

Über Reaktionen der o-Chinolacetate des Vanillins und Iovanillins, 1. Mitt.

Von

F. Wessely* und M. Grossa

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 9. Februar 1966)

Die Einwirkung von NaCN auf 2-Methoxy-4-formyl-o-chinolacetat (**1**) und auf 2-Methoxy-5-formyl-o-chinolacetat (**2**) nimmt einen Verlauf, der von dem entsprechender dimethylsubstituierter o-Chinolacetate völlig verschieden ist. Bei **1** hängt die Art der gebildeten Reaktionsprodukte in entscheidendem Maße vom verwendeten Lösungsmittel ab: in Methanol liefert **1** 3-Hydroxy-4-cyan-benzoesäuremethylester, in *DMF* hingegen 2-Cyan-3-methoxy-4-hydroxy-benzaldehyd. Das Verhalten von **2** ist einfacher: es tritt keine Addition des CN-Ions an das Chinol-system ein, sondern es entsteht die Iovanillinsäure, bzw. deren Methylester.

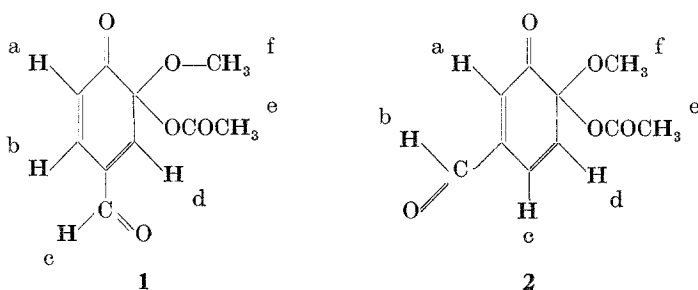
The reaction of NaCN with 2-methoxy-4-formyl-o-quinol acetate (**1**) and 2-methoxy-5-formyl-o-quinol acetate (**2**) differs fundamentally from that with the corresponding dimethyl substituted quinol acetates. With **1** the type of reaction products formed depends to a great extent on the solvent used: in methanol **1** yields 3-hydroxy-4-cyano-benzoic acid methyl ester, in *DMF*, however, 2-cyano-3-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde. The behaviour of **2** is simpler: no addition of the CN ion to the quinol system occurs. Iovanillic acid or the corresponding methyl ester is formed.

Das o-Chinolacetat des Vanillins (**1**) ist schon seit längerer Zeit bekannt¹, das des Iovanillins (**2**) wurde von uns jetzt dargestellt. Die Gewinnung der beiden Verbindungen bietet keine besonderen Schwierigkeiten. Im experimentellen Teil sind die Versuchsbedingungen angegeben, unter welchen man **1** und **2** in ca. 40% Ausbeute erhält. Chemische Versuche und spektroskopische Ergebnisse (IR, UV, NMR) beweisen die angegebenen Konstitutionen.

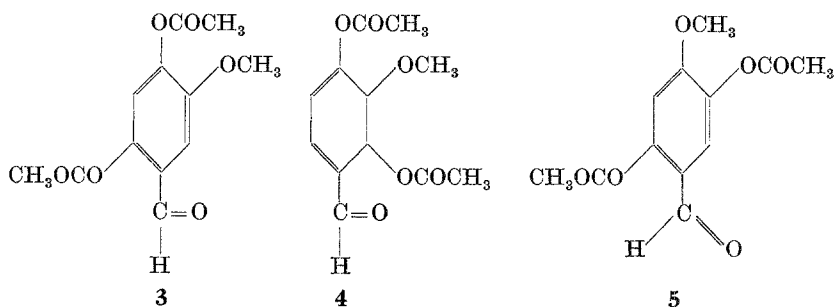
* Herrn Prof. DDr. h. c. mult. K. Freudenberg zum achtzigsten Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ F. Wessely und J. Kotlan, Mh. Chem. **84**, 291 (1953).

Formal betrachtet, ist **1** ein in den Stellungen 2 und 4, **2** ein in den Stellungen 2 und 5-substituiertes o-Chinolacetat. Vor allem waren durch die Stellung der Formyl-Gruppe am C-Atom 4 in der Verbindung **1**, bzw. am C-Atom 5 in der Verbindung **2** wegen der dadurch veränderten Konjugationsverhältnisse Abweichungen von dem sonst beobachteten reaktiven Verhalten zu erwarten. Aber auch die in o-Stellung zum Oxosauerstoff stehende OCH₃-Gruppe konnte die Reaktivität verändern.



Den ersten Hinweis auf ein von 2,4-dialkylierten o-Chinolacetaten abweichendes Verhalten fanden wir schon bei der mit Essigsäureanhydrid—Borfluorid katalysierten Dienon—Phenolumlagerung des Vanillinchinolacetates **1**². Wir erhielten neben den erwarteten Stoffen **3** und **4** ein Reaktionsprodukt **5**, dessen Bildungsmechanismus nicht geklärt wurde.



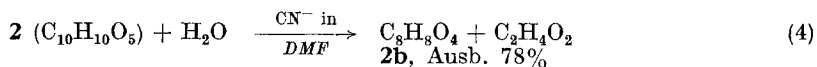
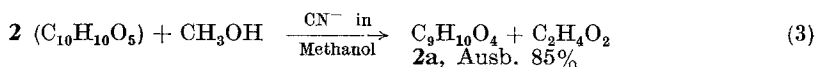
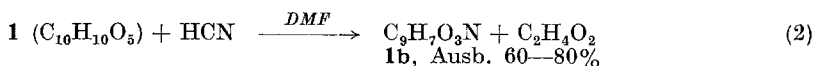
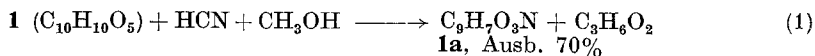
Als erste neu untersuchte Reaktion haben wir die Einwirkung von Cyan-Ion auf **1** und **2** in Methylalkohol bzw. in Dimethylformamid (*DMF*) studiert.

Diese Umsetzung ist oft an anderen o-Chinolacetaten untersucht worden und gab bei freier 5-Stellung in guten Ausbeuten ein in **5** durch den Cyanrest substituiertes Phenol³.

² F. Wessely und W. Metlesics, Mh. Chem. **85**, 638 (1954).

³ A. Siegel, P. Stockhammer und F. Wessely, Mh. Chem. **88**, 228 (1957), vgl. aber die Umsetzung von NaCN mit 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat: J. Leitich und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 116 (1964).

Bei der Einwirkung von NaCN auf **1** und **2** in den angegebenen Lösungsmitteln erhielten wir Hauptreaktionsprodukte, deren Bildung sich durch die folgenden Bruttoreaktionsgleichungen wiedergeben läßt.



Die Reaktionen verlaufen sehr rasch; bei Zimmertemp. und in $m/1000$ -Lösung sind sie in maximal 5 Min. beendet. Zwischen 0° und 25° C zeigt sich kein Unterschied in den Reaktionsprodukten. Ebenso wenig sind Gegenwart oder Ausschluß von Sauerstoff oder die Reihenfolge der Zugabe der Reagentien von Einfluß auf die Art und Menge der Reaktionsprodukte.

Bis auf die in Reaktionsgl. (1) beschriebene Umsetzung findet man neben den Hauptprodukten als zweites Reaktionsprodukt Essigsäure (C₂H₄O₂). Das in Gl. (1) auf der Produktseite stehende C₃H₆O₂ kann man als Methylacetat auffassen.

Die Konstitution der Reaktionsprodukte **1a**, **1b**, **2a** und **2b** wurde durch entsprechende spektroskopische und chemische Versuche festgestellt, vgl. Schema 1.

Setzt man **1** mit NaCN in Äthanol um, erhält man **1k**.

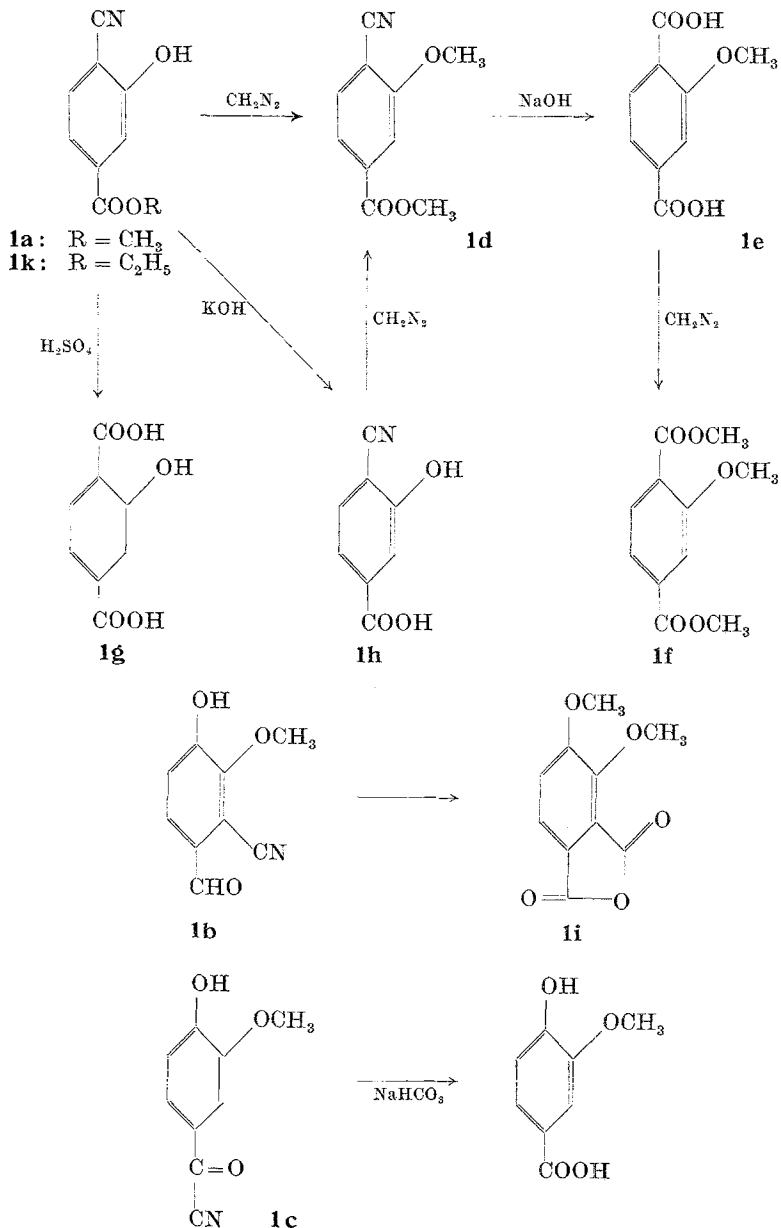
Als Nebenprodukt fanden wir: bei Reaktion (1) in 2% Ausbeute **1b** und Spuren des Methylesters der Vanillinsäure; bei der Reaktion (2) sehr kleine Mengen des Ketonitrils **1c**, bei der Reaktion (4) 7% an der analogen Verbindung **2c**.

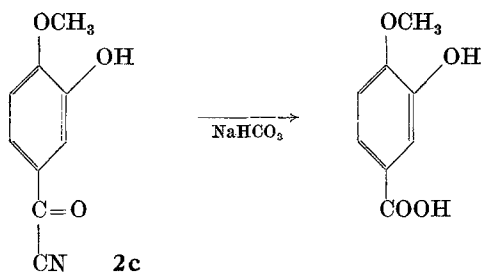
Es wurde von uns schon viel Mühe aufgewandt, experimentelle Belege für die Formulierung des Mechanismus der Reaktionen zu finden.

Die Entstehung der Verbindung **1b** [Reaktion (2)] kann verstanden werden. Durch das Zusammenwirken der Konjugationen der C=C-Doppelbindungen mit den beiden Oxosauerstoffatomen des Chinols und der Formylgruppe kann die Positivierung des C-Atoms 3 der Verbindung **1** gegen die des Atoms 4 verstärkt werden. Dies ist auch nach HMO-Rechnungen, die wir Herrn *P. Schuster* aus unserem Institut verdanken, der Fall. Es ergibt sich eine Netto- π -Elektronen-

ladung + 0,1540 für das C-Atom 3, gegen + 0,0950 für das C-Atom 5.
Es wird also das CN-Ion bevorzugt in Stellung 3 addiert.

Schema 1





Für die Reaktion (1) spielt das CN-Ion, bedingt durch den Wechsel des Lösungsmittels — Methanol statt Dimethylformamid — eine kompliziertere Rolle. Das ist auch für die Reaktionen (3) und (4) der Fall, in welchen das CN-Ion nicht in den Reaktionsprodukten aufscheint. Für diese Reaktionen (1), (3) und (4) können wir noch keinen experimentell gestützten Mechanismus diskutieren.

Experimenteller Teil

A. Darstellung der o-Chinolacetate

a) Vanillin-o-chinolacetat (1)¹

10 g Vanillin werden in 600 ml Eisessig bei Zimmertemp. unter Rühren mit der äquivalenten Menge $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (*PbTA*, 34 g eines 88proz. Präparates) portionsweise versetzt. Nach beendeter Zugabe entfernt man den Eisessig weitgehend im Vak.; der Rückstand wird nach Zusatz von Seesand 3mal mit je 150 ml trockenem Äther gut geschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen filtriert man nach Behandlung mit A-Kohle und engt dann auf 30 ml ein. Durch starkes Abkühlen dieser Lösung kann das Chinolacetat leicht zur Kristallisation gebracht werden. Das in der Kälte filtrierte Produkt wird aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 5,5 g (40% d. Th.), Schmp. 67°. Das rohe, aber schon kristallisierte Produkt kann im Hochvak. destilliert werden.

b) Isovanillin-o-chinolacetat (2)

Die Darstellung von **2** erfolgt ganz analog der bei a) geschilderten. Bei der Hochvakuumdestillation von **2** tritt jedoch weitgehende Umlagerung in 2-Hydroxy-3-acetoxy-4-methoxybenzaldehyd ein. Ausb. an **2** 40% d. Th. Schmp. 79°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5$. Ber. C 57,14, H 4,80, OCH_3 14,76.

Gef. C 56,96, H 4,82, OCH_3 14,88.

UV-Spektren:

1: Methanol	$\lambda_{\text{max}} = 307 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,61$
N,N-Dimethylformamid	$\lambda_{\text{max}} = 295 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,57$
Dioxan [Kotlan ¹]	$\lambda_{\text{max}} = 302 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,40$
2: Methanol	$\lambda_{\text{max}} = 304 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,62$
N,N-Dimethylformamid	$\lambda_{\text{max}} = 298 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,59$

NMR-Spektren (in CDCl_3 , δ -Werte) **1** ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5$) + HCN + CH_3OH

1 : a: 6,24	d: 7,02
b: 7,39	e: 2,12
c: 9,62	f: 3,50
2 : a: 6,63	d: 6,78
b: 9,70	e: 2,09
c: 6,36	f: 3,46

Die Spektren stehen im Einklang mit der angenommenen Struktur.

B. Reaktionen der Chinolacetate

α) **1** mit Alkalicyaniden in Methanol

Zu einer eisgekühlten Suspension von 2 g KCN in 60 ml absol. Methanol wurde unter Rühren eine Lösung von 2,10 g **1** in 40 ml absol. Methanol zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich sofort dunkelrot. Wird nach 10 Min. mit 2*n*-HCl angesäuert, schlägt die Farbe nach hellgelb um. Das Lösungsmittelgemisch wurde im Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser und Äther aufgenommen und die wäbr. Phase mit Äther extrahiert. Der Rückstand der Ätherphase **A** (1,96 g) lieferte im HV ein Sublimat **B** (1,26 g), das aus Methanol/ H_2O umkristallisiert wurde. Ausb. 1,20 g (68% d. Th.), Schmp. 167—168° (**1a**).

Durch Isotopenverdünnung mit ^{14}C -markiertem **1a**, das analog aus K^{14}CN und **1** dargestellt wurde, ergab sich eine 69proz. Ausb.* (Mittelwert aus 2 Versuchen).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$ (**1a**). (177,15). Ber. C 61,01, H 3,98, N 7,91, OCH_3 17,50.
Gef. C 61,11, H 4,08, N 7,75, OCH_3 17,41.

Massenspektrum von **1a**: Molekülspitze 177, 146 (100%), 118, 90.

IR-Spektrum von **1a** (KBr): 3250, 2250, 1724, 1235 cm^{-1} .

Bei der Sublimation von **A** blieben 0,63 g undestillable Substanzen zurück.

Die Mutterlauge der Kristallisation von **B** wurde mit Semicarbazidhydrochlorid und Natriumacetat versetzt. Nach einigen Stunden kristallisierte das Semicarbazon von **1b** aus: Schmp. 193—194°, Ausb. 0,06 g (2,5% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_4$. Ber. N 23,9, *MG* 234.
Gef. N 21,5, *MG* 234 (Massenspektrum).

Das Semicarbazon wurde mit Salzsäure zerlegt und ergab die Verbindung **1b**. Der Mischschmp. mit der später beschriebenen Verbindung **1b** zeigte keine Depression. Außerdem wurde auf der Dünnschichtplatte das Vorkommen von Vanillinsäuremethylester im rohen Sublimat **B** nachgewiesen.

β) **1** mit NaCN in DMF

Zu einer eisgekühlten Suspension von 1,0 g NaCN in 50 ml reinem DMF wurde unter Rühren eine Lösung von 1,05 g **1** in DMF zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich sofort dunkelgrün. Nach 10 Min. wurde das Lösungsmittel im Vak. bei 60° Badtemp. entfernt, der Rückstand nach

* Die Aktivitätsmessungen verdanken wir Herrn Dr. H. Kindl (Biochemische Abteilung des Organ.-chem. Instituts).

Ansäuern mit verd. HCl mit Äther aufgenommen und die wäbr. Phase mit Äther extrahiert. Der Rückstand der Ätherlösung lieferte bei der Hochvakuumsublimation (Luftbadtemp. etwa 130°) eine Substanz, die, aus Methanol/H₂O umkristallisiert, bei 184° schmilzt. Ausb. an **1b**: 70% d. Th.

C₉H₇O₃N (**1b**). Ber. C 61,01, H 3,98, N 7,91, OCH₃ 17,50, *MG* 177,15.
Gef. C 60,83, H 4,01, N 7,56, OCH₃ 17,97, *MG* 177.

Massenspektrum von **1b**: Molekülspitze 177 (100%), 176, 161, 149, 148, 120, 106.

IR-Spektrum von **1b** (KBr): 3235, 2250, 1704 cm⁻¹.

Der Vorlauf der Sublimation von **1b** wurde mit Äther behandelt und das schwerer Lösliche abfiltriert. Der Rückstand der Ätherlösung wurde mehrfach sublimiert und endlich sehr wenig (10 mg) eines im Dünnschichtchromatogramm uneinheitlichen Produktes **C** erhalten. Sein IR-Spektrum zeigt eine CN-Gruppe bei Abwesenheit der Formylgruppe an. Das Massenspektrum entspricht vollkommen dem von **2c**. An NaHCO₃-Lösung gab es CN-Ion und Vanillinsäure ab. Es dürfte sich also bei **C** um verunreinigte Verbindung **1c** handeln.

Konstitutionsbestimmung

a) Von **1a**

0,25 g **1a** wurden mit 15 ml 40proz. H₂SO₄ 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Im Reaktionsgemisch konnte mit *Nefler*-Reagens NH₄⁺ nachgewiesen werden. Es wurde mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abzentrifugiert, der Bodenkörper mit NaHCO₃-Lsg. aufgenommen, durch ein A-Kohlefilter filtriert und das Filtrat mit verd. H₂SO₄ angesäuert. Der gebildete Niederschlag wurde gesammelt und aus Äthanol/H₂O (~ 1 : 20) umkristallisiert.

Das Produkt war dünn-schichtchromatographisch rein und schmolz unter Zers. bei 332° (**1g**).

C₈H₆O₅. Ber. C 52,75, H 3,32, *MG* 182.
Gef. C 52,85, H 3,27, *MG* 182 (Massenspektrum).

Das IR-Spektrum von **1g** war identisch mit dem der Hydroxyterephthalsäure.

Alkalische Verseifung von **1a**.

0,17 g **1a** wurden in 12 ml Glykol mit 0,7 g KOH 8 Stdn. auf etwa 130° erhitzt. Das Gemisch wurde mit 10 ml H₂O verdünnt und nach dem Ansäuern mit Äther extrahiert. Der Rückstand der Ätherphase wurde in NaHCO₃-Lösung aufgenommen, durch A-Kohle filtriert, die Lösung angesäuert und der Niederschlag gesammelt.

Die Substanz war dünn-schichtchromatographisch rein und schmolz nicht bis 330° (**1h**); ihre Struktur folgt aus der Methylierung mit Diazomethan zu **1d**.

C₈H₅O₃N (**1b**). Ber. C 58,90, H 3,02, N 8,59.
Gef. C 58,26, H 2,60, N 8,60.

0,1 g **1d** wurde in 5 ml Alkohol gelöst und nach Zusatz von 10 ml 10proz. NaOH 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht; es entwich NH₃. Das Reaktionsgemisch wurde angesäuert, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit

Wasser gewaschen. Das weiße Produkt war N-frei und schmolz unter Sublimation bei 296—297°.

$C_8H_8O_5$ (**1e**). Ber. OCH_3 15,78. Gef. OCH_3 14,48.

Die potentiometrische Titration in Methanol/ H_2O (4 : 6) ergab das Äquivalentgewicht 97,0 (Ber. 98).

1e lieferte in äther. Lösung mit CH_2N_2 **1f**, dessen IR-Spektrum mit dem des Methoxyterephthalsäure-dimethylesters identisch war.

1a lieferte in äther. Lösung mit CH_2N_2 einen Methyläther vom Schmp. 122°; unlöslich in NaOH (**1d**).

Das NMR-Spektrum von **1d** ($CDCl_3$) zeigt drei scharfe Signale bei δ 7,68 (3 arom. H), δ 3,96 (OCH_3) und δ 4,02 (OCH_3).

b) Von **1b**

0,5 g **1b** behandelten wir in 25proz. NaOH mit Dimethylsulfat. Ohne das Produkt zu isolieren, wurde die Lösung sodaalkalisch gemacht und mit 1,5 g $KMnO_4$ 30 Min. gekocht. Nach Ansäuern mit verd. H_2SO_4 und Zugabe von $NaHSO_3$ lieferte die Ätherextraktion der Lösung einen Rückstand, der in wenig Alkohol gelöst und zur Verseifung der Nitrilgruppe mit 20 ml 30proz. NaOH 3 Stdn. gekocht wurde. Nach Ansäuern mit verd. HCl und erneuter Ätherextraktion ergab die HV-Sublimation des Rückstandes der Ätherlösung das Produkt **1i**, dessen IR-Spektrum sich als identisch mit dem von 3,4-Dimethoxyphthalsäureanhydrid erwies.

Reaktion von **1** mit NaCN in Äthanol

Zu 1,0 g NaCN in 20 ml absol. Äthanol wurde eine Lösung von 1,40 g **1** in 30 ml Äthanol unter Rühren und Eiskühlung zugetropft. Die Lösung färbte sich sofort intensiv grün. Nach 15 Min. Stehen, Ansäuern mit verd. HCl, und Extraktion mit Äther ergab der Rückstand der Ätherphase bei der Sublimation im HV (Badtemp. 95°) 0,70 g Sublimat neben 0,58 g undestillierbarem Rückstand.

Zweimaliges Umkristallisieren des Sublimates aus Äthanol/ H_2O und erneute Sublimation lieferten 0,51 g **1k**, Schmp. 137—139°; Ausb. 40% d. Th.

$C_{10}H_9O_3N$. Ber. C 62,82, H 4,75, N 7,33, OC_2H_5 23,59, *MG* 191,18.
Gef. C 63,00, H 4,82, N 7,25, OC_2H_5 23,51, *MG* 191.

Massenspektrum von **1k**: Molekülspitze 191, 163, 146 (100%), 118,90.

Strukturbeweis:

0,10 g **1k** wurden in 2 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe von 2 ml 10proz. NaOH 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; es entwich dabei kein NH_3 . Nach dem Ansäuern mit verd. HCl fiel aus der abgekühlten Lösung ein krist. weißer Niederschlag aus (0,08 g), der bis 330° nicht schmilzt; er ließ sich durch das IR-Spektrum als **1h** identifizieren.

γ) **2** mit NaCN in Methanol

Zu einer eisgekühlten Suspension von 1,0 g NaCN in 25 ml absol. Methanol wurde unter Rühren 1,0 g **2**, in 30 ml absol. Methanol gelöst, zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich sofort dunkelrot. Nach 10 Min. wurde mit 2*n*-HCl angesäuert, das Lösungsmittelgemisch im Vak. entfernt und der Rückstand mit Äther extrahiert. Aus dem Rückstand der Ätherphase destil-

lierten bei etwa $100^{\circ}/0,001$ Torr 0,74 g eines hellen Öls, das in Äther leicht löslich war und bei *PÄ*-Zusatz kristallisierte; Schmp. $64-65^{\circ}$, Ausb. 85% d. Th. (**2a**).

$C_9H_{10}O_4$. Ber. C 59,33, H 5,53, OCH_3 34,20.
Gef. C 59,05, H 5,46, OCH_3 34,48.

IR-Spektrum von **2a** (CCl_4): 3555, 1725, 1285, 1210 cm^{-1}

Die alkal. Verseifung von **2a** ergab quantitativ Isovanillinsäure.

δ) **2** mit NaCN in DMF

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei γ) wurden bei der Hochvakuumdestillation des Rückstandes der Ätherlösung zwei Fraktionen isoliert:

A: Bei etwa 100° ein gelbes Öl, das in Äther leicht löslich war, und bei *PÄ*-Zusatz kristallisierte. Nach einer zweiten Sublimation schmolzen die gelben Kristalle (**2c**) bei $120-121^{\circ}$. Ausb. 7% d. Th.

$C_9H_7O_3N$. Ber. N 7,91, *MG* 177,15. Gef. N 7,78, *MG* 177.

Massenspektrum von **2c**: Molekülspitze 177 (100%), 162, 151, 134, 123, 106.
IR-Spektrum von **2c** (CCl_4): 3545, 2220, 1679, 1610, 1285 cm^{-1} .

0,01 g **2c** wurden mit 0,5 ml 10proz. NaOH erwärmt und nach 5 Min. mit verd. HCl angesäuert. Der weiße Niederschlag wurde im HV sublimiert und das Sublimat als Isovanillinsäure **2c** identifiziert (Mischprobe).

B: Diese bei etwa 130° übergehende Fraktion war fest; aus Methanol/Wasser umkristallisiert, schmolz sie bei 251° (**2b**). Der Mischschmp. mit Isovanillinsäure zeigte keine Depression; Ausb. 78% d. Th.

Die Analysen wurden von Herrn *H. Bieler* ausgeführt; für die Aufnahme der Massenspektren (Atlas CH 4) danken wir Herrn Dr. *H. Egger*, für die der NMR-Spektren (Varian A-60A) Herrn Ing. *W. Silhan*, alle im Organisch-chemischen Institut.