

Die Reaktion von 5-Methyl-o-chinolacetaten mit Nucleophilen

Ein neuer Zugang zu substituierten m-Hydroxybenzylverbindungen

Von

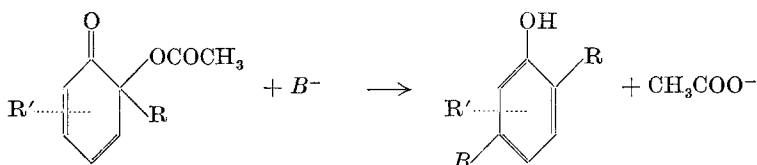
J. Leitich und F. Wessely*

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 2. Dezember 1963)

2,5-Dimethyl-o-chinolacetat reagiert mit einer Base *B* in der Weise, daß *B* in die 5-Methylgruppe eintritt. Man erhält so 2-Methyl-5-(*B*-methyl)-phenole. Ebenso gibt 2,3,5-Trimethyl-o-chinolacetat 2,3-Dimethyl-5-(*B*-methyl)-phenole. Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

Die Reaktion von o-Chinolacetaten¹ mit Nucleophilen führt im allgemeinen über eine 1,4-Addition an das konjugierte Carbonylsystem und Essigsäureabspaltung in *einem* Schritt zu m-substituierten Phenolen:



Mit verschiedensten metallorganischen² und CH-aciden³ Verbindungen, mit Aminen⁴, Cyanid-⁵, Sulfinat-⁶, Sulfit-ion⁷, mit Diäthyl-

* Diese Arbeit sollte meinem verehrten Lehrer und Freund Prof. Dr. A. Franke zu seinem 90. Geburtstag (19. Februar 1964) meine Dankbarkeit bezeugen. Er ging aber zum Schmerze seiner Freunde am Neujahrstage 1964 von uns.

¹ Z. B.: F. Wessely, E. Zbiral und J. Jörg, Mh. Chem. **94**, 227 (1963). Dort auch die älteren Arbeiten.

² F. Wessely, L. Holzer und H. Vilcsek, Mh. Chem. **83**, 1253 (1952).

³ F. Langer, F. Wessely, W. Specht und P. Klezl, Mh. Chem. **89**, 239 (1958).

⁴ F. Langer, E. Zbiral und F. Wessely, Mh. Chem. **90**, 624 (1959).

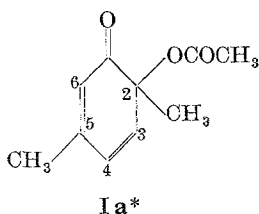
⁵ A. Siegel, P. Stockhammer und F. Wessely, Mh. Chem. **88**, 228 (1957).

⁶ F. Wessely, J. Swoboda und G. Schmidt, Mh. Chem. **91**, 57 (1960); J. Kotlan und F. Wessely, Mh. Chem. **88**, 118 (1957).

⁷ Unveröffentlichte Versuche in diesem Institut.

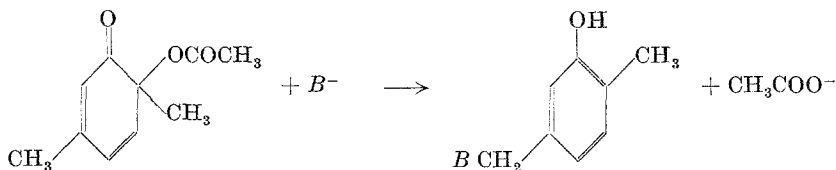
phosphit⁸ und Yliden⁹ als Nucleophilen hat diese Methode präparative Bedeutung erlangt, zumal die benötigten o-Chinolacetate in *einem* Schritt aus den entsprechenden Phenolen durch Einwirkung von Bleitetraacetat¹ zugänglich sind. Einige Nucleophile ordnen sich nicht in dieses Schema ein, wie die Thiole, die uneinheitlich substituierte Phenole liefern⁶, und Hydroxyl-ion, auf dessen Reaktionsweise¹⁰ wir später zu sprechen kommen.

Es war nun von Interesse festzustellen, wie sich in 5-Stellung alkylierte o-Chinolacetate (z. B. **I a** = 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat)



gegen Nucleophile verhielten. Die obige Reaktionsweise ist hier durch die 5-Alkylgruppe unmöglich gemacht; es könnte aber statt der 1,4-Addition eine 1,6-Addition mit analogem Verlauf eintreten.

Die Untersuchung mit verschiedenen Nucleophilen förderte jedoch ein neuartiges, unerwartetes Reaktionsverhalten zutage. Es entstanden entsprechend der Gleichung



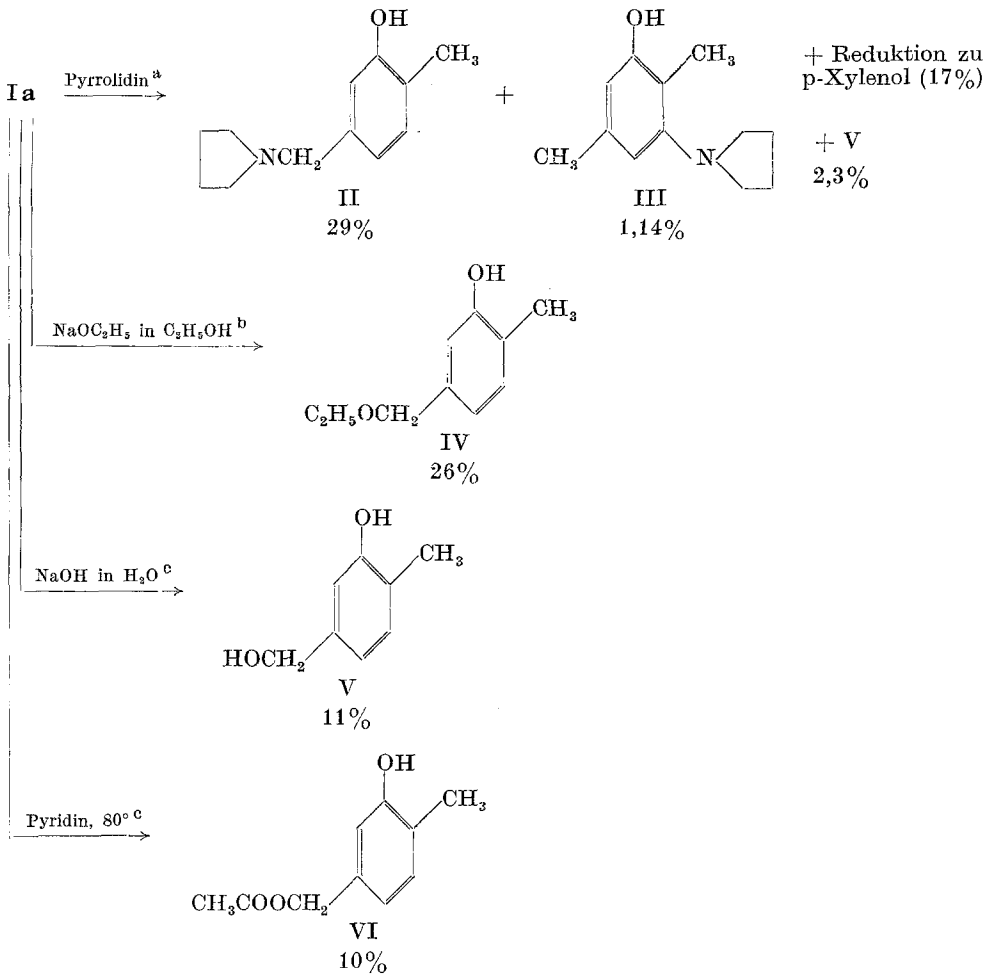
Phenole, welche den nucleophilen Partner in der 5-Seitenkette als Substituent aufwiesen, somit im Falle von **I a** 3-Hydroxy-4-methyl-benzyl-Verbindungen. Die erwartete 1,6-Addition trat vereinzelt als Nebenreaktion auf. Das folgende Schema zeigt einen Teil der erhaltenen Resultate (Ausbeuteangaben beziehen sich auf isolierte reine Produkte):

* Formel **I b** s. S. 120.

⁸ E. Fulmek, A. Siegel, F. Wessely und H. Clodi, Mh. Chem. **91**, 1167 (1960).

⁹ E. Zbiral, Mh. Chem. **91**, 1144 (1960).

¹⁰ A. Siegel, F. Wessely, P. Stockhammer, F. Antony und P. Klezl, Tetrahedron [London] **4**, 49 (1958).



^a Trennung der Produkte durch Extraktion bei verschiedenen pH-Werten.

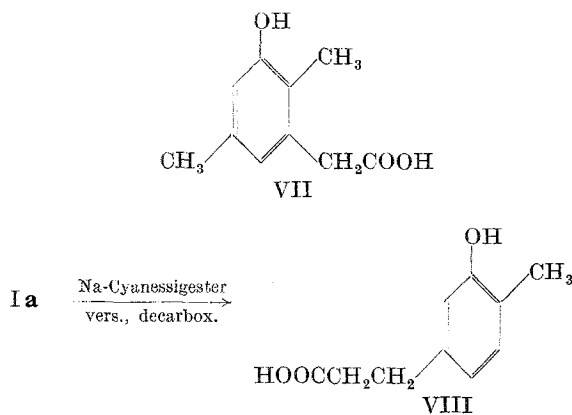
^b Aus dem phenolischen Rohprodukt durch Abpressen und Umkristallisieren.

^c Einziges phenolisches Produkt; fällt in der Phenolfraction weitgehend rein an.

Hiebei fällt besonders die Bildung von Phenolen bei der Umsetzung mit Hydroxyl- und Alkoxyli-onen auf; in Stellung 5 unsubstituierte o-Chinolacetate geben nämlich mit diesen Nucleophilen keinerlei auf Additionen der letzteren zurückführbare Phenole; wäBr. NaOH bewirkt dort lediglich Verseifung der Acetatgruppe und in weiterer Folge Ringsprengung unter Bildung von Carbonsäuren¹⁰. Hier, im Falle von Ia, entsteht jedoch neben diesen Carbonsäuren, die auch hier das Hauptprodukt darstellen (im Formelschema nicht erwähnt), das 2-Methyl-5-hydroxymethylphenol V. Die Reaktion in Pyridin ist ebenfalls be-

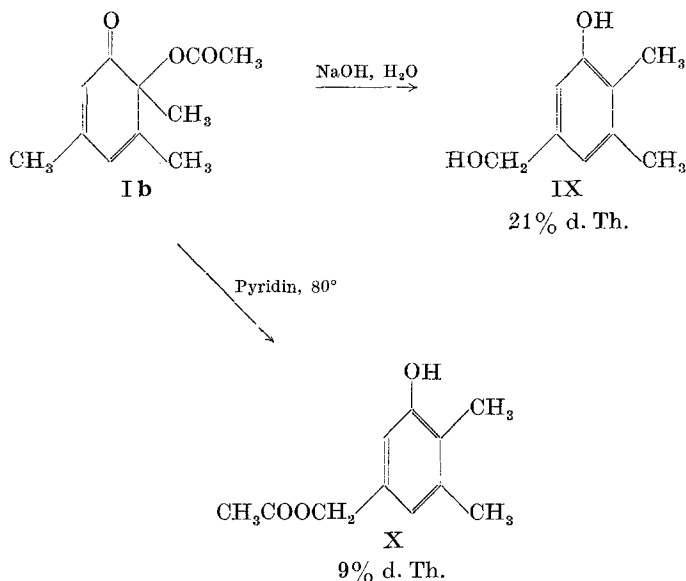
merkwürdig, weil o-Chinolacetate mit freier Stellung 5 unter diesen Bedingungen überhaupt nicht verändert werden. Das eintretende Nucleophil ist hier nicht Pyridin, sondern das aus dem Chinolacetat selbst stammende Acetat-ion. Durch Versuche in Gegenwart von mit ^{14}C markierter Essigsäure wurde gezeigt, daß bei der Bildung von VI keine intramolekulare Umlagerung vorliegt, sondern das Acetat extern addiert wird. Als Hauptprodukte der Reaktion mit Pyridin wurden nur Teere festgestellt; Pyridiniumsalze konnten mit Hilfe einer *Kröhnke*-Reaktion nicht nachgewiesen werden; vielleicht entstehen sie wohl, verharzen jedoch. Verwendung von 2,6-Lutidin statt Pyridin gab ein gleiches Resultat.

Die Reaktion von I a mit einem weiteren Nucleophil, und zwar dem Natriumsalz des Cyanessigesters, war bereits früher untersucht worden³, wobei (nach Verseifung und Decarboxylierung des Produkts) eine Verbindung isoliert worden war, der man vermutungsweise die Struktur eines 1,6-Adduktes (VII) zugeordnet hatte. Nunmehr wurde aber durch eindeutige Vergleichssynthese festgestellt, daß der Verbindung in Wahrheit die Struktur VIII zukommt, womit gezeigt ist, daß sich auch diese Reaktion von I a in das neue Schema einordnet:



Eindeutig nicht in das allgemeine Schema ordnet sich hingegen, genauso wie bei den übrigen o-Chinolacetaten, die schon früher beschriebene Umsetzung von I a mit Schwefelverbindungen, z. B. Thio-laten, ein⁶. Genauso, wie bei den übrigen o-Chinolacetaten der Schwefel nicht nur in die Stellung 5 (1,4-Addition), sondern auch „abnormal“ in 4 und 6 eintritt, sofern diese Positionen frei sind, bevorzugt er auch bei I a den Eintritt in diese letzteren Kernpositionen. Für die Begründung dieses abweichenden Verhaltens des Schwefels ist hier nicht der Platz.

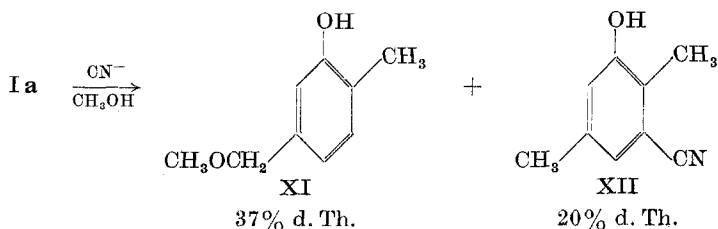
Analog zu I a verlaufen auch die Umsetzungen mit 2,3,5-Trimethyl-o-chinolacetat I b:



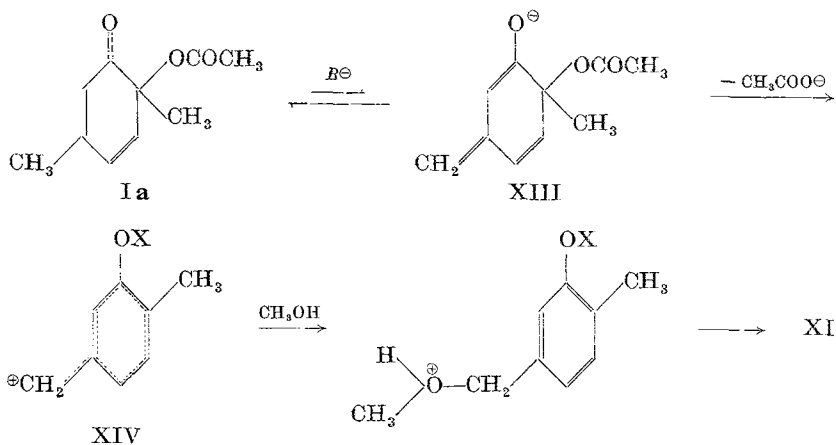
Der Eintritt des Nucleophils erfolgt auch hier bevorzugt in die am C-5 stehende Seitenkette.

Die präparative Bedeutung der vorliegenden Reaktionen ist evident: Sie gestatten die Darstellung der verschiedensten *m*-Hydroxy-benzylverbindungen in zwei Stufen, ausgehend vom 5-methylierten Phenol, welches in erster Stufe durch die Bleitetraacetat-Oxydation in das *o*-Chinolacetat übergeführt wird. Sämtliche dargestellten Verbindungen, mit Ausnahme von V, waren noch nicht in der Literatur beschrieben. Alle angegebenen Ausbeuten entsprechen Erstversuchen und sind wahrscheinlich verbesserungsfähig.

Es erhebt sich nun die Frage nach dem Mechanismus der neuen Reaktionen. Zu ihrer Beantwortung betrachten wir die Reaktion von I a mit NaCN in Methanol, bei welcher ein Gemisch zweier Phenole (XI und XII) entsteht, deren eines der neuen Reaktionsweise und deren anderes der konkurrierenden 1,6-Addition entspricht:



Es fällt hier — außer der Tatsache, daß die 1,6-Addition in relativ großem Ausmaß eintritt — vor allem auf, daß die eingetretenen nucleophilen Partner in den beiden Fällen verschieden sind. (Die gleiche Umsetzung mit 2,3,5-Trimethyl-o-chinolacetat **I b**, wo auch die 1,6-Addition nicht möglich ist, führt zu einem stickstoff-freien, nur methoxylhaltigen Rohprodukt.) Bei der 1,6-Addition wird das Cyanidion als Nucleophil bevorzugt, genau wie bei der 1,4-Addition an o-Chinolacetate mit freier Stellung 5 unter den gleichen Reaktionsbedingungen. Hingegen tritt bei der Bildung von XI nicht das stark nucleophile Cyanidion, sondern das schwächer nucleophile, aber dafür reichlicher vorhandene Lösungsmittel in Reaktion. Diese Tatsache läßt erkennen, daß es sich bei dem elektrophilen Gegenpartner um ein sehr stark elektrophiles Teilchen handeln muß¹¹, wie es nur das Zwitterion XIV **a** bzw. dessen protonierte Form, das Benzylcarboniumion XIV **b**, sein kann. Für die Bildung dieser Teilchen aus **I a** ergibt sich, unter Berücksichtigung von einigen experimentellen Befunden, daß sie höchstwahrscheinlich auf folgendem Wege zu verstehen ist:



a: X = negative Ladung
b: X = H

Die Funktion der zugesetzten Base, ohne welche die Reaktion nicht abläuft (die hier betrachtete Umsetzung in Methanol wird z. B. durch Zugabe von CN^- oder OCH_3^- bewirkt), muß die Aufnahme des Protons aus **I a**, i. e. der einleitende Schritt, unter Bildung des Anions XIII sein, von dem aus durch Abspaltung des Acetoxyrestes das resonanzstabilisierte Zwitterion entsteht. Berechnungen der π -Elektronendichte an

¹¹ C. G. Swain und C. B. Scott, J. Amer. chem. Soc. 75, 141 (1953); H. Becker, Einführung in die Elektronentheorie organ.-chem. Reaktionen, Berlin 1961, p. 164ff.

diesem durch Herrn *G. Derflinger* in unserem Institut ergaben eine positive Partiaalladung von 0,49 an der $=\text{CH}_2^+$ -Gruppe, was mit der Forderung nach deren starker Elektrophilität übereinstimmt.

Ein Versuch (**I a** + NaOC_2H_5) in Gegenwart von Benzaldehyd zeigte, daß die Acetatabspaltung aus XIII unter Bildung von XIV zu rasch verläuft, als daß mit der intermediären „Enolatform“ XIII eine Aldolkondensation durchgeführt werden könnte.

Die Umsetzungen mit **I b**, in welcher Verbindung, genau genommen, zwei enolisierbare Methylgruppen vorhanden sind, an denen die Reaktion eintreten könnte, lehren, daß hievon offenbar die 5-Methylgruppe die reaktivere ist.

Bemerkenswert ist das Verhalten von **I a** in absol. Dimethylformamid. In diesem stark ionisierenden Lösungsmittel tritt **I a** auch ohne zugesetzte Base in Reaktion; der Reaktionsverlauf ist so zu verstehen, daß wiederum das Kation XIV entsteht, welches das Lösungsmittel am basischen Sauerstoff angreift unter Bildung einer nicht isolierten Verbindung, welche beim Eingießen in Wasser das *m*-Hydroxymethylphenol V abspaltet. V wird hiebei im Gemisch mit dem in einer Nebenreaktion entstandenen Acetat VI erhalten; Behandlung des Gemisches mit wäßr. NaOH liefert reines V in 59% Ausbeute, was die beste bisher gefundene Darstellungsmethode für V ist.

Die Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf **I a**, die einen etwas anderen Verlauf nimmt, offenbar, weil sich intermediär Komplexe bilden, ist Gegenstand laufender Untersuchungen in diesem Laboratorium.

Konstitutionsbeweise der erhaltenen Verbindungen:

Für alle Verbindungen wurden zufriedenstellende Analysen erhalten.

II: potentiometrische Titration ergab den pK-Wert eines aliphatischen Amins und das erwartete Äquivalentgewicht. Die Löslichkeit im alkalischen Milieu entsprach der eines Phenols. Die Verbindung erwies sich als identisch mit einer Vergleichssubstanz, welche durch Reduktion von 2-Methyl-5-cyanphenol⁵ zum Benzylamin (durch katalyt. Hydrierung mit *Raney-Ni* in wäßrig-alkal. Lösung oder mit LiAlH_4 ¹²) und weiter durch Umsetzung mit 1,4-Dichlorbutan erhalten worden war (Mischschmelzpunktsprobe).

III: zeigt Aciditäts- und Basizitätseigenschaften eines Aminophenols. Der pH-Wert, bei welchem diese Verbindung, zum Unterschied von II, aus der wäßrigen Lösung extrahierbar war, ließ auf ein aromatisches Amin schließen. Die Stellung der Aminogruppe im Ring folgte aus dem Verhalten gegenüber FeCl_3 in wäßriger Lösung im pH-Bereich 0—6, wobei keinerlei Oxydationserscheinungen feststellbar waren, so daß eine Stellung der Aminogruppe in *o*- oder *p*- zur Hydroxylgruppe nicht in Betracht zu ziehen ist.

IV: die Verbindung zeigte das Verhalten eines Phenols; das Ergebnis der Bestimmung nach *Zeisel* war mit der Anwesenheit einer Äthoxygruppe im

¹² *V. Guth, J. Leitich, W. Specht und F. Wessely, Mh. Chem. 94, 1262 (1963).*

Einklang. Behandlung mit HBr, gefolgt von NaOH, ergab V, identifiziert durch Mischschmelzpunktsprobe.

V: die Verbindung ist aus 3-Hydroxy-4-methyl-benzaldehyd (erhalten aus 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril⁵ durch *Stephen*-Reduktion¹²) mit LiAlH₄ darstellbar und wird durch CrO₃—Pyridin¹³ wieder in den Aldehyd übergeführt. Der Schmp. entspricht einer Literaturangabe¹⁴.

IX: läßt sich analog mit dem in der folgenden Arbeit beschriebenen 3-Hydroxy-4,5-dimethyl-benzaldehyd verknüpfen.

VI und X: die Behandlung der Substanzen, die phenolische Eigenschaften aufweisen, mit wäßr. NaOH führt zur Bildung von Essigsäure und von V bzw. IX.

VIII: Vergleichssynthese für VIII: 3-Hydroxy-4-methyl-benzaldehyd (s. o. unter V) ergab mit Malonsäure in 92% d. Th. die 3-Hydroxy-4-methyl-zimtsäure, die bei katal. Hydrierung unter Aufnahme von 1 Mol H₂ in die β-(3-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-propionsäure (VIII) überging. Mischschmelzprobe mit dem aus I a und Cyanessigeste³ erhaltenen Produkt erwies die Identität der beiden Körper.

XI: wie IV.

XII: die Substanz erwies sich als identisch mit einem Produkt, welches aus 2,5-Dimethyl-3-nitro-phenol¹⁵ durch katalyt. Hydrierung zum 2,5-Dimethyl-3-amino-phenol und daraus durch *Sandmeyer*-Reaktion mit Cyanid erhalten worden war (Mischschmelzpunktsprobe).

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Apparat bestimmt.

Destillationen der Reaktionsprodukte führte man, wo nicht anders vermerkt, im Kugelrohr bei 0,01 Torr durch, die angegebenen Temperaturen sind die des Luftheizbades.

o-Chinolacetate¹

2,5-Dimethyl-o-chinolacetat (I a) wurde nach der in unserem Laboratorium von *E. Fulmek*¹⁶ ausgearbeiteten Methode dargestellt:

Zu einer kräftig gerührten Paste von 500 g eisessigfeuchtem* Bleitetraacetat (PbTA) und 300 ml Eisessig in einem 2 l-Aluminiumgefäß, das von außen durch Fließwasser gekühlt wurde, ließ man die Lösung von 170 g 2,5-Dimethylphenol in 400 ml Eisessig so rasch zufließen, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 25° stieg, fügte währenddessen in dem Maße, als die Paste flüssiger wurde, weitere 500 g PbTA hinzu, so daß dieses stets im Überschuß vorhanden war, und sorgte für einen leichten Überschuß an Oxydationsmittel am Schluß der Umsetzung (Prüfung mit wasserfeuchtem KJ—Stärke-Papier). Das dunkle, homogene Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer (11 Torr) vom Eisessig befreit, bis der Kolbeninhalt erstarrte,

* Wegen der besseren Haltbarkeit verwenden wir PbTA, welches mit 15% Eisessig durchfeuchtet ist.

¹³ *J. R. Holum*, *J. Org. Chem.* **26**, 4814 (1961).

¹⁴ *J. J. Brown* und *G. T. Newbold*, *J. Chem. Soc. [London]* **1953**, 1285.

¹⁵ *St. v. Kostanecki*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **19**, 2321 (1886).

¹⁶ *E. Fulmek* und *F. Wessely*, unveröffentlichte Versuche.

dieser in Bechergläser übergeführt, mit Äther angerührt, bis sich die ätherunlöslichen Salze sandig absetzten, welche man durch Absaugen abtrennte, mit Äther aufschlammte und durchwusch (Gesamtbedarf etwa 1 l Äther). Die vereinigten Ätherlösungen entsäuerte man in einem großen Scheidetrichter mit NaHCO_3 und Wasser, destillierte den Äther ab und unterwarf den Rückstand im gleichen Kolben einer Vakuum-Wasserdampfdestillation (11 Torr), bis sämtliches p-Xylochinon übergetrieben war (etwa 6 l Destillat). Den organischen Rückstand führte man mit Hilfe von Äther in einen 250 ml-Kolben über, aus dem man die Vakuumdestillation vornahm (Luftbad, 0,01 Torr). Man fing das gelbe Destillat (Siedebereich etwa um 100°) auf, solange es nicht rot und zähflüssig wurde, versetzte es in einem Erlenmeyer mit dem gleichen Volum Äther und ließ in einem Kältebad von -70° nach Anreiben mit einem Glasstab kristallisieren. Das Produkt wurde noch einmal aus Äther in gleicher Weise umkristallisiert. Man erhielt so 50 g blaßgelbe Kristalle (Schmp.: 30 bis etwa 40°), welche ein Gemisch aus **I a** (Schmp. $38-30^\circ$) und einer Molekül-Verbindung von **I a** mit Eisessig im Verhältnis 2:1 (Schmp. $59-60^\circ$) darstellen (Ausb.: etwa 20% d. Th.). Da die Molekül-Verbindung genau so reagiert wie **I a** selbst und ihre (an sich durchführbare) Zerlegung in **I a** und Eisessig nicht zweckmäßig erscheint, wurde in allen angeführten und im folgenden beschriebenen Reaktionen dieses Gemisch verwendet. (Die Ausbeuten wurden so berechnet, als ob das eingesetzte Material reines **I a** gewesen wäre.)

Will man reines **I a** erhalten, so muß das Verfahren folgendermaßen abgewandelt werden:

Das nach der Oxydation mit PbTA erhaltene Reaktionsgemisch wird in einem großen Scheidetrichter zwischen 3 l Wasser und 2 l Äther verteilt und die Ätherschicht mit weiteren 2 l Wasser gewaschen. Die beiden wäßrigen Phasen werden nacheinander mit weiteren 2 l Äther gegenextrahiert. Die Ätherschichten entsäuert man nun wie oben mit NaHCO_3 und destilliert den organischen Rückstand nach Vakuum-Wasserdampfdestillation ebenso bei 0,01 Torr. Hier muß die Destillation sofort unterbrochen werden, sobald Zersetzungserscheinungen des Kolbeninhaltes, die Essigsäuredämpfe freisetzen, auftreten (kenntlich am Ausstoßen von Nebeln in den Kühler). Analoge Kristallisation aus Äther gibt um 25 g (10% d. Th.) reines **I a**, Schmp. $38-39^\circ$.

Es sei festgestellt, daß dieses o-Chinolacetat in seiner schlechten Darstellbarkeit eine Ausnahme darstellt; es ist ebenso bisher das einzige, bei dem Molekülverbindungsbildung mit Eisessig beobachtet wurde. Alle seine Homologen werden hingegen glatt und in befriedigenden Ausbeuten rein erhalten (z. B. **I b**).

2,3,5-Trimethyl-o-chinolacetat (**I b**)

Die von Budzikiewicz, Schmidt, Stockhammer und Wessely¹⁷ beschriebene Methode wurde wie folgt modifiziert:

50 g 2,3,5-Trimethyl-phenol oxydiert man mit 380 g eisessigfeuchtem PbTA in insgesamt 200 ml Eisessig, wie zuvor für **I a** beschrieben. Analoge Aufarbeitung durch Abziehen des Eisessigs i. V., Auslaugen des verfestigten Rückstandes mit Äther, Entsäuern, Vakuum-Wasserdampfdestillation bis zur Entfernung alles Trimethyl-p-benzoquinons (etwa 2 l Destillat), Destillation des Rückstandes bei 0,01 Torr, wobei das gelbliche Destillat (Siede-

¹⁷ H. Budzikiewicz, G. Schmidt, P. Stockhammer und F. Wessely, Mh. Chem. **90**, 609 (1959).

bereich etwa um 110°) bis zur beginnenden Rötlichfärbung und Zähflüssigkeit gesammelt wurde, und einmaliges Kristallisieren des Destillats aus Äther unter Zuhilfenahme einer CO₂-Kältemischung gab 32 g (45% d. Th.) I b (Schmp.: 74°).

Umsetzung von I a mit Pyrrolidin

2,0 g I a, mit 3,0 g wasserfreiem Pyrrolidin vermengt, ergab eine schwärzliche Lösung, die beim Erwärmen auf etwa 60° (Wasserbad) kurz heftig auf siedete. Nach 5 Min. Belassen bei 70° wurde in Wasser gegossen, mit H₂SO₄ und NaHCO₃ auf pH 8 gestellt, ein erstes Mal mit Äther ausgeschüttelt, nach Einstellen von pH 10 mittels Na₂CO₃ zwei weitere Male. Destillation der vereinigten Ätherschichten im Kugelrohr gab 1,33 g gelbliches „Glas“ (Sdp.: 110—120°/0,001 Torr), welches offensichtlich uneinheitlich war.

Daher löste man 1,1 g des Glases in 10proz. wäbr. H₂SO₄. Extraktion dieser Lösung mit Äther lieferte 0,19 g 2,5-Dimethylphenol (17% d. Th.).

Die wäßrige Schicht lieferte nach Einstellen von pH 5,8, neuerlicher Extraktion mit Äther und Destillation des Ätherrückstandes 0,13 g kristallisiertes Destillat (Bad: 70—100°), aus welchem, in Benzol—Petroläther heiß gelöst, durch Animpfen in der Kälte 0,04 g V (Schmp.: 94—96°) und hierauf durch Anreiben nach Versetzen mit weiterem Petroläther 0,02 g III, Schmp.: 144—146° (Ausb.: 1,14% d. Th.), erhalten werden konnten.

C₁₂H₁₇NO (191,26). Ber. C 75,35, H 8,96, N 7,32.

Gef. C 75,10, H 8,29, N 7,05.

Schließlich stellte man die verbliebene wäßrige Schicht mit Na₂CO₃ auf pH 8,5 und extrahierte neuerlich mit Äther. Destillation des Ätherrückstandes im Kugelrohr gab nun 0,7 g farbloses Glas (100—120° Bad), welches beim Anreiben mit Petroläther kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Petroläther 0,51 g farblose Nadeln von II, Schmp.: 71—72,5° (Ausb.: 29% d. Th.).

C₁₂H₁₇NO (191,26). Ber. C 75,35, H 8,96, N 7,32.

Gef. C 74,89, H 8,23, N 7,42.

Umsetzung von I a mit NaOC₂H₅

1,0 g I a versetzte man mit der Lösung von 0,7 g Na in 20 ml absol. Äthanol, wobei unter Erwärmen eine homogene, dunkelbraune Lösung entstand, die noch 30 Min. bei 70° belassen wurde. Abziehen des Äthanolis i. V. am Rotationsverdampfer, Aufnehmen des Rückstandes in Wasser + Äther, Verwerfen der Ätherschicht, Versetzen der wäßrigen Schicht mit HCl und NaHCO₃ bis zum pH 7,5, Extraktion mit Äther und Destillation des Ätherrückstandes im Kugelrohr gab 0,45 g farbloses Destillat (Bad: 90—110°), welches beim Anreiben fast durchkristallisierte. Abpressen auf Ton und Umkristallisieren aus Petroläther lieferten 0,24 g farblose Nadeln von IV, Schmp.: 44,5—47,5° (Ausb.: 26% d. Th.).

C₁₀H₁₄O₂ (166,21). Ber. C₂H₅O 27,07. Gef. C₂H₅O 26,66.

Umsetzung von I b mit NaOH

7,0 g I b, in 30 ml Äthanol gelöst, wurden unter Turbinieren zur Lösung von 1,45 g Natriumhydroxyd (1 Mol/Mol I b) in 200 ml Wasser bei 20° zutropfen gelassen und nach 30 Min. die homogene, dunkelrote Reaktionslösung zweimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Diese Ätherextrakte ergaben 3,0 g eines Gemisches aus unverändertem I b und 2,3,5-Trimethyl-o-chinol¹⁷.

Die wäßrige Schicht stellte man mit HCl und NaHCO₃ auf pH 7,5 und extrahierte neuerlich mit Äther. Diese Ätherschicht hinterließ beim Eindampfen 1,14 g IX vom Schmp. 100—110°; nach einmaligem Umkristallisieren aus CCl₄, Schmp. 109,5—110°, farblose Nadeln (Ausb.: 21% d. Th., bezogen auf eingesetztes **I b**).

C₉H₁₂O₂ (152,19). Ber. C 71,02, H 7,95. Gef. C 71,08, H 7,61.

Bei Durchführung der Reaktion mit überschüssiger NaOH bei 70° wurde vollständige Umsetzung von **I b** und eine Ausb. an IX von 19,4% d. Th. erzielt.

Umsetzung von I a mit NaOH

3,0 g **I a** erwärmte man mit 30 ml 10proz. wäßriger NaOH 30 Min. auf 50°, wobei sich eine homogene, orangegelbe Lösung bildete. Diese wurde mit Äther extrahiert; die Ätherschicht hinterließ keinen Rückstand. Die wäßr. Schicht brachte man mittels H₂SO₄ und Na₂CO₃ auf pH 8; neuerliche Extraktion mit 20 ml Äther und Destillation des Ätherrückstandes im Kugelrohr (Bad: 80—100°) gab ein farbloses, kristallisierendes Produkt; nach Umkristallisieren aus CCl₄ 0,26 g farblose Nadeln oder Prismen von V (Schmp.: 95—96°), Ausb.: 11,2% d. Th.

C₈H₁₀O₂ (138,16). Ber. C 69,54, H 7,30. Gef. C 68,10, H 6,82.

Umsetzung von I a in Pyridin

0,5 g **I a**, in 5 ml absol. Pyridin gelöst, erwärmte man langsam am Wasserbad, wobei bei 70° plötzlich Verfärbung eintrat, beließ noch 10 Min. zwischen 70 und 80° und verteilte dann die schwarzbraune Reaktionslösung zwischen 10 ml Wasser und 10 ml Äther, wobei dunkle, laugelösliche Harze ungelöst blieben. Ansäuern der wäßr. Schicht gab weitere Anteile Harz. Waschen der Ätherschicht mit 10 ml 10proz. wäßr. HCl, gefolgt von wäßr. Bicarbonatlösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Destillation im Kugelrohr (Bad: 80 bis 100/0,001 Torr) gab 0,05 g farbloses Öl, welches völlig zu Kristallen vom Schmp. 50—74° erstarrte; nach Umlösen aus CCl₄—Petroläther farblose Prismen von VI, Schmp.: 74—76°; Ausb.: 10% d. Th.

C₁₀H₁₂O₃ (180,20). Ber. C 66,65, H 6,71. Gef. C 67,16, H 6,70.

Umsetzung von I b in Pyridin

Durchführung analog zu **I a** mit 3,0 g **I b** in 10 ml absol. Pyridin. Nach analoger Aufarbeitung erhielt man 0,27 g farbloses Destillat (Kugelrohr, Bad 100—110°, 0,005 Torr), welches völlig zu einer Kristallmasse erstarrte; nach Umkristallisieren aus CCl₄ farblose Nadeln von X, Schmp.: 74—75° (Ausb.: 9% d. Th.).

C₁₁H₁₄O₃ (194,22). Ber. C 68,02, H 7,27. Gef. C 67,71, H 7,13.

Umsetzung von I a in Dimethylformamid (DMF)

Die Lösung von 5,0 g **I a** in 15 ml absol. DMF beließ man 5 Stdn. bei 80° am Wasserbad, wobei Dunkelfärbung eintrat, destillierte dann die Hauptmenge des Lösungsmittels bei 12 Torr ab, goß den Rückstand in 100 ml Wasser ein und extrahierte mit 50 ml Äther. Die Ätherschicht gab nach Eindampfen, Erwärmen des Rückstandes in 5 ml 10proz. wäßr. NaOH 8 Stdn. auf 90°, danach Ansäuern mit verd. HCl, Extraktion mit Äther, Waschen der Ätherschicht mit wäßr. NaHCO₃-Lösung und Destillation des

Ätherrückstandes im Kugelrohr 2,25 g reines V; Schmp.: 94—96° (59% d. Th.).

Umsetzung von I a mit NaCN in Methanol

3,3 g I a versetzte man in 50 ml absol. Methanol mit 1,7 g NaCN (1,9 Mol/Mol I a), wobei Verfärbung eintrat, und beließ 5 Stdn. bei 60° am Wasserbad, zog dann das Methanol weitgehend i. V. ab, versetzte den Rückstand unter dem Abzug mit H₂SO₄ (bis zum pH 6), extrahierte mit 50 ml Äther und entsäuerte die Ätherschicht mit wäßr. Bicarbonatlösung. Destillation des Ätherrückstandes im Kugelrohr (Bad: 80—90°/0,2 Torr) ergab 1,6 g farbloses Produkt, aus dessen tiefsiedenden Anteilen XI und aus dessen höhersiedenden XII auskristallisierte. Gaschromatographie zeigte das Vorliegen nur dieser beiden Substanzen, das Mengenverhältnis wurde übereinstimmend durch CH₃O- und N-Bestimmung im Gesamtprodukt ermittelt. Nach Versetzen der tiefsiedenden Hauptmenge mit dem gleichen Volumen Petroläther unter Zusatz einer kleinen Menge Äther zwecks Erzielung von Homogenität und Stehenlassen bei —20° gewann man 0,3 g XI in Form farbloser Prismen; Schmp.: 35—38°. Die Verbindung gab einen negativen *Lassaigne*-Test auf N.

C₉H₁₂O₂ (152,19). Ber. C 71,02, H 7,95, CH₃O 20,4.

Gef. C 70,91, H 7,69, CH₃O 19,55.

XII wurde aus der Mutterlauge durch Abpressen gewonnen und schmolz nach 2maligem Umlösen aus Äther—Petroläther bei 138—141° (farblose Nadeln).

C₉H₉NO (147,17). Ber. N 9,52. Gef. N 9,30.

Synthese von 2,5-Dimethyl-3-cyan-phenol (XII)

a) *2,5-Dimethyl-3-amino-phenol:*

Die katalyt. Hydrierung von 1,23 g 2,5-Dimethyl-3-nitro-phenol¹⁵, gelöst in 100 ml Äthanol, mit 0,5 g *Raney*-Ni führte zur raschen Aufnahme von 3 Mol H₂. Filtration vom Katalysator, Abdestillieren des Äthanols i. V., Destillieren des Rückstandes im Kugelrohr (Bad: 100—120°/0,2 Torr) und Umkristallisieren aus Benzol gab 0,70 g 2,5-Dimethyl-3-amino-phenol in Form farbloser Prismen; Schmp.: 155—156,5° (Ausb.: 70% d. Th.).

C₈H₁₁NO (137,18). Ber. C 70,04, H 8,08, N 10,21.

Gef. C 69,78, H 7,84, N 10,48.

b) *2,5-Dimethyl-3-cyan-phenol:*

0,23 g 2,5-Dimethyl-3-amino-phenol löste man in 5 ml Wasser und 0,6 ml konz. HCl (Ausscheidung des Chlorhydrats), fügte bei —1° bis +2° eine Lösung von 0,16 g NaNO₂ in 2 ml Wasser tropfenweise unter Schwenken hinzu, gab die erhaltene klare rotbraune Lösung zu einer kalten Lösung von CuCN (hergestellt aus 10 g CuSO₄ · 5 H₂O, 2,8 g NaHSO₃, 2,8 g NaCN nach *Vogel*, *Practic. Org. Chem.*, London 1961, p. 607) und 4 g NaCN in 12 ml Wasser unter Rühren und erwärmte nach Nachlassen der Gasentwicklung 10 Min. auf 60°. Das Reaktionsgemisch wurde nach Erkalten mit H₂SO₄ auf pH 1 gestellt, mit 20 ml Äther extrahiert und der Abdampfückstand der Ätherschichte bei 0,001 Torr im Kugelrohr destilliert. Nachdem bei der Badtemp. 70° eine kleine Menge eines farblosen, kristallisierten Stoffes unbekannter Struktur (Schmp.: 78—81°, Eutektikum mit 2,5-Dimethyl-phenol: 48°) übergegangen war, destillierten bei 90—100° Badtemp. 0,2 g farblose

Kristalle; Schmp. nach Umlösen aus Petroläther: 136—141°, nach einer weiteren Kristallisation: 141—141,5°. Mischschmelzprobe zeigte die Identität mit XII, erhalten aus I a mit NaCN. Das in den Mutterlaugen verbliebene Produkt ist mit 2,5-Dimethyl-resorcin verunreinigt (Eutektikum: 115°).

Synthese von β -(3-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-propionsäure (VIII)

a) 3-Hydroxy-4-methyl-zimtsäure:

Die Lösung von 1,0 g 3-Hydroxy-4-methyl-benzaldehyd¹⁸, 2,5 g Malonsäure und 0,1 g Anilin in 5 ml Pyridin ließ man über Nacht bei 20° stehen (langsame Gasentwicklung), erwärmte danach 5 Stdn. auf 80° am Wasserbad (zu Beginn stürmische Gasentwicklung) und goß nach dem Abkühlen auf ein Gemenge von 50 g zerstoßenem Eis und 6 ml konz. HCl. Der ausgefällte weiße Niederschlag wurde nach Schmelzen des Eises abgesaugt, mehrmals mit Wasser aufgeschlämmt, gespült und über Kieselgel getrocknet: 1,2 g 3-Hydroxy-4-methyl-zimtsäure als farbloses, feinkristallines Pulver, welches in Prismen sublimiert, Schmp.: 248—249° (Zers.), Ausb.: 92% d. Th.

C₁₀H₁₀O₃ (178,18). Ber. C 67,40, H 5,66. Gef. C 66,93, H 5,74.

b) β -(3-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-propionsäure:

0,5 g 3-Hydroxy-4-methyl-zimtsäure, in 50 ml Äthanol gelöst, hydrierte man bei 20° mit Pd/C als Katalysator, wobei Aufnahme von 1 Mol H₂/Mol Zimtsäure eintrat. Nach Filtration vom Katalysator, Abdestillieren des Äthanols i. V. und Umkristallisieren des farblosen, festen Rückstandes aus Äthanol—Wasser: 0,4 g VIII, farblose Prismen, Schmp.: 156,5—157,5° (80% d. Th.).

Mischschmelzprobe mit dem von Langer et al.³ aus I a und Cyanessigester erhaltenen Körper (Schmp.: 154,5—156,5°) erwies die Identität der beiden Substanzen.

Versuche mit ¹⁴C

Die Umsetzung von 0,5 g 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat I a mit 5 ml Pyridin, wie oben beschrieben (30 Min., 80°), in Gegenwart von 1,05 g mit ¹⁴C markierter Essigsäure ergab 2-Methyl-5-acetoxymethyl-phenol VI (Ausb.: 10% d. Th.; vollständiger Umsatz von I a), dessen Aktivität dem Wert entsprach, der unter Annahme entweder einer externen Addition von Acetat bei der Bildung von VI oder einer völlig gleichmäßigen Verteilung der Aktivität unter allen Acetylgruppen des Reaktionsgemisches durch Austauschreaktionen zu erwarten gewesen war. Die letztere Annahme wurde jedoch entkräftet, als zwei weitere Versuche zeigten, daß VI nicht Acetat mit der Umgebung austauscht, denn inaktives VI nahm unter den Reaktionsbedingungen in Gegenwart markierter Essigsäure keine Aktivität auf, und daß ein solcher Austausch auch für das Ausgangsmaterial I a nicht anzunehmen ist, denn der nicht verbrauchte Anteil eines nicht markierten 2-Methyl-o-chinolacetats blieb in Pyridin in Gegenwart markierter Essigsäure auch unter verschärften Reaktionsbedingungen (95°, 2 Stdn.) inaktiv.

Für die Aktivitätsbestimmungen danken wir Herrn Dr. H. Köndl.

Die Elementaranalysen hat Herr H. Bieler am hiesigen Institut ausgeführt.

¹⁸ N. V. Sidgwick und E. N. Allot, J. Chem. Soc. [London] **123**, 2819 (1923).