

# Über die Umsetzung von o-Benzochinol-acetaten mit Aminen

Von

F. Langer, E. Zbiral und F. Wessely

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 9. Juli 1959)

o-Benzochinolacetate reagieren mit den verschiedensten primären und sekundären aliphatischen sowie aromatischen Aminen mit einigen Ausnahmen sehr leicht unter Bildung entsprechender N-substituierter meta-Amino-phenole. Diese Möglichkeit erhöht die Bedeutung der o-Benzochinolacetate als Ausgangsstoffe für Synthesen sonst schwer zugänglicher Stoffe.

In der Reihe der Arbeiten<sup>1</sup>, in denen über die Addition von Reagentien des Typs H-A an o-Benzochinol-acetate und die dabei entstehenden m-substituierten Phenolderivate berichtet wurde, sind die Amine auf ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber dieser Körperklasse noch nicht untersucht worden. Prinzipiell waren aber ein ähnlicher Reaktionsweg und analoge Reaktionsprodukte zu erwarten. Formal ähnliche, unseren Umsetzungen entsprechende Reaktionen wurden in neuerer Zeit von R. Adams durchgeführt<sup>2</sup>. Wir erhielten im wesentlichen die erwarteten N-substituierten m-Aminophenole. Im Hinblick auf das breite Spektrum von

---

<sup>1</sup> F. Wessely, L. Holzer und H. Vilcsek, Mh. Chem. **83**, 1254 (1952); F. Wessely und J. Kollan, Mh. Chem. **84**, 124 (1953); F. Wessely, L. Holzer und H. Vilcsek, Mh. Chem. **84**, 655 (1953); O. Polansky, E. Schinzel und F. Wessely, Mh. Chem. **87**, 24 (1956); F. Wessely und E. Zbiral, Ann. Chem. **605**, 98 (1957); J. Kollan und F. Wessely, Mh. Chem. **88**, 118 (1957); F. Langer und F. Wessely, Mh. Chem. **88**, 298 (1957); F. Langer, F. Wessely, W. Specht und P. Klezl, Mh. Chem. **89**, 239 (1958).

<sup>2</sup> R. Adams und R. A. Wankel, J. amer. chem. Soc. **73**, 131 (1951); R. Adams und K. A. Schowalter, J. amer. chem. Soc. **74**, 2597 (1952); R. Adams und B. H. Braun, J. amer. chem. Soc. **74**, 5869 (1952); R. Adams, B. H. Braun und S. H. Pomerantz, J. amer. chem. Soc. **75**, 4642 (1953); **76**, 702 (1954).

Aminen, die umgesetzt wurden, dürfte dieser Methode ein präparativer Wert zukommen, da viele der dargestellten Verbindungen, wenn überhaupt, so nur schwer darstellbar sind und als Ausgangsmaterialien für Synthesen Verwendung finden können.

Unter den eingesetzten Aminen befanden sich  $\text{NH}_3$ , primäre und sekundäre Amine (offenkettig und cyclisch) sowie primäre aromatische Amine. In einigen Fällen wurde die postulierte Struktur eines N-substituierten m-Aminophenols durch eindeutige Vergleichssynthese sichergestellt<sup>3</sup>, in anderen Fällen ließ sich die erwartete Konstitution durch die Brom-titration zur Ermittlung der freien o- und p-Stellen erhärten<sup>4</sup>. Für die Produkte, bei denen die Substituentenstellung nicht durch eine der eben angegebenen Methoden bewiesen wurde, nehmen wir die analoge Konstitution eines N-substituierten m-Aminophenols an.

Grundsätzlich verfahren wir bei den Umsetzungen nach zwei Arten:

*Methode A:* Das Amin wurde in Form der N-Lithium-Verbindung zur Reaktion eingesetzt.

*Methode B:* Das Amin wurde in freier Form mit dem Chinolacetat zur Umsetzung gebracht.

Die aus den nachstehend angeführten Tabellen ersichtlichen Umsetzungen zeigen — der jeweils eingetretene Aminrest wird mit R bezeichnet —, daß in den meisten Fällen die Methode A das gleiche Ergebnis wie B liefert. Nur bei den Umsetzungen des 2-Methyl-o-benzochinolacetats waren größere Diskrepanzen hinsichtlich der Ausbeute der Reaktionsprodukte zu beobachten. Hier ist der Methode A der Vorzug zu geben.

Unverständlicherweise liefert die Umsetzung mit  $\text{NH}_3$  äußerst geringe Mengen an phenolischem Reaktionsprodukt.

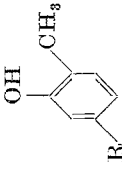

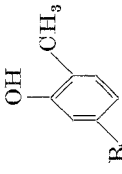

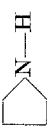

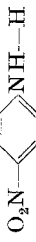
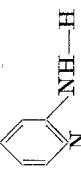
Wie weiters aus Tab. 1 zu entnehmen ist, fällt auf, daß besonders bei der Umsetzung der offenkettigen sekundären Amine mit dem 2-Methyl-o-benzochinolacetat nach der Methode A jeweils o-Kresol entsteht. Dies kann nur durch eine Reduktionswirkung seitens des Amins erklärt werden. Soweit die offenkettigen Amine untersucht wurden, dürfte hier ein deutlicher „Gang“ im Reaktionsverlauf in Abhängigkeit von der Verzweigung und Kettenlänge der Alkylsubstituenten am Stickstoff vorliegen.

### Experimenteller Teil

Zunächst soll hier die allgemeine Methodik beschrieben werden, nach der die o-Benzochinolacetate mit den Aminen bzw. ihren N-Li-Verbindungen umgesetzt wurden. Auf eventuelle Abweichungen von dieser Arbeitsweise wird im konkreten Fall eingegangen.

<sup>3</sup> Siehe dazu die entsprechenden Stellen des experimentellen Teils.

<sup>4</sup> B. Smith, Acta chem. scandin. **11**, 839 (1957).

Amin R—H	phenol. Reaktionsprod. (Ausb.), allgem. Konstitut.	Amin R—H	phenol. Reaktionsprod. (Ausb.), allgem. Konstitut.
NH <sub>2</sub> —H	 <p>I, Meth. A (1%) Schmp. 159—161<sup>5</sup></p>		 <p>VII, Meth. A (95%) Meth. B (65%) Schmp. 162°</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<p>II, Meth. A (44%) Schmp. 90—91° Bromtitr.: 2 freie o- und p- Stellen</p>		<p>VIII, Meth. B (67%) Schmp. 152°</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<p>III, Meth. A (52%) Schmp. 93—95°</p>		<p>IX, Meth. A (97%) Meth. B (3%) Schmp. 160°</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<p>IV, Meth. A (50%) Meth. B (0%) Schmp. 93—94° Bromtitr.: 2 freie o- und p- Stellen</p>	<p>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH—H</p>	<p>X, Meth. B (83%) Schmp. 127°</p>
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	<p>Meth. B, kein Reaktions- produkt</p>		<p>XI, Meth. B (42%) Schmp. 100°</p>
$\text{H} - \text{NH} - \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	<p>V, Meth. A (10%) Schmp. 98—99° Meth. B (0%)</p>		<p>XII, Meth. B (10%) Schmp. 139°</p>
$\text{H} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOC}_2\text{H}_5$	<p>VI, Meth. A (25%) Schmp. 59—61° Bromtitr.: 2,1 freie o- und p- Stellen</p>		<p>XIII, Meth. B (35%) Schmp. des Pikrats 241—245° (Zers.) Bromtitr.: 1,97 freie o- und p- Stellen</p>
<p>Di-n-octylamin</p> $\begin{array}{c} (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<p>Meth. A 50% o-Kresol Meth. A 20% o-Kresol</p>	<p>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N—H</p> <p>(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>N—H</p>	<p>Meth. A 20% o-Kresol</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 - \text{N} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \end{array}$	<p>Nach Meth. A und B Verharzung</p>	<p>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N—H</p>	<p>XIV, Meth. A (20%) und 15% o-Kresol XV, Meth. B (60%) und 3—5% o-Kresol</p>

<sup>5</sup> E. Nöthing und A. Collin, Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 270 (1884).

Tabelle 2. Umsetzungsprodukte des 2,4-Dimethyl-o-benzochinolin-acetats mit Aminen

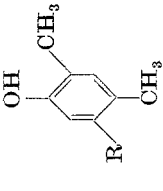

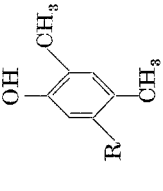
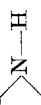

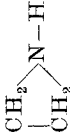

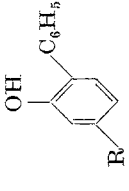

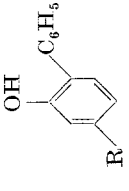
Amin R—H	phenol. Reaktionsprod. (Ausb.), allgem. Konstitut.	Amin R—H	phenol. Reaktionsprod. (Ausb.), allgem. Konstitut.
NH <sub>3</sub> —H	 <p>XVI, Meth. A (1%) Meth. B (0%) Schmp. 158—160<sup>6</sup></p>		 <p>XX, Meth. B (74%) Schmp. 128<sup>6</sup></p>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH—H	<p>XVII, Meth. A (50%) Meth. B (25%) Schmp. 61—63<sup>6</sup></p> <p>Bromtitr.: 0,96 freie o- und p-Stellen</p>		<p>XXI, Meth. A und B (84%) Schmp. 145<sup>6</sup></p>
H—NH—CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<p>XVIII, Meth. B (50%) Schmp. 87—88<sup>6</sup></p>		<p>XXII, Meth. B (83%) Schmp. 95<sup>6</sup></p>
H—NH—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<p>XIX, Meth. B (57%) Schmp. 76—77<sup>6</sup></p> <p>Bromtitr.: 1,06 freie o- und p-Stellen</p>		<p>Nach Meth. B Verharzung</p>

Tabelle 3. Umsetzungsprodukte des 2-Phenyl-o-benzochinolin-acetats mit Aminen

Amin R—H	phenol. Reaktionsprod. (Ausb.), allgem. Konstitut.	Amin R—H	phenol. Reaktionsprod. (Ausb.), allgem. Konstitut.
	 <p>XXIII, Meth. B (83%) Schmp. 177<sup>6</sup></p>		 <p>XXIV, Meth. B (88%) Schmp. 107<sup>6</sup></p>

<sup>6</sup> E. Bamberger und E. Reber, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 2267 (1907).

## Methode A

Das Amin wurde in absol. Tetrahydrofuran (THF) gelöst und von einer äther. Phenyl-Li-lösung soviel zugegeben, daß von dem im Überschuß angewandten Amin 2 Mol der Lithium-verbindung pro Mol Chinolacetat entstehen konnten. Zu diesem heterogenen Gemisch, das auf  $-60^{\circ}$  gekühlt wurde, gaben wir eine ebenso tief vorgekühlte Lösung des Chinolacetats in THF in einem Guß dazu. Dann wurde aus der Kältemischung genommen. Den Eintritt der Reaktion, meist zwischen  $-30$  bis  $-40^{\circ}$ , konnte man meistens an einer deutlichen Veränderung der Farbe nach violett hin erkennen. Man ließ 5 Min. bei dieser Temperatur stehen, taute schließlich auf Zimmertemp. auf und überließ das Reaktionsgemisch dann 2 Stdn. sich selbst. Dann wurde mit Eisessig bis zur sauren Reaktion versetzt, Wasser hinzugefügt und mit Äther mehrere Male ausgeschüttelt. Aus der so erhaltenen Ätherlösung wurde auf die übliche Weise durch Destillation bei 0,1 Torr das Reaktionsprodukt gewonnen. Das Umkristallisieren erfolgte in den meisten Fällen aus Benzol-Petroläther. Die für die Reaktion eingesetzten Substanzmengen sind nur manchmal angegeben worden. In allen übrigen Fällen wurden ähnliche Mengenverhältnisse eingehalten.

## Methode B

Die freie Base wurde fast immer ohne Zusatz eines Lösungsmittels in der zwei- bis vierfachen Menge mit dem o-Benzochinolacetat zusammengebracht und auf dem siedenden Wasserbad 0,5 bis 4 Stdn. belassen. In manchen Fällen setzte die Reaktion gleich zu Beginn unter stürmischen Aufsieden ein. In allen Fällen trat eine deutliche Braunverfärbung des Reaktionsgemisches ein. Danach versetzte man mit  $H_2O$  und gleichzeitig mit 10proz. NaOH, filtrierte von ungelösten Rückständen ab und fällte das phenolische Reaktionsprodukt durch Einleiten von  $CO_2$  wieder aus. Nach dem Abtrennen mit Äther wurde jeweils der gewonnene Rückstand im Kugelrohr bei 0,1 Torr destilliert. Das Umkristallisieren erfolgte in den meisten Fällen aus Benzol-Petroläther. Wurde hingegen ein anderes Lösungsmittel zum Umkristallisieren verwendet, so wird darauf gesondert hingewiesen.

Allgemeines über die Durchführung der Bromtitration zur Ermittlung der freien o- und p-Stellen<sup>4</sup>.

Man löste ca. 50 mg der Probe in 10 ml Eisessig auf, fügte 2,5 ml konz. HCl und 0,4 ml gesätt. KBr-Lösung hinzu. Das angegebene Gemisch versetzte man mit 10—15 ml n/10-KBrO<sub>3</sub>-Lösung und überließ die Lösung 10 Minuten sich selbst. Die Ermittlung des Bromverbrauches erfolgte jodometrisch. In allen Fällen, in denen ein sekundärer Stickstoff vorlag, war der für eine maßanalytische Methode notwendige rasche und eindeutige Umschlag zu erkennen. Ein solcher war aber nicht bei den Substanzen, die einen tertiären Stickstoff enthielten, zu erhalten. Daher war für letztere Fälle eine Erhärtung der angegebenen Konstitution auf diesem Wege nicht möglich. Die gewonnenen Werte finden sich jeweils in den Tabellen.

Umsetzungen mit dem 2-Methyl-o-benzochinol-acetat

I.\* 0,2 g Li wurden in 50 ml flüss.  $NH_3$  eingetragen und etwas  $Fe(NO_3)_3$  zur Beschleunigung der Amidbildung zugegeben. Danach wurde das 2-Methyl-o-benzochinol-acetat (1,7 g, d. i. 10 mMol), gelöst in 10 ml absol. Äther,

\* Formelnummer des phenol. Reaktionsprodukts (s. Tabellen!).

zugefügt. Nach 16 Stdn. Stehzeit war das  $\text{NH}_3$  abgedampft, und es wurde wie üblich aufgearbeitet. Bei der Destillation im Kugelrohr sublimierten zwischen  $130\text{--}160^\circ$  derbe weiße Nadeln. Ausb. 15 mg (1% d. Th.). Schmp.  $159\text{--}161^\circ$  (2-Methyl-5-amino-phenol). Diese Substanz ist bereits sehr früh in der Literatur beschrieben <sup>5</sup>.

II. Nach Meth. A erhielt man als unmittelbares Reaktionsprodukt ein zähflüssiges Öl, das zwischen  $130\text{--}160^\circ$  übergang und fast zur Gänze kristallisierte. Ausb. 44%, 2-Methyl-5-isoamylamino-phenol. Schmp.  $90\text{--}91^\circ$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$ . Ber. C 74,91, H 9,87, N 7,25.  
Gef. C 74,57, H 9,91, N 7,38.

III. Nach Meth. A erhielten wir nach der oben angegebenen Aufarbeitungsweise ein zähflüssiges, braun verfärbtes Öl bei einer Badtemp. von  $160\text{--}190^\circ$ , das fast zur Gänze kristallisierte. Nach dem Umlösen lag der Schmp. bei  $93\text{--}95^\circ$ . Ausb. 52% d. Th. 2-Methyl-5-n-amylamino-phenol:

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$ . Ber. N 7,25. Gef. N 7,35.

IV. Nach Meth. A wurden 0,4 g (2,5 mMol) 2-Methyl-o-benzochinol-acetat, gelöst in 3 ml absol. THF mit der Li-Verbindung des Isobutylamins, die durch Zugabe von 5 ml 0,5 n- $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$ -Lösung gewonnen wurde, vereinigt. Man erhielt ein stark braun verfärbtes Reaktionsprodukt, das bei  $140\text{--}160^\circ$  Badtemp. destillierte. Ausb. 210 mg (50% d. Th.). Schmp. des 2-Methyl-5-isobutylamino-phenols:  $93\text{--}94^\circ$ .

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$ . Ber. C 74,24, H 9,56, N 7,81.  
Gef. C 73,70, H 9,86, N 7,70.

V. Nach Meth. A eingesetzte Mengen: 20 mMol Glycinäthylester, 18 mMol einer äther. Phenyllithium-lösung und 10 mMol 2-Methyl-o-benzochinol-acetat. Bei dieser Reaktion trat starke Verharzung ein. Auch die Destillation verlief unter teilweiser Zersetzung. Als erste Fraktion isolierten wir ein wenig Diphenyl (dieses verdankt seine Entstehung der Darstellung der Phenyllithium-lösung). Das eigentliche Reaktionsprodukt ging bei  $150\text{--}160^\circ$  über. Nach dem Umlösen zeigte der N-[(3-Hydroxy-4-methyl-phenyl)]-glycinäthylester den Schmp.  $98\text{--}99^\circ$ . Ausb. 10% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ . Ber. C 62,78, H 7,20, N 6,69.  
Gef. C 63,14, H 7,23, N 6,88.

Nach Meth. B wurde der Glycinäthylester nicht in freier Form, wie die anderen Amine, eingesetzt, sondern in absol. THF gelöst, um der sehr rasch eintretenden Bildung des Diketopiperazins entgegenzuwirken. Trotzdem konnte man hier fast das gesamte eingesetzte 2-Methyl-o-benzochinol-acetat wieder zurückgewinnen.

VI. Meth. A: Eingesetzte Mengen: 10 mMol 2-Methyl-o-benzochinol-acetat, 20 mMol  $\beta$ -Alaninäthylester und 20 mMol einer äther. Phenyllithium-lösung. Nach 12 Stdn. Reaktionszeit wurde mit 2 ml Eisessig umgesetzt und 25 ml  $\text{H}_2\text{O}$  zugefügt. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther wurde wie üblich aufgearbeitet. Bei  $90\text{--}100^\circ$  Badtemp. ging zunächst etwas Diphenyl über, bei  $180\text{--}200^\circ$  folgte das erwartete Reaktionsprodukt unter teilweiser Zers. als gelbes, zähflüssiges Öl. Nach dem Umlösen aus  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  konnte die Substanz nochmals, ohne Zersetzungserscheinungen, destilliert werden. Das weitgehend kristallisierende Destillat wurde danach aus

Benzol-Petroläther umkristallisiert. Weiße Nadeln des N-[(3-Hydroxy-4-methyl)-phenyl]- $\beta$ -alaninäthylesters, Schmp. 59—61°; Ausb. 25% d. Th.

$C_{12}H_{17}NO_3$ . Ber. N 6,27. Gef. N 6,45.

VII. Nach Meth. B lag die Ausbeute bei 65%, nach Meth. A bei 95%. Schmp. des N-[(3-Hydroxy-4-methyl)-phenyl]-piperidins: 162—163°.

$C_{12}H_{17}NO$ . Ber. C 75,35, H 8,96, N 7,32.

Gef. C 75,43, H 9,06, N 7,28.

VII konnte auf folgendem eindeutigem Weg<sup>7</sup> dargestellt werden: 5 mMol  $Br(CH_2)_5Br$  und 15 mMol 3-Methoxy-4-methylanilin<sup>8</sup> wurden langsam auf 100° erwärmt. Nach 10 Min. begann die Abscheidung eines Niederschlages, nach 30 Min. war das grünlich verfärbte Reaktionsgemisch zum großen Teil erstarrt und wurde noch 3 Stdn. auf 120—125° erhitzt. Anschließend setzten wir 20 ml wäßriger HBr ( $d = 1,38$ ) zu und ließen 3 Stdn. unter Rückfluß kochen, dampften zur Trockene ein und nahmen in n-NaOH auf. Geringe Mengen ungelösten Materials wurden abfiltriert, die alkalische Lösung mit  $CO_2$  gesättigt und mit Benzol ausgeschüttelt. Aus dem Extraktionsrückstand entfernten wir durch Sublimation die Hauptmenge des 3-Hydroxy-4-methyl-anilins und lösten aus Benzol-Äthanol unter Zusatz von Tierkohle um. Die so gewonnenen Kristalle waren nach der Mischschmelzpunktsprobe mit Verbindung VII identisch. Ausb. 31,4% d. Th., bezogen auf eingesetztes  $Br(CH_2)_5Br$ .

VIII. Die Umsetzung erfolgte hier nach Meth. B. Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde aus verd. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 65% d. Th.; Schmp. des N-[(3-Hydroxy-4-methyl)-phenyl]-morpholins: 152°.

$C_{11}H_{15}NO_2$ . Ber. C 68,37, H 7,82, N 7,25.

Gef. C 68,23, H 7,80, N 7,25.

IX. Nach Meth. A konnten hier 97% des erwarteten Reaktionsproduktes gewonnen werden, während nach Meth. B nur 3% isolierbar waren. Führt man hingegen die Reaktion mit Pyrrolidin in absol. THF durch (1,5 g Pyrrolidin ad 25 ml THF + 0,83 g 2-Methyl-o-benzochinol-acetat), so konnten nach 1 Stde. Rückflußkochen 22% des N-[(3-Hydroxy-4-methyl)-phenyl]-pyrrolidins gewonnen werden.

$C_{11}H_{15}NO$ . Ber. C 74,54, H 8,53, N 7,90.

Gef. C 74,67, H 8,67, N 8,02.

X. Meth. B; bei der Aufarbeitung wurde zuerst das Anilin bei 12 mm entfernt und der Rückstand bei 0,1 Torr und einer Badtemp. von 135—140° destilliert. Das erhaltene 3-Hydroxy-4-methyl-diphenylamin zeigte nach dem Umlösen den Schmp. 126—127°.

$C_{13}H_{13}NO$ . Ber. C 78,36, H 6,58, N 7,03.

Gef. C 78,53, H 6,46, N 6,99.

Zum Vergleich wurde X auf folgendem Wege dargestellt<sup>9</sup>: je 3 mMol

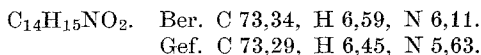
<sup>7</sup> Vgl. z. B.: A. H. Sommers und S. E. Aaland, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5280 (1953); M. Scholtz und E. Wassermann, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 852 (1907); J. v. Braun, ibid. **37**, 3210 (1904).

<sup>8</sup> F. Ullmann und R. Fitzenkam, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 3787 (1905).

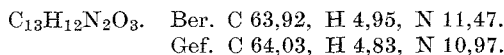
<sup>9</sup> Vgl. D. R. P. 46869; Friedl. Fortschr. Theerfarbenfabr. **2**, 12 (1891).

Anilinchlorhydrat und 3-Methoxy-4-methyl-anilin<sup>8</sup> beließen wir in einem Bombenrohr 8 Stdn. bei 210—215°. Danach nahmen wir mit Wasser auf, machten mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch und schüttelten mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten Extrakte hinterließen nach Entfernung des Lösungsmittels ein Amingemisch, aus dem durch Destillation bei 145—160° und 0,1 Torr das rohe 3-Methoxy-4-methyl-diphenylamin abgetrennt werden konnte. Diese Fraktion wurde einmal aus Petroläther-Äther umgelöst (Schmp. 120—125°, Ausb. 21%) und ohne weitere Reinigung mit einem Gemisch von 3 ml HBr (*d* = 1,38) und 2 ml Eisessig 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das nach dem Abkühlen mit einem Überschuß an 25proz. NaOH versetzte Reaktionsgemisch wurde filtriert, mit CO<sub>2</sub> gesättigt und mehrmals ausgeäthert. Den Extraktionsrückstand destillierten wir bei 0,1 Torr. Zwischen 160—170° fiel in 97% Ausbeute ein kristallin erstarrendes Öl an. Die nach dem Umlösen erhaltenen Kristalle zeigten im Gemisch mit X keine Depression.

XI. Meth. B: Nach dem Abkühlen trug man das Reaktionsgemisch in 30 ml 10proz. NaOH ein und schüttelte mit Äther aus. Die wäßrige Phase neutralisierten wir mit verd. HCl und extrahierten mit Äther. Der Extraktionsrückstand gab bei einer Badtemp. von 180—190° ein zähes, langsam kristallisierendes Öl in 42% Ausb. Schmp. des 3-Hydroxy-4'-methoxy-4-methyl-diphenylamins: 99—101° (aus Tetrachlorkohlenstoff). Umwandlungsp. 93—94°.

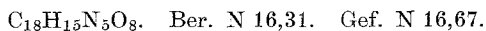


XII. Meth. B: Nach 3 Stdn. Reaktionszeit verrührte man das dunkelbraune Reaktionsgemisch mit Alkohol, ließ über Nacht stehen, wobei die Hauptmenge des nicht umgesetzten p-Nitroanilins auskristallisierte. Nach Abtrennung desselben wurde das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit 20 ml n-NaOH versetzt und einmal mit Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase sättigten wir mit CO<sub>2</sub> und schüttelten mit Äther aus. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir nach dem Umlösen aus Benzol unter gleichzeitiger Reinigung mit Aktivkohle rote, durchsichtige Blättchen des 3-Hydroxy-4-methyl-4'-nitrodiphenylamins vom Schmp. 138—139,5°. Ausb. 10% d. Th.



XIII. Meth. B: Nach 6stdg. Reaktionszeit erhielt man bei der Destillation zunächst eine Fraktion, die bei 100—130° übergang und nicht weiter untersucht wurde, danach ging das eigentliche Reaktionsprodukt bei 200—220° Badtemp. als gelbes, glasig erstarrendes Öl über, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausb. 35% d. Th.

Zur Charakterisierung des N-[(3-Hydroxy-4-methyl)-phenyl]-2-amino-pyridins wurde das Pikrat dargestellt, das bei 241—245° (unt. Zers.) schmolz.



Mit der Li-Verbindung des Diphenylamins und dem 2-Methyl-o-benzochinol-acetat konnte nach der üblichen Aufarbeitung ein bei 0,1 Torr und einer Badtemp. von 50—70° übergehendes, stark phenolisch riechendes Öl als einziges Reaktionsprodukt erhalten werden. Die gaschromatographische Untersuchung ergab, daß es sich hier vorwiegend um o-Kresol handelte. Ausb. bezogen auf eingesetztes 2-Methyl-o-benzochinolacetat: 20%.

Mit Äthylenimin gelang es nicht, unter den im allgemeinen experimen-



tellen Teil angegebenen Reaktionsbedingungen, sowohl nach der Meth. A wie auch nach der Meth. B mit dem 2-Methyl-chinolacetat ein Phenol zu erhalten. Es trat in beiden Fällen sehr rasch Verharzung ein.

**XIV.** Meth. A: Eingesetzte Mengen: 10 mMol 2-Methyl-benzochinol-acetat, 2,6 g Di-n-butylamin, gelöst in 20 ml absol. THF und 20 mMol Phenyl-lithium. Reaktionszeit 10 Stdn. Bei der Destillation ging von 90—100° ein öliger Anteil über, der gaschromatographisch eindeutig als o-Kresol identifiziert werden konnte. Ausb. 15%. Zwischen 130—150° ging dann das erwartete Reaktionsprodukt als stark rot verfärbtes Öl über, welches sowohl in Alkali als auch in Säure löslich war. Da es sehr luftempfindlich war, acetylierten wir sofort mit Acetanhydrid-Pyridin. Die Ausb. an dem farblosen, öligen N-[(3-Acetoxy-4-methyl)-phenyl]-di-n-butylamin betrug 20% d. Th.

$C_{17}H_{27}NO_2$ . Ber. C 73,24, H 9,74, N 5,05.  
Gef. C 72,67, H 9,25, N 4,75.

Mit der Li-Verbindung des Di-n-octylamins und dem 2-Methyl-o-benzochinol-acetat konnte nach den üblichen Reaktionsbedingungen und der üblichen Aufarbeitungsweise als einziges definiertes Reaktionsprodukt o-Kresol in einer Ausb. von 50% erhalten werden.

Ebenso gewannen wir, wenn wir die Li-Verbindung des Di-iso-butylamins für die Reaktion einsetzten, nur o-Kresol in einer Ausb. von 20%.

**XV.** Meth. B: 10 mMol 2-Methyl-o-benzochinol-acetat, gelöst in 6 ml  $CCl_4$ , ließ man mit 2 g Diäthylamin einige Stdn. am Wasserbad stehen. Dabei trat Abscheidung einer größeren Menge von weißen Kristallen ein; bei diesen dürfte es sich auf Grund der Wasserlöslichkeit und der Cl<sup>-</sup>-Reaktion um das Hydrochlorid des Diäthylamins handeln. Untersuchungen über diese eigenartige Bildung wurden nicht durchgeführt. Nach dem Ausschütteln der  $CCl_4$ -Lösung mit Wasser arbeiteten wir wie üblich auf und erhielten zunächst ein braun verfärbtes Öl, das bei einer Badtemp. von 130—140° übergang. Wir lösten noch einmal in 50 ml 5proz. HCl auf und schüttelten mehrere Male mit Äther aus. Aus diesem Ätherextrakt ließ sich o-Kresol in 3—5proz. Ausb. isolieren. Die wäßrige salzsaure Lösung wurde mit  $NaHCO_3$  auf pH = 8 gebracht, wobei sich ein Öl abschied, das das erwartete 2-Methyl-5-diäthylamino-phenol darstellte. Es wurde nochmals bei einer Badtemp. von 135—140° destilliert; es färbt sich an der Luft allmählich braun. Ausb. 60% d. Th.

$C_{11}H_{17}NO$ . Ber. N 7,81. Gef. N 7,99.

Umsetzungen mit dem 2,4-Dimethyl-o-benzochinol-acetat

**XVI.** In 25 ml absol. THF wurde 10 Min. lang ein getrockneter  $NH_3$ -Strom eingeleitet. Danach setzten wir 25 ml einer 0,6 n- $C_6H_5Li$ -Lösung dazu, wobei sich das  $LiNH_2$  abschied. Dann versetzte man mit 1,5 g 2,4-Dimethyl-o-benzochinol-acetat und ließ 4 Stdn. stehen. Es schied sich ein dunkelbrauner Niederschlag ab. Nach der gewöhnlichen Aufarbeitung konnten bei einer Badtemp. von 130—150° und 0,1 Torr 30 mg des erwarteten Reaktionsproduktes als derbe, etwas gelb verfärbte Nadeln isoliert werden. Ausb. 1% d. Th. Das 2,4-Dimethyl-5-amino-phenol stimmt im Schmp. mit dem in der Literatur angegebenen<sup>6</sup>, entsprechenden Präparat überein.

Nach Meth. B gelang es nicht, XVI zu gewinnen.

**XVII.** Unter ganz gleichen Bedingungen wie für III erhielten wir 2,4-Dimethyl-5-n-amylamino-phenol als ein bei einer Badtemp. von 140—160°

übergehendes zähflüssiges Öl, das nach nochmaliger Destillation spontan kristallisierte. Umlösen aus Benzol-Petroläther erfolgte bei  $-15^{\circ}$ . Weiße Kristallnadeln vom Schmp.  $61-63^{\circ}$ . Ausb. 50% d. Th.

$C_{13}H_{21}NO$ . Ber. N 6,76. Gef. N 6,98.

Nach Meth. B lag die Ausb. von XVII bei 25%.

**XVIII.** Meth. B: Auch hier führten wir aus denselben Gründen, wie bereits für V beschrieben wurde, die Reaktion in absol. THF als Lösungsmittel durch (5 g Glycinäthylester, gelöst in 10 ml absol. THF und 4,5 g 2,4-Dimethyl-o-benzochinol-acetat, gelöst in 15 ml absol. THF). Man beließ  $2\frac{1}{4}$  Stdn. unter Rückfluß. Danach versetzten wir mit 50 ml Äther und schüttelten mehrere Male mit Äther aus. Bei der nachfolgenden Destillation des Ätherrückstands erhielt man als 1. Fraktion 2,5 g eines bei einer Badtemp. von  $90-120^{\circ}$  übergehenden gelben Öls, das sich als unverändertes 2,4-Dimethyl-o-benzochinol-acetat erwies. Die 2. Fraktion war ein zähflüssiges, braun verfärbtes Öl ( $140-160^{\circ}$ ), welches zur Gänze zu Kristallen erstarrte. Nach dem Umlösen lag der Schmp. des N-[(3-Hydroxy-4,6-dimethyl)-phenyl]-glycinäthylesters bei  $87-88^{\circ}$ . Ausb., bezogen auf umgesetztes Chinolacetat 50% d. Th.

$C_{12}H_{17}NO_3$ . Ber. C 64,55, H 7,68. Gef. C 63,77, H 7,35.

**XIX.** Meth. B: Unter den gleichen Bedingungen wie bei XVIII erhielten wir nach einer geringen Menge eines bei  $90-140^{\circ}$  übergehenden Vorlaufs das erwartete Reaktionsprodukt als gelbes viskoses Öl, das bei  $150-180^{\circ}$  destillierte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol-Petroläther mit dazwischengeschalteten Redestillationen konnte der N-[(3-Hydroxy-4,6-dimethyl-phenyl)- $\beta$ -alaninäthylester mit dem Schmp.  $76-77^{\circ}$  gewonnen werden. Ausb. 57% d. Th.

$C_{13}H_{19}NO_3$ . Ber. N 5,90. Gef. N 6,07.

**XX.** Meth. B: Reaktionszeit 30 Min. Nach der allgemeinen Aufarbeitungsmethode isolierten wir ein gelbes, bei  $150-160^{\circ}$  übergehendes Öl, das alsbald kristallisierte. Schmp. des N-[(3-Hydroxy-4,6-dimethyl)-phenyl]-piperidins:  $128^{\circ}$ ; Ausb. 74% d. Th.

$C_{13}H_{19}NO$ . Ber. C 76,05, H 9,33, N 6,82.  
Gef. C 75,62, H 9,14, N 6,81.

**XXI.** Sowohl nach Meth. A wie auch nach Meth. B entstanden 84% d. Th. an dem zu erwartenden Reaktionsprodukt, das bei  $140-160^{\circ}$  (0,05 Torr) übergang. Nach dem Umlösen lag der Schmp. des N-[(3-Hydroxy-4,6-dimethyl)-phenyl]-pyrrolidins bei  $145-146^{\circ}$ .

$C_{13}H_{17}NO$ . Ber. C 75,35, H 8,96. Gef. C 75,13, H 8,71.

**XXII.** Meth. B: Bei der Destillation ( $140-145^{\circ}$ ) fiel das Reaktionsprodukt zunächst als leicht gelbes Öl an, das spontan kristallisierte. Die nach dem Umlösen erhaltenen Kristalle zeigten Dimorphie. Vorerst tritt Schmelzen bei  $86-87^{\circ}$  ein, nach dem Wiedererstarren lag der Schmp. des 5-Hydroxy-2,4-dimethyl-diphenylamins bei  $94-95^{\circ}$ . Ausb. 83% d. Th.

$C_{14}H_{15}NO$ . Ber. C 78,84, H 7,09, N 6,57.  
Gef. C 79,35, H 7,24, N 7,07.

Auf nachfolgendem eindeutigen Syntheseweg<sup>10</sup> gelang es, XXII darzustellen: 1 g 5-Methoxy-2,4-dimethyl-acetanilid<sup>11</sup>, 0,8 g Brombenzol, 0,5 g trockenes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, je eine Spatelspitze Cu-Pulver und KJ und 5 ml Nitrobenzol erhitzen wir während 17 Stdn. in einem Metallbad von 215—220°. Anschließend wurde das Nitrobenzol durch Wasserdampfdestillation entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Durch Umlösen des verbliebenen Kristallbreies aus Benzol-Petroläther ließen sich 0,3 g des Ausgangsmaterials zurückgewinnen. Die Mutterlauge destillierten wir nach Entfernung der Lösungsmittel bei 0,02 Torr und erhielten zwischen 155 und 160° ein spontan kristallisierendes Öl, aus dem durch Umlösen aus Benzol-Petroläther 0,6 g Kristalle vom Schmp. 105—111° anfielen. Dabei handelt es sich offenbar um ein Gemisch von 5-Methoxy-2,4-dimethylacetanilid und N-Acetyl-5-methoxy-2,4-dimethyl-diphenylamin, dessen Auftrennung wir aber nicht versucht haben. Zur Entacetylierung und Entmethylierung nahmen wir 0,2 g des erwähnten Gemisches in 5 ml wäßriger HBr (*d* = 1,38) auf, kochten 9 Stdn. unter Rückfluß und setzten nach dem Abkühlen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bis zur alkalischen Reaktion zu. Ausschütteln mit Äther und Destillation des Lösungsmittelrückstandes (0,05 Torr, 140—150°) gab ein mit Kristallen durchsetztes Öl, ein Gemisch von 5-Hydroxy-2,4-dimethylanilin und der gewünschten Verbindung XXII. Diese blieb beim Ausschütteln der ätherischen Lösung mit HCl 1:1 infolge ihrer geringen Basizität in der organischen Phase gelöst und konnte durch Destillation (siehe oben) rein gewonnen werden. Nach dem Umlösen aus Benzol-Petroläther wurde die Identität der beiden Präparate bewiesen.

Mit Äthylenimin und dem 2,4-Dimethyl-o-benzochinol-acetat trat nach Meth. B, wobei CH<sub>3</sub>OH als Verdünnungsmittel verwendet wurde, Verharzung ein.

#### Umsetzungen mit dem 2-Phenyl-o-benzochinol-acetat

**XXIII.** Das 2-Phenyl-o-benzochinol-acetat gab mit Piperidin nach der Meth. B das N-[(3-Hydroxy-4-phenyl)-phenyl]-piperidin; Schmp. 177—178°, Ausb. 83% d. Th.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO. Ber. C 80,57, H 7,56, N 5,53.  
Gef. C 80,50, H 7,60, N 5,62.

**XXIV.** Meth. B: Gelbes, zähes Öl, das bei 205—210° überging. Umlösen aus Chloroform-Petroläther gab 3-Hydroxy-4-phenyl-diphenylamin, Schmp. 107—108°, Ausb. 88% d. Th.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO. Ber. C 82,73, H 5,79, N 5,36.  
Gef. C 82,62, H 5,84, N 5,43.

Sämtliche Schmelzpunkte wurden im *Kofler*-Apparat bestimmt und sind nicht korrigiert.

Bei den im experimentellen Teil angeführten Destillationen, bei denen keine eigene Angabe gemacht wird, gilt als Druck 0,1 Torr.

<sup>10</sup> Vgl. *I. Goldberg*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 4541 (1907).

<sup>11</sup> *E. G. Boyce, W. P. Rankine und A. Robertson*, J. Chem. Soc. [London] **1930**, 1216.