

Die Konstitution der Michael-1,3-Addukte von Cyanessigsäureäthylester an konjugierte Systeme

Über Benzofuranamine

Von

J. Derkoscch und Inge Specht

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 23. März 1961)

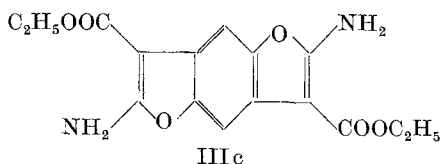
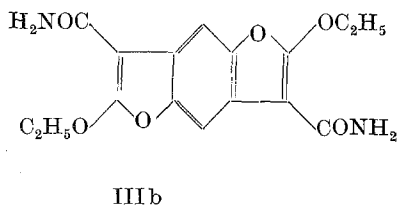
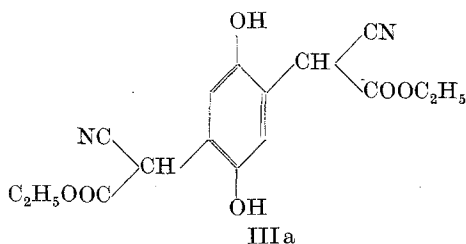
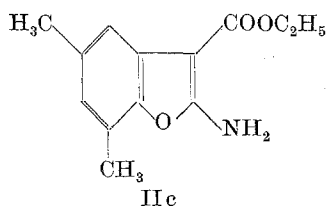
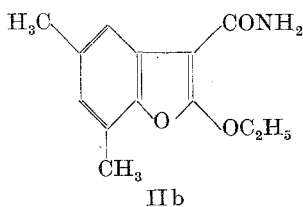
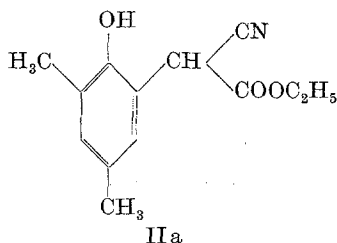
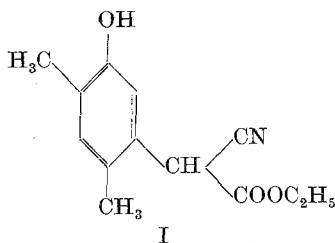
Es wird gezeigt, daß bei der Einwirkung von Cyanessigester auf p-Benzochinon bzw. auf 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat Verbindungen entstehen, denen auf Grund der IR-Spektren die Konstitution von Amino-benzofurancarbonsäure-estern zugeschrieben werden muß. Sowohl bei alkalischer als auch bei saurer Verseifung erfolgt Sprengung des Furanringes, intermediär entsteht ein Nitril, das sehr leicht weiter zur Säure bzw. einem Lacton verseift wird. Die Aminogruppe der genannten Amino-benzofuranderivate ist unter energischen Bedingungen zu einer Diacetylaminogruppe acetylierbar. Die Monoacetylverbindung tritt nur als schwer isolierbares Zwischenprodukt auf und ist besser unter milden Verseifungsbedingungen aus der Diacetylverbindung zugänglich. Die Aminogruppe ist unter üblichen Bedingungen nicht titrierbar; sie verhält sich in diesem Belang chemisch völlig anders als die des Anthranilsäureäthylesters, der titrierbar ist. Im IR-Spektrum zeigen hingegen Anthranilsäureäthylester und Aminobenzofuransäureäthylester sehr große Ähnlichkeiten. Eine Erklärung dieser Diskrepanzen hinsichtlich des chemischen Verhaltens und der spektralen Eigenschaften kann derzeit nicht gegeben werden.

Bei der Einwirkung von Cyanessigsäureäthylester auf 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat erhielten *Langer*, *Wessely*, *W. Specht* und *Klezl*¹ neben dem erwarteten Produkt einer formalen 1,4-Addition, nämlich dem Cyanessigester I, auch eine Verbindung (II) der Bruttoformel $C_{13}H_{15}O_3N$,

¹ *F. Langer, F. Wessely, W. Specht und P. Klezl, Mh. Chem.* **89**, 239 (1958).

der sie auf Grund der Ergebnisse bei der alkalischen Verseifung die Struktur IIa, formal durch 1,3-Addition gebildet, zuschrieben.

Wood und Mitarbeiter² hatten bei der Einwirkung von Cyanessigsäureäthylester auf p-Benzochinon eine purpurrote Verbindung (III) erhalten,



für welche sie eine der Formel IIa durchaus analoge Struktur IIIa angenommen hatten. Sie fanden für die mit der angenommenen Struktur nicht plausible intensive Farbe sowie die Laugeunlöslichkeit keine Erklärung und führten weiter an, daß IIIa ein farbloses Acetylderivat liefere, dessen Eigenschaften und Zusammensetzung sie aber nicht weiter untersuchten. Da die erwähnte intensive Farbe von III auch für die von uns weiter unten angenommene Struktur IIIc nicht zu erwarten

² J. H. Wood, C. S. Colburn, L. Cox und H. C. Garland, J. Amer. Chem. Soc. 66, 1540 (1944).

war, versuchten wir, das Produkt farblos zu erhalten, was auch durch oftmaliges Umkristallisieren aus Pyridin gelang. Die IR-Spektren der gefärbten und der farblosen Verbindung waren gleich; der Schmelzpunkt und der N-Wert stimmten mit den von *Wood* angegebenen Daten überein. Kurz nachdem wir mit der Untersuchung dieser Verbindungen begonnen hatten — erste informative IR-Untersuchungen waren in krassem Widerspruch zu den bisherigen Annahmen über die Strukturen dieser Verbindungen gestanden —, erhielten wir Kenntnis von einer Arbeit *Jeffreys*³, der die „*Woodsche*“ Verbindung III nochmals untersuchte und auf Grund der IR-Spektren zu dem Schluß kam, dieser sei die Struktur IIIb zuzuordnen. Diese Formel schien uns kaum übertragbar auf Verbindung II zu sein, da bereits *Langer*¹ bei der alkalischen Verseifung (in wäßriger Lösung!) Produkte erhalten hatte, die eindeutig eine Nitrilgruppe enthielten. So wurde unter anderem 3,5-Dimethyl-2-hydroxybenzylcyanid als Abbauprodukt von II erkannt. Die Entstehung einer solchen Verbindung aus IIb erschien nicht verständlich. Es ist nämlich anzunehmen, daß der Angriff der Hydroxylionen primär an der Carbonylgruppe (Säureamid in b bzw. Estergruppe in c) erfolgt und erst in einer Sekundärreaktion der Furanring geöffnet wird. Weiters gab II einen positiven Aminostickstoffwert nach *van Slyke*⁴ und ein Acetylderivat, für das wir im folgenden Struktur IV beweisen werden.

Eine Möglichkeit, die bisher genannten Befunde an II und III besser erklären zu können, fanden wir in der Annahme der Strukturen IIc und IIIc. Obwohl freies 2-Aminofuran nicht beständig ist, sondern nur in Form seines Acetylderivates erhalten werden kann⁵, hielten wir die Annahme der Strukturen IIc bzw. IIIc auf Grund der Möglichkeit des Vorliegens starker Wasserstoffbrücken zwischen der Aminogruppe und der Estergruppe für diskutabel. Es sollte dadurch zu einer ähnlichen Stabilisierung der Aminogruppe wie durch Acetylierung im 2-Acetamidofuran kommen. Ähnliche Annahmen hatten bereits *Glickman* und *Cope*⁶ bei einer Verbindung gemacht, die sie aus Isobutylenoxyd und Cyansäureäthylester erhalten hatten. Sie diskutieren dafür eine Formel V und sehen als essentiell für die Beständigkeit dieses Enamins die Wasserstoffbrückenbindung zwischen Amino- und Estergruppe an. Es soll hier aber auch hervorgehoben werden, daß es uns entgegen den Erwartungen bisher nicht gelungen ist, die Aminogruppe der Verbindung II acidimetrisch (im wasserfreien Milieu) zu titrieren oder zu hydrieren!

Um auf IR-spektroskopischem Weg eine Entscheidung zwischen den Formeln IIb und c bzw. IIIb und c treffen zu können, haben wir uns

³ *J. A. D. Jeffreys*, J. Chem. Soc. [London] **1959**, 2153.

⁴ Priv. Mitt. von *G. Kainz*, Wien.

⁵ „The Furans“, *A. P. Dunlop* und *F. N. Peters*, Reinhold 1953, S. 183.

⁶ *S. A. Glickman* und *A. C. Cope*, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 1015 (1945).

mit den IR-Spektren einer Reihe von Modellsubstanzen befaßt und zur weiteren Stützung unserer Ansichten die Acetyllderivate von II und III sowie deren IR-Spektren näher untersucht.

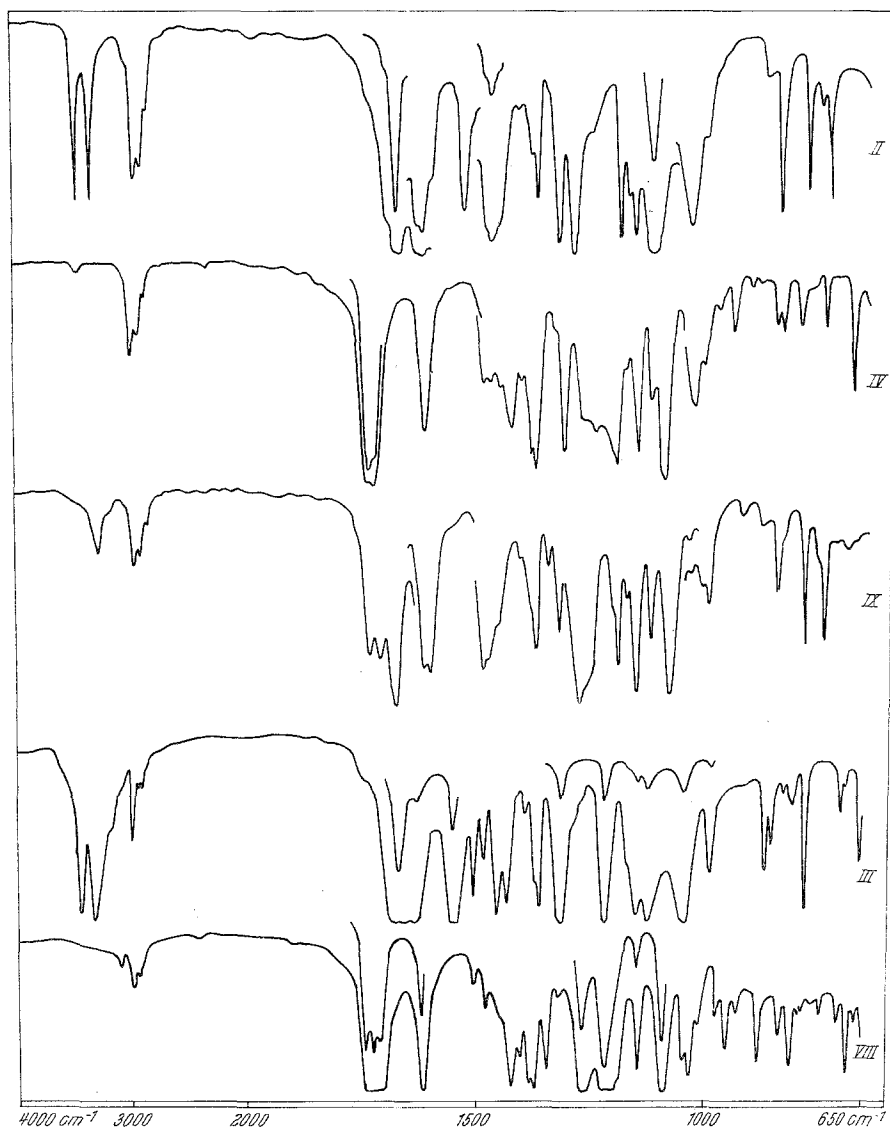


Abb. 1

Sowohl Verbindung II als auch III zeigen zwischen 3200 und 3500 cm^{-1} zwei etwa gleich intensive, scharfe Banden (vgl. Abb. 1). Bei II konnten sowohl Lösungs- als auch Festkörperspektren erhalten werden, bei III

das Festkörperspektrum (KBr-Preßling) und wegen der extrem schweren Löslichkeit nur die starken Doppelbindungsfrequenzen in einer gesättigten Lösung in CH_2Cl_2 . Die Änderungen der Lage der beiden Banden von II beim Wechsel des Aggregatzustandes sind gering, ein erster Hinweis, daß keine starke intermolekulare Assoziationswirkung im Festzustand hervorgerufen wird. Die Frequenzlage an sich und die angeführte geringe Variation der Bandenlage sprechen weitgehend für das Vorliegen einer NH_2 -Gruppe. Um mit letzter Sicherheit die Möglichkeit einer Aufspaltung einer Bande (z. B. durch *Fermiresonanz*) oder die Annahme einer X—H -Valenzschwingung und eines Obertones als Erklärung der beiden Banden im genannten Gebiet auszuschließen, haben wir die Verbindung II deuteriert⁷. Dabei werden beide Banden in den Bereich um 2500 cm^{-1} verschoben, wobei die erhaltenen Werte im einzelnen mit den auf Grund des Isotopieeffektes erwarteten gut übereinstimmen (vgl. Tab. 1). Durchaus ähnliche Lage, Intensität, Variation der Bandenlage bei Änderung des Aggregatzustandes und Verschiebung bei Deuterierung ergaben sich bei den beiden N—H -Valenzschwingungen im Anthranilsäureäthylester. Wie bereits oben angedeutet, sind bei III in diesem Gebiet nur die Festkörperspektren zugänglich und damit eine einfache Deuterierung nicht durchführbar. Wohl ist die Verbindung III in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Pyridin, zu deuterieren, jedoch tritt im Verlauf der anschließenden Präparation für das Festkörperspektrum sehr leicht Rücktausch mit Wasser ein. Versuche, diese Schwierigkeiten zu überwinden, haben wir nicht unternommen. Relativ wenig, aber doch deutlich wahrnehmbar, unterscheiden sich davon die N—H -Streckfrequenzen der von uns zu Modellzwecken untersuchten Säureamide, nämlich des O-Äthylsalicylsäureamids, des 2-Äthylbenzofuran-3-carbonsäureamids und des Cumarilsäureamids. In der nebenstehenden Tabelle 1 sind die N—H -Streckfrequenzen der Verbindungen II und III, des Anthranilsäureäthylesters sowie der zuletzt genannten Säureamide und der weiter unten diskutierten Verbindung IX zusammengestellt. Bedingt durch die stärkere intermolekulare Assoziationsmöglichkeit der Säureamide zeigen diese gegenüber den Aminoestern einen stärkeren Unterschied der Lösungs- gegenüber den Festkörperspektren. Diese Ergebnisse an den NH_2 -Frequenzen machen bereits Typus c wahrscheinlicher als b.

Weder Substanz II noch III läßt eine $\omega\text{—C}\equiv\text{N}$ erkennen. Wir haben einerseits die Spektren des bereits genannten Zwischenproduktes beim alkalischen Abbau von II, des Dimethylhydroxybenzylcyanides, andererseits die des o-Hydroxybenzylcyanides wie auch des Phenylcyanessigesters aufgenommen und in allen drei Fällen die erwartete $\text{C}\equiv\text{N}$ -Schwingung bei 2260 cm^{-1} als mittelstarke Bande gefunden.

⁷ H. Hoyer, Mh. Chem. **90**, 357 (1959).

Auch in etwa zehnfacher Konzentration (verglichen mit der üblichen) konnten wir in Verbindung II keine Nitrilbande nachweisen. Neben dem Nachweis der NH_2 -Gruppe ist dies ein zweiter Beweis gegen das Vorliegen der Formeln IIa bzw. IIIa, worauf bei letzterer ja schon *Jeffreys* hingewiesen hat.

Ähnlich schwierig wie bei den NH_2 -Streckschwingungen ist im Gebiet der ω -CO-Schwingung die Unterscheidung zwischen Säureamid und

Tabelle 1. N—H-Streckschwingungen in Aminen und Amiden

Verbindung	fest	Lösung	deutertiert	
			gefunden	berechnet
II	3442, 3313	3480, 3346	2612, 2452	2543, 2445
III	3450, 3340			
Anthranilsäureäthyl- ester	3490, 3382*	3510, 3380	2618, 2455	2565, 2470
O-Äthylsalicylsäure- amid	3380, 3210	3517, 3380		
2-Äthylbenzofuran-3- carbonsäureamid ...	3378, 3197	3530, 3420		
Cumarilsäureamid ...	3427, 3160	3512, 3396		
IX	3230	3300	2440	2411

* Homogen-flüssig

Ester, mit anderen Worten zwischen einem Typus analog IIb bzw. IIc zu treffen. Die Verbindung II zeigt in Lösung eine CO-Absorption bei 1679 cm^{-1} . Dieser auffallend tiefe Wert spricht bereits gegen die Annahme einer Struktur IIa, da in Cyanessigsäureäthylester und auch im Phenylcyanessigsäureäthylester die CO-Gruppe des Esters erwartungsgemäß bei etwa 1755 cm^{-1} gefunden wird. Der zum Vergleich dargestellte 2-Äthylbenzofuran-3-carbonsäureäthylester (VI) zeigt eine CO-Frequenz bei 1711 cm^{-1} . Wir haben uns vor einiger Zeit etwas ausführlicher mit den Spektren des Benzofuran-3-carbonsäureesters beschäftigt⁸ und gezeigt, daß der Verbindung VI zweifelsfrei die angeführte Struktur zukommt. Hervorzuheben ist weiter, daß der Benzofuran-2-carbonsäureäthylester (Cumarilsäureester) VII die Esterabsorption bei 1728 cm^{-1} , also um 17 cm^{-1} höher als VI zeigt. Alle von uns untersuchten Benzofuranerivate mit einer CO-Gruppe am Kohlenstoffatom 3 zeigen eine ω -CO-Frequenz, die um etwa 10 bis 20 cm^{-1} tiefer liegt als die jener analogen Verbindungen, welche die CO-Gruppe in Stellung 2 tragen. Wir führen dies auf einen negativierenden Einfluß des Sauerstoffs des Furanringes zurück. Es sei darauf verwiesen, daß wir einen analogen Unterschied bei Thionaphthenderivaten nicht feststellen konnten⁹.

⁸ J. Derkosch und I. Specht, Mh. Chem. **91**, 1011 (1960).

⁹ J. Derkosch und I. Specht, Mikrochim. Acta **1961**, im Druck.

Die Wasserstoffbrückenbindung in II führt demnach gegenüber dem ω -CO-Wert der Verbindung VI zu einer Erniedrigung um 33 cm^{-1} . Dies entspricht auch dem Unterschied der CO-Esterfrequenz zwischen Benzoesäureäthylester (1724 cm^{-1}) und Anthranilsäureäthylester (1690 cm^{-1}). Daß der Wert der Esterfrequenz von II (1679 cm^{-1}) gegenüber 1690 cm^{-1} im Anthranilsäureäthylester um etwa 10 cm^{-1} erniedrigt ist, führen wir auf den stärkeren Konjugationseinfluß des Benzofuranringssystems auf CO-Gruppen gegenüber jenem von Phenylgruppen zurück. Das wird durch die beobachtete Verschiebung beim Vergleich Benzoesäureäthylester (1724 cm^{-1}) zu VI (1711 cm^{-1}) und Acetophenon (1686 cm^{-1}) zu 3-Acetylbenzofuran (1677 cm^{-1}) gestützt. Auch bei den Säureamiden und Säuren kann man ähnliche Unterschiede zwischen Benzolderivat und Benzofuran-3-derivat einerseits und Benzofuran-3-derivat und -2-derivat andererseits beobachten; die Streuung der erhaltenen Werte ist jedoch größer, da durch starke Assoziationseffekte, die in hohem Maße konzentrationsabhängig sind, sekundäre Einflüsse hinzukommen. Um die Amide und Säuren in die angeführten Vergleichsserien einbauen zu können, wären die CO-Frequenzen bei unendlicher Verdünnung — gegebenenfalls extrapoliert — heranzuziehen. Resumé aller dieser Überlegungen bezüglich der CO-Frequenzen ist somit, daß der Wert 1679 cm^{-1} bei Verbindung II sehr gut als Esterfrequenz deutbar ist. Weiter unten werden wir zeigen, daß aus der Untersuchung der acetylierten Derivate der Verbindungen III und II zwingend eine Säureamid auszuschließen ist, somit ein Ester angenommen werden muß. A priori ist aus den Lagen der CO-Streckschwingungen ein Amid nicht auszuschließen. Das 2-Äthylbenzofuran-3-carbonsäureamid zeigt nämlich eine solche bei 1677 cm^{-1} , also praktisch der gleichen Stelle wie die Verbindung II (1679 cm^{-1}). Würde die Struktur IIb zutreffen, wäre diese Identität der CO-Frequenzen verständlich, da der Unterschied — einerseits eine Äthylgruppe in Stellung 2, andererseits eine Äthoxygruppe in gleicher Position — zu keinen Diskrepanzen der CO-Frequenz in den Amiden führen sollte. Im Festzustand wird aber beim 2-Äthylbenzofuran-3-carbonsäureamid die Bande von 1677 auf 1644 cm^{-1} verschoben — ein Verschiebungseffekt, wie er für Säureamide üblicherweise beobachtet wird —, während II im Festzustand zwei etwa gleich starke Banden bei 1681 bzw. 1668 cm^{-1} zeigt. Im O-Äthylsalicylsäureamid, das wir auch zu Vergleichszwecken untersucht haben, tritt ein ebenfalls recht erheblicher Verschiebungseffekt an der CO-Bande, nämlich von 1666 cm^{-1} in Lösung auf 1642 cm^{-1} im Festzustand, ein. Diese Größe der Verschiebung beim Wechsel des Aggregatzustandes ist im Bereich der CO-Valenzschwingung das wichtigste Argument gegen die Annahme einer Säureamidstruktur der Verbindung II.

Die Verbindung III zeigt eine schwach erniedrigte Carbonylfrequenz gegenüber II, nämlich bei 1674 , die im Festkörperspektrum auf 1670 cm^{-1}

verschoben erscheint. Es ist somit für II auf Grund des geringen Verschiebungseffektes mit ziemlicher Sicherheit ein Amid auszuschließen. Aus der großen Ähnlichkeit der Spektren von II und III ist auf einen gleichen Verbindungstyp zu schließen, ein — wenn auch nicht entscheidendes — Argument, daß in beiden Fällen die Annahme eines Säureamids sehr unwahrscheinlich ist.

Eine Entscheidung zwischen der Annahme eines Säureamids und eines Esters (Typ b oder c bei Formel II bzw. III) gelang uns schließlich durch Acetylierung der beiden Verbindungen. Sie geben beide eine Acetylverbindung (IV aus II bzw. VIII aus III), in welcher IR-spektroskopisch keine NH-Frequenz feststellbar ist, und die tiefe Esterfrequenz bei 1679 bzw. 1674 cm^{-1} verschwindet; statt dieser treten mindestens 2 Banden oberhalb 1700 cm^{-1} auf. Erst nach mühevoller Reinigung erhielten wir vom Acetylierungsprodukt IV verlässliche Werte der Elementaranalyse; wir kommen auf den Grund dieser Schwierigkeiten noch weiter unten zurück. VIII ergibt bei der Elementaranalyse Werte, die eindeutig auf ein Tetraacetat weisen. Die Acetylbestimmung ergab stets etwas zu hohe Werte, was wir auf eine geringe Flüchtigkeit der bei der Verseifung entstehenden Hydroxycarbonsäure bzw. ihres Lactons zurückführen.

Die Spektren der beiden Acetylverbindungen IV und VIII zeigen (vgl. Abb. 1) — ganz besonders im Gebiet der Carbonylfrequenzen — starke Ähnlichkeit, und auch die Elementaranalyse und Acetylbestimmung (für die ebenfalls die oben diskutierte Fehlermöglichkeit zu gelten scheint) bei IV deutet auf eine Diacetylverbindung. Das Massenspektrum der zuletzt genannten Acetylverbindung ist mit der Annahme einer N-Diacetylverbindung gut in Einklang zu bringen. Insbesondere wird ein peak mit der Masse 317 erhalten, der der ursprünglichen Verbindung entspricht. Über die Ergebnisse der Massenspektren — für deren Durchführung wir Herrn Dr. G. Spitteller* danken —, die auch unsere übrigen Befunde an II, III und deren Acetylverbindungen bestens stützen, wird an anderer Stelle berichtet werden.

Bei Annahme einer Diacetylverbindung IV aus II und einer Tetraacetylverbindung VIII aus III ist eine Verschiebung der Esterfrequenz vom ursprünglichen Wert 1679 bzw. 1674 cm^{-1} in den nicht acetylierten Verbindungen auf Werte über jenem eines Benzofuran-3-carbonsäureesters (etwa 1711 cm^{-1}) zu erwarten. Die zusätzliche Verschiebung zu höheren Frequenzwerten ist aus der Nachbarschaft mehrerer Carbonylgruppen zu erklären, ein Effekt, wie er zuerst von Bellamy¹⁰ beobachtet wurde, wie wir ihn an Chinolacetaten und Chinondiacetaten¹¹ beobachten

¹⁰ L. J. Bellamy und R. L. Williams, J. Chem. Soc. [London] **1957**, 861.

¹¹ J. Derkosch und W. Kaltenegger, Mh. Chem. **90**, 877 (1959).

* Dzt. MIT, Cambridge (Mass.).

konnten und wie er auch aus den Messungen von *Witkop* und *Patrick*¹² zu folgern ist. Daher ist mit einiger Wahrscheinlichkeit der tiefere Wert der CO-Frequenzen der Diacetylverbindungen der für die Estergruppe repräsentative (1722 in IV bzw. 1728 cm⁻¹ in VIII). Die zweite, höher gelegene Frequenz entspricht der CO-Schwingung in den N-Diacetylgruppen. Gegenüber dem Wert der CO-Schwingung im Diacetylanilin (1713 cm⁻¹) ist aus gleichen Gründen wie oben eine Erhöhung, nur umgekehrt durch die CO-Gruppe des Esters, anzunehmen. Außerdem zeigen N-Acetylverbindungen eine starke Lageinkonstanz, da ihr Wert von verschiedenen weiteren Einflüssen abhängt¹³. Die beiden Werte 1736 (in IV) bzw. 1735 cm⁻¹ (in VIII) sind aber im Erwartungsbereich. Im Festkörperspektrum treten bei IV keine Unterschiede gegenüber der Lösung auf, in VIII wird das CO-Gebiet zu komplex, um noch sicher gedeutet werden zu können. Abgesehen davon, daß bei Annahme eines Säureamids (Struktur b) statt eines Esters (c) die Entstehung eines Diacetylamids nicht anzunehmen ist, wären auch erheblich höhere Werte der CO-Frequenz anzunehmen, wie aus den Werten der von uns untersuchten N-Triacetylverbindungen¹³ hervorgeht. Hier wäre mindestens eine CO-Frequenz oberhalb 1770 cm⁻¹ zu erwarten.

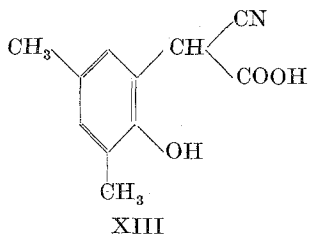
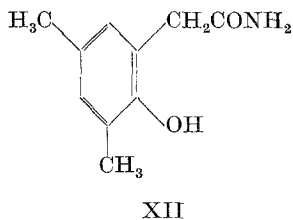
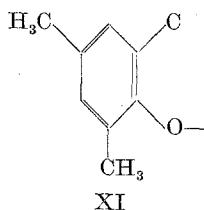
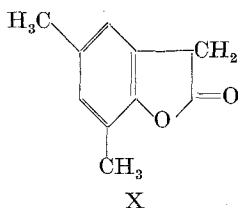
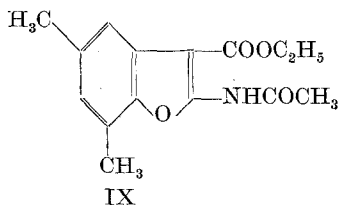
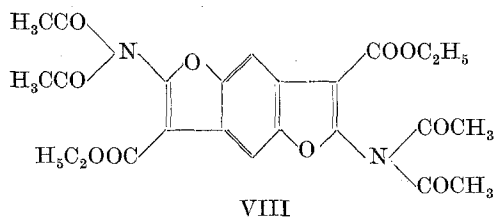
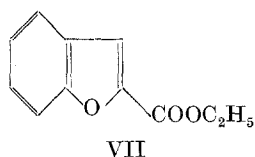
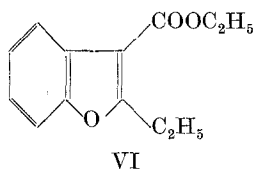
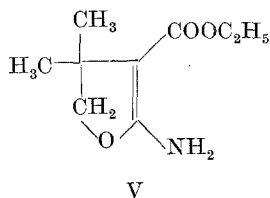
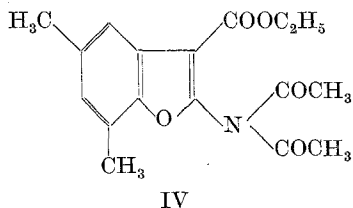
Aus den Mutterlaugen der Verbindung IV isolierten wir eine weitere Verbindung (IX), die wir auch nach Chromatographie von IV an einer Kieselgelsäule erhielten. Verbindung IX, deren Analyse (C, H, N) für eine Monoacetylverbindung spricht, zeigt eine NH-Frequenz, welche ähnlich wie bei Verbindung II oder beim Anthranilsäureäthylester um den nahezu theoretischen Wert bei Deuterierung verschoben wird (vgl. Tab. 1). Weiters sind in Substanz IX drei Banden im Gebiet der CO-Frequenzen bei 1678, 1713 und 1737 cm⁻¹ in Lösung, zwei bei 1675 und 1703 cm⁻¹ im Festkörperspektrum beobachtbar.

Bei den beiden etwa gleich intensiven Banden 1713 und 1737 kann es sich um eine Aufspaltung handeln, einem Mittelwert von 1725 cm⁻¹ entsprechend. Damit wäre aber die Bande bei 1678 cm⁻¹ als die der Estergruppe (demnach noch mit Wasserstoffbrückenbindung) anzunehmen und die bei ~ 1725 cm⁻¹ als die der Acetylgruppe; der letztere Wert würde dann im Festkörperspektrum auf 1703 cm⁻¹ verschoben werden. Das steht zum Teil mit den am N-Acetylanthranilsäureäthylester gemessenen Werten in Übereinstimmung. Diese Verbindung zeigt eine Bande bei 1691, eine zweite bei 1708 cm⁻¹. Die Verschiebung der Esterfrequenz von 1678 in IX auf 1691 cm⁻¹ im N-Acetylanthranilsäureäthylester ist in der Größenordnung, wie sie beim Übergang Benzofuran- → Benzol-derivat eingangs geschildert wurde, der Wert 1708 cm⁻¹ für die Acetylgruppe ebenfalls plausibel. Weiters ist die Esterfrequenz im An-

¹² B. *Witkop* und J. B. *Patrick*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3861 (1952).

¹³ J. *Derkosch* und E. *Rieger*, Mh. Chem. **90**, 389 (1959).

thranilsäureäthylester (1690 cm^{-1}) gleich mit der des N-Acetylanthranilsäureäthylesters (1691 cm^{-1}), d. h. es ist in beiden Verbindungen ebenso

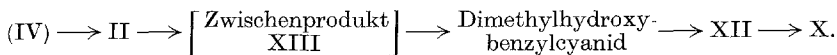


eine Wasserstoffbrückenbindung wie im Fall der Verbindungen II und IX anzunehmen. Diese Brückenbindung bewirkt auch beim Benzofuran-derivat IX ebenso wie beim N-Acetylanthranilsäureäthylester, daß der

Einfluß benachbarter CO-Gruppen im Sinne einer Frequenzerhöhung nicht auftritt. Auffallend bleibt, daß N-Acetylanthranilsäureäthylester im Festkörperspektrum keine Änderung der Acetylfrequenz zeigt, im Gegensatz zu IX. Die Zuordnungen in IX können daher im einzelnen nicht mit letzter Sicherheit vorgenommen werden.

Die Zuordnung der Acetylfrequenzen (besonders in IV und VIII) stellt das letzte Beweisglied gegen die Formulierung a und b bzw. für Formulierung c dar. Es verbleibt die Erklärung der Ringöffnung bei Verseifung von II.

Bereits *Langer* et al.¹ konnten bei der alkalischen Verseifung von II ein Lacton X erhalten, dessen Konstitution zweifelsfrei feststeht und den Molekülteil XI in der Verbindung II, aber auch in IV und IX sicherstellt, da auch diese beiden bei energischer Verseifung X ergeben. Bei der sauren Verseifung (mit 10proz. H₂SO₄) von IV konnten wir II isolieren. Außerdem stellten wir fest, daß dabei auch X gebildet wird. Als Zwischenprodukt der alkalischen Verseifung konnten *Langer* et al.¹ das bereits erwähnte Dimethylhydroxybenzylcyanid fassen, während wir außerdem noch eine Verbindung erhielten, der laut Analyse und IR-Spektrum die Konstitution eines Dimethylhydroxyphenylessigsäureamids (XII) zukommt. Die Verseifung der Verbindung II bzw. IV läßt sich also kurz in folgendem Schema darstellen:



Es sei erwähnt, daß bei der Acetylierung von II zu IV das Monoacetylprodukt IX als Zwischenprodukt anzunehmen ist, da es immer neben IV entsteht und unter den gleichen Acetylierungsbedingungen in IV übergeführt wird.

Es liegt nahe, für das oben erwähnte Zwischenprodukt XIII die Konstitution einer 3,5-Dimethyl-2-hydroxyphenylcyanessigsäure anzunehmen. *Langer*¹ erhielt bei der Verseifung von II in geringer Menge ein nicht weiter reinigbares Produkt, das mit Diazoäthan II rückbildete, also die gesuchte Säure XIII dargestellt haben dürfte. Alle Versuche, diese Säure rein zu isolieren, scheiterten aber, da sie als Cyanessigsäure verständlicherweise sehr leicht CO₂ abspaltet und in das gefundene Benzylcyanid übergeht.

Bei der Bildung von II aus dem 2,4-Dimethyl-o-chinolacetat und Cyanessigsäureäthylester möchten wir das intermediäre Auftreten des Esters der Säure XIII, nämlich der Verbindung IIa, annehmen, der sich sofort zu IIc stabilisiert. Versuche, den Ester IIa durch Abfangen (Acetylierung an der Hydroxylgruppe) nachzuweisen, scheiterten völlig. Es bleibt experimentell ungesichert, warum eine mögliche Brückenbindung vom OH zur Estergruppe in IIa offenbar nicht zur Stabilisierung der Verbindung führt, sondern statt dessen eine Ringschlußreaktion eintritt.

Experimenteller Teil

N,N-Diacetyl-5,7-dimethylbenzofuran-2-amino-3-carbonsäureäthylester (IV)

2,6 g II wurden mit 15 ml absol. Pyridin und 15 ml Acetanhydrid versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch einige Stdn. mit Wasser zur Zersetzung des Acetanhydrids stehen gelassen, hierauf mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde mit verd. HCl, NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und mit NaCl getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels lieferte die Destillation bei 0,1 Torr und $150\text{--}170^\circ$ Badtemp. ein gelbliches Öl, das aus Methanol umgelöst wurde. 2,52 g (72% d. Th.) farblose Kristalle (IV) vom Schmp. $98\text{--}102^\circ$. Das Schmelzintervall konnte auch durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol, Äther-Petroläther oder Petroläther allein nicht verkleinert werden.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. Ber. C 64,34, H 6,04, O 25,21, N 4,41.
Gef. C 63,95, H 6,09, O 25,27, N 4,65.

N-Acetyl-5,7-dimethylbenzofuran-2-amino-3-carbonsäureäthylester (IX)

A. Die gesammelten Mutterlaugen aus mehreren Ansätzen der Acetylierung von II wurden der fraktionierten Kristallisation aus Methanol unterworfen. Aus der Fraktion mit der am leichtesten löslichen Substanz erhielten wir feine farblose Nadeln (IX) vom Schmp. $106\text{--}107^\circ$.

B. Zirka 45 mg IV wurden an einer Kieselgelsäure (Länge ca. 13 cm, Durchmesser 1,4 cm; „Kieselgel fein gepulvert für Verteilungschromatographie“, Merck) chromatographiert. Das Elutionsmittel war Äther. Da sich die einzelnen Fraktionen spektroskopisch als identisch erwiesen, wurden sie vereinigt: weiße Kristalle (IX), die, aus Hexan umgelöst, einen Schmp. von 102 bzw. 107° (Dimorphie) zeigten. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Ber. C 65,44, H 6,22, N 5,09. Gef. C 64,92, H 6,32, N 4,98.

Verbindung VIII

1 g III wurde mit 13 ml absol. Pyridin und 10 ml Acetanhydrid versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Verdünnen mit ca. 70 ml Wasser fielen braune Kristalle aus. Es wurde über Nacht stehen gelassen, hierauf abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Weiße Kristalle (VIII) aus Pyridin, die unter Zers. bei 217° schmelzen.

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Ber. C 57,60, H 4,83, N 5,60. Gef. C 57,30, H 4,93, N 5,52.

3,5-Dimethyl-2-hydroxyphenylessigsäureamid (XII)

0,87 g II wurden in 120 ml Äthanol gelöst und mit 60 ml 15proz. NaOH und 40 ml Wasser ca. 5 Stdn. stehen gelassen. Das Äthanol wurde bei Raumtemp. im Vak. entfernt und der Rückstand durch Ausziehen mit Äther von nicht umgesetztem II befreit. Die wäßrige Phase wurde unter Kühlung mit verd. H_2SO_4 angesäuert und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte wurden durch Ausschütteln mit NaHCO_3 -Lösung von ev. vorhandenen Carbonsäuren befreit, getrocknet und nach Abdunsten des Äthers destilliert. Bei 0,1 Torr und $130\text{--}160^\circ$ Badtemp. gingen gelbliche Kristalle über. Aus Benzol-Petroläther weiße Kristalle vom Schmp. 124 bis $125,5^\circ$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Ber. C 67,02, H 7,31, N 7,82. Gef. C 66,87, H 7,16, N 7,64.

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Spektrometer Modell 21* mit NaCl- bzw. CaF₂-Optik ermittelt. Die Lösungsaufnahmen erfolgten größtenteils in CCl₄ und CS₂, fallweise in CH₂Cl₂.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor des Institutes von Herrn *Bieler* ausgeführt.

Herrn Professor Dr. *F. Wessely* möchten wir für die Überlassung des Arbeitsgebietes und die entgegenkommende Unterstützung unserer Arbeit bestens danken.

* Die Anschaffung des Spektrometers erfolgte dankenswerterweise durch die Rockefeller Foundation.