,7 g Piperidin (0,02 Mole) zutropft. Die Aufarbeitung der zähflüssigen Mischung erfolgte wie oben unter Verbindung I b beschrieben. Nach der Destillation (0,2 Torr, 135—165° Badtemp.) konnten wir das angefallene schwach gelbliche Öl aus Äther-Petroläther in Form farbloser Kristalle I c vom Schmp. 68—70° erhalten (Ausb. 66% d. Th.). Reaktion mit $FeCl_3$: rotviolett.

$C_{13}H_{16}O_3$. Ber. C 70,89, H 7,32. Gef. C 71,03, H 7,81.

Einwirkung von verd. Alkali auf Verbindung I c: 0,5 g des Diketons I c wurden mit 5 ml 10%iger NaOH 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt, die abgekühlte Lösung mit CO_2 gesättigt und ausgeäthert. Aus der ätherischen Phase konnten wir das Keton I f in 93,5%iger Ausb. isolieren. Die Semicarbazone der beiden Oxoverbindungen, die einerseits aus dem Ester I b, andererseits aus dem Diketon I c durch Alkalieinwirkung entstanden, gaben im Gemisch keine Depression des Schmp.

(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-cyanessigsäureäthylester (II a): 5,4 g I (0,03 Mole) wurden in 3,39 g Cyanessigsäureäthylester warm gelöst, gekühlt und 3,03 g Triäthylamin (0,03 Mole) zugegeben. Dabei war unter Erwärmung ein Farbumschlag über Grüngelb und Rot nach Rotbraun zu beobachten. Durch 2½ stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade wurde die Reaktion zu Ende geführt. Die Mischung war zähflüssig und braungrün; sie wurde in Äther aufgenommen, mit verd. HCl, Wasser, ges. $NaHCO_3$ -Lösung und nochmals Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein öliges Rückstand, der im Vak. (0,04 Torr) destilliert wurde. Zwischen 95 und 130° Badtemp. erhielten wir in der Hauptsache unumgesetztes Chinolacetat, zwischen 130 und 160° 4,52 g eines hellgelben Öles, das z. T. kristallisierte (II a + I d). Dieses Gemisch nahmen wir in Äther auf und entzogen ihm durch Ausschütteln mit insgesamt 90 ml n-NaOH die Verbindung I d (über die Aufarbeitung der so gewonnenen wäßrigen Phase siehe weiter unten). Die ätherische Lösung wurde gewaschen (Wasser, verd. HCl, ges. $NaHCO_3$ -Lösung, Wasser), getrocknet und der Äther abgedampft, der Rückstand aus CCl_4 -Petroläther zweimal umgelöst und zur Analyse im Vak. sublimiert. Schmp. 114° bzw. 121° (Dimorphie), Ausbeute an Verbindung II a: 26,5% d. Th.

$C_{13}H_{15}NO_3$. Ber. C 66,93, H 6,48, N 6,01, OC_2H_5 19,31.
Gef. C 66,82, H 6,57, N 6,11, OC_2H_5 19,35.

(5-Hydroxy-2,4-dimethyl)-benzylcyanid (I g): Die oben (unter Verbindung II a) beschriebene alkalische Lösung säuerten wir mit eiskalter verd. H_2SO_4 an, schüttelten mehrmals mit Äther aus und dampften die so gewonnene ätherische Lösung nach dem Trocknen ein. Der Rückstand wurde der Destillation (0,05 Torr) unterworfen. Nach einer bei 90° einsetzenden Gasentwick-

lung sublimierten zwischen 120 und 140° Badtemp. farblose Kristalle, die nach dem Umlösen (Benzol-Petroläther) einen Schmp. von 142° zeigten. Ausb. 20% (bezogen auf umgesetzte Verbindung I).

$C_{10}H_{11}NO$. Ber. C 74,51, H 6,88, N 8,69. Gef. C 73,80, H 6,91, N 8,85.

Wird aber die nach Abtrennung von II a verbliebene alkalische Lösung noch mit 30 ml 25%iger NaOH versetzt und 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, so läßt sich nach der oben beschriebenen Aufarbeitung wieder die Säure I e isolieren, u. zw. in einer Ausb. von 40,5%, bezogen auf umgesetztes Chinolacetat I.

(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-malonsäure (II b): 0,3 g II a lösten wir in 30 ml 25%iger NaOH und 5 ml Äthanol, kochten 3 Stdn. unter Rückfluß, entfernten den Alkohol im Vak. und säuerten die klare, gelbe Lösung mit verd. H_2SO_4 an. Nach dem Ausäthern, Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein beim Anreiben mit Petroläther rasch kristallisierender Rückstand, der aus Benzol-Alkohol umgelöst die Dicarbonsäure II b vom Schmp. 136—141° (Zers.) ergab (Ausb. 83% d. Th.).

$C_{11}H_{12}O_5$. Ber. C 58,92, H 5,40, Äquiv.-Gew. 112.

Gef. C 59,36, H 5,49, Äquiv.-Gew. 115.

(2-Hydroxy-3,5-dimethyl)-benzylcyanid (II d): 0,87 g des alkaliumlöslichen Adduktes II a wurden in 120 ml Äthanol gelöst und mit 60 ml 15%iger NaOH sowie 40 ml Wasser versetzt, 5½ Stdn. bei Zimmertemp. belassen und der Alkohol schließlich unter gelindem Erwärmen im Vak. abdestilliert. Dieser Lösung entzogen wir durch Ausschütteln mit Äther evtl. unangegriffenes II a.

Die wäßrige Phase säuerten wir mit verd. H_2SO_4 an, schüttelten mehrmals mit Äther aus, entfernten nach dem Trocknen das Lösungsmittel fast vollständig und gaben Aceton und endlich Petroläther bis zur beginnenden Trübung zu. Nach mehrstündigem Stehen im Eiskasten schieden sich 0,014 g Kristalle vom Schmp. 119—121° (Zersetzung) ab. Das positive Ergebnis des N-Nachweises sowie ihre Säurenatur legten die Annahme nahe, daß Verbindung II c, also die (2-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-cyanessigsäure vorlag, doch haben wir uns um eine weitere Reinigung und Charakterisierung nicht bemüht.

Nach Entfernung der Kristalle wurde die Mutterlauge von II c eingedampft und der Rückstand bei 0,05 Torr sublimiert. Zwischen 110 und 130° sublimierte das Nitril II d in Form schwach gelblich gefärbter Kristalle (Ausb.: 40% d. Th.). Schmp. 136° (Benzol-Petroläther).

$C_{10}H_{11}NO$. Ber. C 74,51, H 6,88, N 8,69. Gef. C 74,98, H 6,83, N 8,32.

Veresterung der Säure II c: Eine äther. Lösung der Säure, die wie oben (vgl. S. 248) beschrieben hergestellt wurde, schüttelten wir dreimal mit je 2 ml gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung aus und säuerten die wäßrige Phase mit 10%iger H_2SO_4 unter Eiskühlung an. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther wurde getrocknet, mit einer Diazoäthanlösung in Äther in geringem Überschuß versetzt, 10 Min. bei Zimmertemp. belassen und der Lösungsmittelrückstand bei 0,4 Torr destilliert. Zwischen 100 und 120° sublimierte eine geringe Menge von Kristallen, die wir verworfen, zwischen 165 und 170° Badtemp. destillierte ein gelbes zähes Öl, das spontan kristallisierte. Zur weiteren Reinigung lösten wir in Äther, schüttelten zweimal mit je 2 ml n-NaOH, einmal mit verd. H_2SO_4 und

Wasser aus. Aus der äther. Phase ließen sich nach dem Trocknen, Verdampfen des Lösungsmittels und Destillation des Rückstandes (0,2 Torr, 160° Badtemp.) schwach gelb verfärbte Kristalle isolieren. Aus Tetrachlorkohlenstoff-Petroläther umgelöst, zeigten sie im Gemisch mit IIa keine Depression des Schmp.

(2-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-essigsäure-lacton (III): 0,2 g IIa erhitzen wir in einer Mischung von 1,5 ml Äthanol und 15 ml 25%iger NaOH 4 Stdn. auf dem Wasserbade, danach wurde der Alkohol im Vak. entfernt, mit verd. H_2SO_4 angesäuert und 15 Stdn. mit Äther extrahiert. Die getrocknete Lösung hinterließ nach dem Abdampfen des Lösungsmittels einen Rückstand, den wir bei 150° Badtemp. und 12 Torr 10 Min. erhitzen und anschließend der Sublimation (0,09 Torr, 110° Badtemp.) unterwerfen. Verbindung III fiel in 80%iger Ausb. mit einem Schmp. von 122° (Benzol-Petroläther) an. Im Gemisch mit authentischen Präparaten^{3,4} war keine Depression des Schmp. zu beobachten.

$C_{10}H_{10}O_2$. Ber. C 74,05, H 6,22. Gef. C 74,11, H 6,30.

b) Umsetzungen mit 2-Phenyl-o-chinolacetat (IV)

[(3-Hydroxy-4-phenyl)-phenyl]-benzoyl-essigsäureäthylester (IV a): 2,28 g IV (0,01 Mol) und 1,92 g Benzoylessigsäureäthylester (0,01 Mol) wurden mit 0,85 g Piperidin zusammen leicht erwärmt, bis eine heftige Reaktion einsetzte, die wir durch Wasserkühlung mäßigten. Nach 1stdg. Stehen auf dem Wasserbade nahmen wir in Äther auf, schüttelten mit 2 n-HCl und verwarfen den hierbei in geringer Menge auftretenden Niederschlag. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete äther. Lösung ergab als Rückstand 2,6 g rohes IV a, das nicht unzersetzt destillierbar war und auch nicht in kristallisierter Form erhalten werden konnte. Es wurde ohne Reinigung für die nachfolgend beschriebenen Umsetzungen verwendet.

[(3-Hydroxy-4-phenyl)-phenyl]-essigsäure (IV b): 0,252 g rohes IVa erhitzen wir mit 5 ml 10%iger NaOH 3 Stdn. unter Rückfluß, sättigten mit CO_2 , filtrierten, säuerten mit 2 n-HCl an und schüttelten mehrmals mit Äther aus. Der Rückstand des Extraktes wurde bei 0,1 Torr sublimiert bzw. destilliert. Bis 100° konnte Benzoessäure aufgefangen werden, zwischen 180 und 200° Badtemp. ein glasig erstarrendes Öl (0,107 g). Durch Umlösen aus Benzol-Petroläther fiel IV b in reiner Form an. Schmp. 134—135°.

$C_{14}H_{12}O_3$. Ber. C 73,67, H 5,30, Äquiv.-Gew. 228.
Gef. C 73,54, H 5,57, Äquiv.-Gew. 227.

(3-Hydroxy-4-phenyl)-benzyl-phenyl-keton (IV c): 2,35 g IV a wurden mit 10 g 85%iger H_3PO_4 in einem Metallbad 3 Stdn. bei 185° gehalten, wobei eine kräftige CO_2 -Entwicklung zu beobachten war. Nachher rührten wir in Wasser ein, extrahierten mit Chloroform und schüttelten die organische Phase mehrmals mit gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser. Den kristallisierten Lösungsrückstand sublimierten wir bei 0,01 Torr, 150° Badtemp. und lösten noch aus Benzol-Petroläther um. Schmp. 151—153°, Ausbeute: 1,6 g.

$C_{20}H_{16}O_2$. Ber. C 83,31, H 5,59. Gef. C 83,26, H 5,66.

(3-Methoxy-4-phenyl)-benzyl-phenyl-keton (V):* Die Methylierung des Ketophenols IV c erfolgte in der üblichen Art in wäßerigem Alkali mit Dimethylsulfat. Schmp. 104—105° (Aceton-Petroläther).

$C_{21}H_{18}O_2$. Ber. OCH_3 10,26. Gef. OCH_3 10,27.

* Für die Durchführung der Versuche danken wir Herrn Ing. W. Silhan.

(3-Methoxy-4-phenyl)-benzil (VI)*: 0,242 g V erhitzten wir mit 0,133 g Seldioxyd 3 Stdn. in 2 ml Acetanhydrid (Badtemp. 150°), filtrierten und wuschen mit wenig Acetanhydrid nach. Das Filtrat versetzten wir mit Wasser, filtrierten das Diketon ab und lösten aus Alkohol unter Zusatz von wenig Tierkohle um. Schwach gelbe Kristalle. Schmp. 133—134°. Ausbeute: 44% d. Th.

$C_{21}H_{18}O_3$. Ber. OCH_3 9,81. Gef. OCH_3 9,36.

(3-Methoxy-4-phenyl)-benzoesäure (VII)*: 0,037 g Diketon VI lösten wir in 1 ml Pyridin und erhitzten nach Zugabe von 4 ml 35%igem H_2O_2 und 2,5 ml n-NaOH auf dem Wasserbad bis zum Ende der Gasentwicklung. Geringe Mengen von ungelöstem Material entfernten wir durch Filtration, säuerten gegen Kongorot an und entzogen die sauren Anteile mit Äther. Der Extrakt-rückstand lieferte bei der Sublimation (0,05 Torr) bis 100° Benzoesäure und von 160—180° (Badtemp.) die Säure VII. Schmp. 183—184° (Benzol).

$C_{14}H_{12}O_3$. Ber. OCH_3 13,60. Gef. OCH_3 13,13.

Im Gemisch mit dem Methyläther der (3-Hydroxy-4-phenyl)-benzoesäure, den wir durch Methylierung eines authentischen Präparates⁹ mit NaOH-Dimethylsulfat darstellten, zeigte das Abbauprodukt VII keine Depression des Schmp.

1 - [(3-Hydroxy-4-phenyl)-phenyl] - 2 - keto-propancarbonsäureäthylester (IV d): 1,14 g IV (0,005 Mole) und 0,65 g Acetessigsäureäthylester (0,005 Mole) wurden mit 0,42 g Piperidin (0,005 Mole) versetzt, bis zum Eintreten der Reaktion auf dem Wasserbad erhitzt und danach 4 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Anschließend wurde das honigfarbene Gemisch noch 1 Std. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt, in Äther aufgenommen und mit verd. HCl und Wasser gewaschen. Den roten öligen Rückstand der getrockneten äther. Lösung nahmen wir in wenig heißem Benzol auf und versetzten bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther. Schmp. 88—90°, Ausbeute 50% d.Th.

$C_{18}H_{18}O_4$. Ber. C 72,46, H 6,08. Gef. C 72,65, H 6,35.

Einwirkung von wäßrigem Alkali auf IV d: 0,35 g IV d wurden in 7 ml n-NaOH gelöst und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die weitere Aufarbeitung folgte der unter Alkalieinwirkung auf Verbindung I b beschriebenen Methode (S. 246) und ergab das Keton IV e (siehe weiter unten) in 11,4%iger Ausbeute sowie die Säure IV b (Ausb.: 52,5% d. Th.).

3-[(3-Hydroxy-4-phenyl)-phenyl]-pentandion-(2,4) (IV f): 1,14 g IV (0,005 Mole) nahmen wir in 1 g Acetylacetone (0,01 Mol) auf, fügten 0,42 g Piperidin (0,005 Mole) zu und erwärmten bis zum Einsetzen der heftigen Reaktion auf dem Wasserbade. Die orange gefärbte, zähflüssige Mischung verblieb dann noch 1 Std. bei Zimmertemp.; sie wurde in Äther gelöst, mit 2 n-HCl, gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Der Lösungsrückstand ergab bei der Destillation (0,02 Torr, 170—180° Badtemp.) Verbindung IV f in Form eines gelben, glasig erstarrenden Öles in 94%iger Ausbeute. Zur Reinigung lösten wir einmal aus Benzol-Petroläther, dann aus Äthanol-Wasser um. Schmp. 104—105°.

$C_{17}H_{16}O_3$. Ber. C 76,10, H 6,01. Gef. C 75,76, H 6,00.

[(3-Hydroxy-4-phenyl)-phenyl]-propanon-(2) (IV e): 0,42 g des Diketons IV f erhitzten wir mit 5 ml 2 n-NaOH 2 Stdn. auf dem Wasserbade, sättigten nach dem Abkühlen mit CO_2 und schüttelten mehrmals mit Äther aus. Der

Lösungsrückstand gab bei 0,15 Torr und einer Badtemp. von 180—205° farblose Kristalle, die wir aus Benzol-Petroläther umlöstten. Schmp. 121—122°, Ausbeute 62% d. Th.

$C_{15}H_{14}O_2$. Ber. C 79,62, H 6,24. Gef. C 80,02, H 6,65.

c) Umsetzungen mit 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat (IX)

(3-Hydroxy-2,5-dimethyl-phenyl)-malonsäurediäthylester. Zu einer Suspension von Na-Malonester (0,7 g Natrium [ca. 0,03 g-Atome], 6,4 g Malonsäurediäthylester [0,04 Mole] und 100 ml absol. Toluol. Darstellung siehe S. 246) ließen wir 1,8 g IX (0,01 Mol), gelöst in 25 ml absol. Toluol, unter Rühren langsam zufließen. Nach 4 Stdn. erhitzen wir noch 1 Std. auf dem Wasserbade, wobei Braunfärbung auftrat. Diese Lösung versetzten wir mit 0,03 Molen Eisessig in wenig Toluol und schüttelten anschließend mit Wasser, gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und wieder Wasser durch. Aus der getrockneten organischen Phase entfernten wir bei 12 Torr das Toluol und überschüssigen Malonester; der Rückstand wurde der Vakuumdestillation (0,1 Torr) unterworfen. Zwischen 90 und 120° Badtemp. destillierten 0,3 g nicht umgesetztes Chinolacetat IX, zwischen 130 und 160° 0,75 g eines grüngelben Öles. Es wurde keine weitere Reinigung angestrebt.

(3-Hydroxy-2,5-dimethyl-phenyl)-essigsäure (IX c): Die gesamte Menge des oben beschriebenen Adduktes erhitzen wir mit n-NaOH 3 Stdn. auf dem Wasserbade, schüttelten nach dem Abkühlen mit Äther aus, säuerten die wäßrige Phase mit verd. H_2SO_4 an und extrahierten mit Äther. Den Rückstand dieser Lösung decarboxylierten wir bei 140° und 12 Torr und destillierten ihn anschließend bei 0,07 Torr. Zwischen 150 und 180° Badtemp. fiel ein gelbes Öl an, das z. T. kristallisierte und nach dem Umlösen (Benzol-Petroläther) 0,16 g Kristalle vom Schmp. 153—155° ergab. Die Verbindung ist in $NaHCO_3$ -Lösung unter CO_2 -Entwicklung löslich.

$C_{10}H_{12}O_3$. Ber. C 66,65, H 6,71, Äquiv.-Gew. 180,2.
Gef. C 66,93, H 6,97, Äquiv.-Gew. 186.

(4-Methoxy-2,5-dimethyl-phenyl)-essigsäurenitril (IX e): 2,3 g (4-Methoxy-2,5-dimethyl)-benzylchlorid¹² lösten wir in 15 ml Aceton, setzten 1 g NaCN und 0,12 g NaJ zu¹³ und erhitzen das Gemisch 2½ Stdn. auf dem siedenden Wasserbade. Es wurde filtriert, das Aceton im Vak. abgedampft und der Rückstand mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels destillierte bei 0,02 Torr und 135—140° Badtemp. ein farbloses Öl, das z. T. kristallisierte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther erhielten wir farblose Kristalle vom Schmp. 54—55°. Ausb. 58% d. Th.

$C_{11}H_{13}NO$. Ber. N 7,99. Gef. N 7,63.

(4-Methoxy-2,5-dimethyl-phenyl)-essigsäure (IX f): 0,7 g IX e, gelöst in 15 ml Äthanol, wurden nach Zusatz von 8 ml 25%iger NaOH 3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir aus Benzol-Petroläther farblose Kristalle (68,3% d. Th.) vom Schmp. 125°. Zur Analyse wurde bei 0,01 Torr und 140—150° Badtemp. sublimiert.

$C_{11}H_{14}O_3$. Ber. C 68,02, H 7,27. Gef. C 68,31, H 7,34.

¹² M. Pailer und I. Allmer, Mh. Chem. **86**, 819 (1955).

¹³ DBP Anm. K 2345; Knoll AG (F. Dengel); vgl. Houben-Weyl, Methoden der organ. Chemie (IV. Aufl., Stuttgart 1952) **8**, 294 (1952).

(4-Hydroxy-2,5-dimethyl-phenyl)-essigsäure (IX b): 0,1 g IX f wurden mit 4 ml HBr ($d = 1,38$) 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, bei 12 Torr eingedampft und der Rückstand bei 0,005 Torr und 130—150° Badtemp. sublimiert. Schmp. 155° (Benzol-Petroläther), Ausb.: 52% d. Th.

$C_{10}H_{12}O_3$. Ber. C 66,65, H 6,71, Äquiv.-Gew. 180,2.

Gef. C 66,97, H 6,81, Äquiv.-Gew. 184.

d) Umsetzung mit 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat (VIII)

(3-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-phenyl)-malonsäurediäthylester (VIII a): 0,7 g Natrium (ca. 0,03 Grammatome) wurden in 6,4 g Malonsäurediäthylester (0,04 Mole) eingetragen und die Reaktion durch gelindes Erwärmen zu Ende geführt. Den Natriummalonester suspendierten wir sofort in 50 ml absol. Äther und fügten unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 1,94 g VIII (0,01 Mol) in 20 ml absol. Äther zu. Nach 4stdg. Rühren wurde noch eine Viertelstunde auf die Siedetemp. des Äthers erwärmt. Weiterverarbeitung wie bei I a. Der Malonsäurediäthylester wurde bei 0,3 Torr, 70—90° Badtemp. abdestilliert. Es blieb ein gelbes Öl zurück, welches z. T. kristallisierte. Farblose Kristalle vom Schmp. 81,5—82,5° (CCl_4 -Petroläther), Ausb. 34% d. Th.

$C_{16}H_{22}O_5$. Ber. C 65,29, H 7,53. Gef. C 65,50, H 7,53.

(3-Hydroxy-2, 4, 6-trimethyl-phenyl)-essigsäure (VIII b): 0,294 g VIII a wurden mit 5 ml n-NaOH durch 3stdg. Kochen unter Rückfluß verseift. Beim Ansäuern mit verd. H_2SO_4 trat nur leichte Trübung ein. Die Lösung wurde mit Na_2SO_4 gesättigt und dreimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherextrakte schüttelten wir mit gesätt. Na_2CO_3 -Lösung aus, säuerten die wäßrige Phase mit verd. H_2SO_4 an und extrahierten abermals mit Äther. Aus dem Lösungsrückstand sublimierten bei 0,05 Torr und 145—165° Badtemp. farblose Kristalle (15,5% d. Th.), während die Hauptmenge als nicht destillierbares Harz zurückblieb. Die Kristalle lösten wir aus Benzol-Petroläther um. Schmp. 179—180°.

$C_{11}H_{14}O_3$. Ber. C 68,02, H 7,27, Äquiv.-Gew. 194,2.

Gef. C 67,56, H 7,39, Äquiv.-Gew. 199.

(3-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-phenyl)-essigsäurenitril (VIII d): 2 g (3-Hydroxy-2,4,6-trimethyl)-benzylchlorid¹⁴, 1,5 g NaCN, 0,12 g NaJ und 15 ml Aceton wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt¹⁵. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei IX e. Bei 0,005 Torr und 130—150° Badtemp. sublimierten farblose Kristalle, die vorerst aus Benzol-Petroläther und anschließend aus Äthanol-Wasser umgelöst wurden. Schmp. 126—127°, Ausb. 18,5% d. Th.

$C_{11}H_{13}NO$. Ber. C 75,40, H 7,48, N 7,99.

Gef. C 75,61, H 7,56, N 8,16.

(3-Hydroxy-2,4,6-trimethyl-phenyl)-essigsäure (VIII b): Bei der alkalischen Verseifung von VIII d erhielten wir nur sehr geringe Mengen eines kristallinen Produktes mit unscharfem Schmp. Wir führten deshalb die Verseifung nach A. Pinner¹⁵ durch: 0,1 g VIII d wurden in 0,3 ml absol. Äthanol und 1 ml absol. Äther gelöst, unter Eiskühlung mit trockenem HCl-Gas ge-

¹⁴ Für die Überlassung dieses Präparates danken wir den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen.

¹⁵ A. Pinner, Die Iminoäther und ihre Derivate (Berlin 1892); vgl. Houben-Weyl I. c., 13, pag. 536 (1952).

sättigt, 15 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen und dann die Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Den Rückstand nahmen wir in 10 ml n-NaOH auf und erhitzen 5 Stdn. unter Rückfluß. Die Säure wurde wie üblich isoliert. Ausbeute an reinem Produkt 54% d. Th. Schmp. 179—180° (Benzol-Petroläther); im Gemisch mit der aus VIII a erhaltenen Säure war keine Depression des Schmp. zu beobachten.

e) Umsetzung mit 2,3-Dimethyl-o-chinolacetat (X)

(3-Hydroxy-4,5-dimethyl-phenyl)-malonsäurediäthylester (X a): Eine Lösung von 1,8 g X (0,01 Mol) in 20 ml absol. Äther wurde in eine Suspension von Na-Malonester in absol. Äther, die wir durch Eintragen von 0,7 g Natrium (ca. 0,03 g-Atome) in eine Mischung von 6,4 g Malonsäurediäthylester (0,04 Mole) und 150 ml absol. Äther erhielten, eingetropft. Nach 2stdg. Rühren bei Zimmertemp. wurde 15 Min. auf die Siedetemp. des Äthers erwärmt. Weiterverarbeitung wie bei I a (vgl. S. 246). Bei 0,08 Torr, 140—165° Badtemp. destillierten 1,5 g X a (gelbes Öl) (53,5% d. Th.). 1,5 g dunkelbraunes Harz verblieben als nicht destillierbarer Rückstand.

Einwirkung von wäßrigem Alkali auf Verbindung X a: 0,3 g X a wurden mit 10 ml 10%iger NaOH versetzt und 15 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Die Lösung schüttelten wir mit Äther aus, säuerten die alkalische Schicht mit HCl an, extrahierten mit Äther und wuschen die ätherische Phase mit Wasser. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels und Decarboxylierung bei 12 Torr und 140° Badtemp. blieben bräunliche Kristalle zurück, die nach dem Umlösen aus CHCl_3 -Petroläther sublimiert wurden (0,01 Torr, 125° Badtemp.). Farblose Kristalle vom Schmp. 145,5—146,5°. Ausb. 77,3% d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Ber. C 66,65, H 6,71, Äquiv.-Gew. 180,2.
Gef. C 67,02, H 6,93, Äquiv.-Gew. 185.