

ÜBER DIE EINWIRKUNG VON ALKALIHYDROXYDLÖSUNGEN AUF *o*-CHINOLACETATE

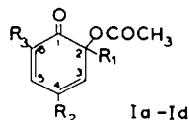
A. SIEGEL, F. WESSELY, P. STOCKHAMMER, F. ANTONY und P. KLEZL
Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Received 27 January 1958)

Zusammenfassung—Die Einwirkung von Alkalihydroxydlösungen auf *o*-Chinolacetate führt ausser zur Verseifung der Acetylgruppe in den meisten untersuchten Fällen auch noch zu weiteren Veränderungen des reaktionsfähigen Chinolsystems, wobei vor allem die beobachtete Aufspaltung des Chinolrings zu aliphatischen Verbindungen und die Bildung dimerer Verbindungen durch Additionsvorgänge bemerkenswert erscheinen. Der genetische Zusammenhang der verschiedenen Reaktionsprodukte konnte zum Teil hypothetisch angenommen, zum Teil experimentell gesichert werden.

Abstract—The interaction of alkali hydroxide solutions with acetates of *o*-quinols leads to further changes besides saponification of the acetyl group in most of the cases investigated. Especially noteworthy is the observed scission of the quinol ring to give aliphatic compounds and the formation of dimeric compounds by addition processes. The genetic connexion between the various products of reaction could be partly determined experimentally and partly assumed hypothetically.

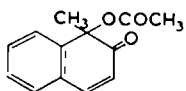
Die Versuche über die Einwirkung von wässrigen Alkalihydroxydlösungen auf *o*-Chinolacetate (I) wurden zunächst mit dem Ziel unternommen, aus diesen, durch Bleitetraacetat-Oxydation von geeigneten Phenolen gut zugänglichen Verbindungen¹ durch Verseifung die bisher nicht beschriebenen freien alkylsubstituierten *o*-Chinole zu erhalten. Unsere Untersuchungen, von denen wir Teilergebnisse bereits veröffentlichten,² zeigten aber, dass wohl eine derartige hydrolytische Abspaltung des Acetylrestes zu erreichen war, dass jedoch unter den Reaktionsbedingungen in den meisten Fällen nicht die erwarteten freien Chinole aufschienen, sondern vielmehr Substanzen, die ihr Entstehen weiteren Veränderungen des reaktionsfähigen Chinolsystems verdanken. Unter diesen Sekundärreaktionen ist besonders die hydrolytische Sprengung des Chinolringes unter Ausbildung aliphatischer Ketosäuren, bzw. entsprechender Laktone bemerkenswert, da sie eine unter abnorm milden Bedingungen vor sich gehende Spaltung eines carbocyclischen Ringsystems vorstellt.



- Ia: 2-Methyl-*o*-chinolacetat
 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = R_3 = \text{H}$
- Ib: 2-Phenyl-*o*-chinolacetat
 $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5, R_2 = R_3 = \text{H}$
- Ic: 2,4,6-Trimethyl-*o*-chinolacetat
 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$
- Id: 2,4-Dimethyl-*o*-chinolacetat
 $R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$

¹ F. Wessely und F. Sinwel, *Mh. Chem.* **81**, 1055 (1950) und weitere Arbeiten.

² F. Wessely, A. Siegel und P. Stockhammer, *Festschrift Arthur Stoll* 434 (1957); F. Antony, Dissertation, Universität Wien (1955); P. Stockhammer, Dissertation, Universität Wien (1957); P. Klezl, Dissertation, Universität Wien (1957).

Ie: 2-Methyl-3,4-benzo-*o*-chinolacetat

Ie

Im allgemeinen lassen sich bei den bisher von uns untersuchten *o*-Chinolacetaten (Ia–Ie) bei der Alkalieinwirkung drei Reaktionen unterscheiden: (a) die Verseifung der Acetylgruppe, (b) die hydrolytische Spaltung des Chinolrings und (c) weitere Umwandlungen der so gebildeten Produkte. Während die Reaktionen a und b bei allen untersuchten Ausgangsmaterialien, mit Ausnahme von (Ie), in gleicher Weise, wenn auch graduell verschieden abliefen, waren die mit c bezeichneten weiteren Reaktionsfolgen weitgehend von der Art und der Zahl der im ursprünglichen Chinolacetat anwesenden Substituenten, sowie von den bei der Alkalieinwirkung herrschenden Reaktionsbedingungen abhängig.

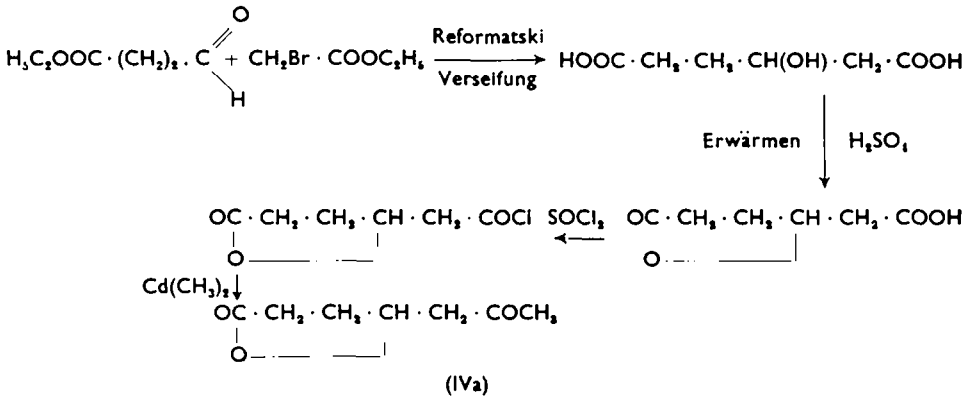
Die hydrolytische Abspaltung des Acetylrestes trat bei allen von uns untersuchten Fällen glatt und bereits bei sehr milden Bedingungen ein. Schon nach etwa 20 Minuten Stehen bei Zimmertemperatur mit der doppelten molaren Menge an 0,2 N Natronlauge waren in keinem Fall mehr wesentliche Mengen von unumgesetzten Chinolacetaten nachzuweisen, sofern bei den in Wasser schlecht löslichen Chinolacetaten durch Zusatz entsprechender Lösungsmittel (z.B. Äthanol) ein heterogenes System vermieden wurde. Quantitativ lässt sich hierbei das gebildete freie *o*-Chinol im Fall des 2-Methyl-3,4-benzo-*o*-chinolacetats (Ie) erhalten. Bei den nur mit Alkyl substituierten Chinolacetaten war jedoch eine präparative Isolierung des primär gebildeten freien *o*-Chinols mit Sicherheit nur beim 2,4,6-Trimethyl-*o*-chinolacetat (Ic) möglich, wo unter den im experimentellen Teil näher beschriebenen Bedingungen bei Zufügen einer alkoholischen Lösung des Chinolacetats zu wässriger Natronlauge nach entsprechender Aufarbeitung gelbe, bei 37–39° schmelzende Kristalle erhalten wurden, die auf Grund ihrer Analysenwerte, ihres UV- und ihres IR-Spektrums als 2,4,6-Trimethyl-*o*-chinol (IIc) anzusprechen waren.

Bei den drei anderen untersuchten Chinolacetaten konnte jedoch im Reaktionsgemisch das entsprechende freie Chinol nicht präparativ nachgewiesen werden. Die Hauptmenge der Reaktionsprodukte ist in diesen Fällen auf weitere Umwandlungen von primär gebildetem Chinol zurückzuführen.

Die oben erwähnte Spaltung des Chinolringes durch den Einfluss des Alkali-hydroxyds wurde von uns zunächst beim 2-Methyl-*o*-chinolacetat (Ia) beobachtet. Schon die Tatsache, dass der durch Titration festgestellte Verbrauch an Hydroxylion in der Kälte bei 1,5 und in der Hitze bei etwa 1,9 Äquivalenten pro Mol. Chinolacetat lag, liess auf die Bildung von weiteren sauren Produkten neben Essigsäure schliessen.

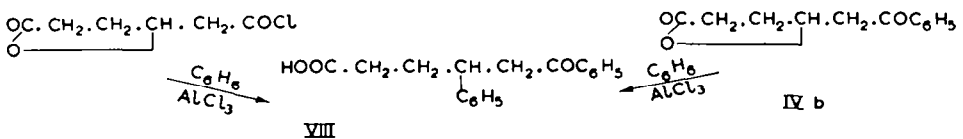
Die präparative Aufarbeitung des, durch Einwirkung von wässrigem NaOH auf (Ia) bei 100° erhaltenen Reaktionsproduktes liefert neben einem weiter unten beschriebenen kristallisierten Stoff eine ölige Substanz der Molekularformel $C_7H_{10}O_3$. Aus dem Verlauf ihrer acidimetrischen Titration ergibt sich die Anwesenheit einer Laktongruppierung. Das dritte O-Atom liegt als Carbonylgruppe vor, wie durch Bildung eines Semicarbazons, sowie durch UV- und IR-Spektrum bewiesen werden konnte. Bei der Oxydation mit $KMnO_4$ werden Bernsteinsäure und Essigsäure gebildet. Die C-Methylbestimmung nach Kuhn-Roth liefert 1 Mol. Essigsäure.

Bei der Behandlung dieses Ketolaktons mit Anisaldehyd in alkalischer Lösung erhielten wir unter Aufspaltung des Moleküls in guter Ausbeute Dianisalaceton. Diese Befunde ergeben für die ölige Substanz die Formel eines Laktons der 4-Hydroxyheptanon-(6)-säure (IVa). Wir haben diese Verbindung daraufhin auf dem unten skizzierten Weg synthetisiert. Die Ausbeuten waren hierbei wohl, besonders bei der vorletzten Stufe sehr gering. Aber ein Vergleich der untersuchten chemischen und physikalischen Eigenschaften des synthetischen und des bei der Alkalieinwirkung auf (Ia) erhaltenen Laktons ergab deren Identität.



Auch aus dem 2-Phenyl-*o*-chinolacetat (Ib) kann ein der Substanz (IVa) analoges Laktone (IVb) erhalten werden, wenn man eine Dioxanlösung des Chinolacetats zu wässrig-methanolischer Natronlauge bei Zimmertemperatur langsam zutropfen lässt. Man erhält so nach entsprechender Aufarbeitung in einer Ausbeute von 30–40% eine weiße kristallisierte Substanz (IVb) vom Schmp. 124° und der Summenformel C₁₂H₁₂O₃. Die Konstitution dieser Substanz geht aus folgenden Reaktionen hervor:

(IVb) zeigt bei der Titration mit Lauge das Verhalten eines Laktons mit einem Äquivalentgewicht von 204. Weiters muss noch eine Ketogruppe im Molekül anwesend sein, da (IVb) eine positive Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ergibt. Bei der Oxydation mit KMnO₄ konnten Bernsteinsäure und Benzoesäure festgestellt werden. Besonders charakteristisch für dieses Laktone ist aber—im Hinblick auf weiter unten folgende Überlegungen—die Tatsache, dass es mit 0,2 N NaOH zum Sieden erhitzt, eine Spaltung unter Bildung von Acetophenon erleidet. Aus diesen Befunden ergibt sich als Formel die eines Laktons der 4-Hydroxy-6-phenylhexanon-(6)-säure. Die angenommene Konstitution konnte noch durch die nachfolgenden Umsetzungen sichergestellt werden:



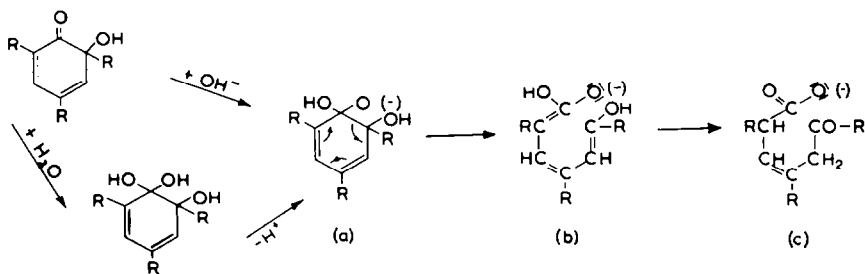
Kondensiert man das Chlorid des 3-Hydroxy-adipinsäure-laktons mit Benzol unter Einwirkung von AlCl₃, so treten sowohl die -COCl-Gruppe als auch die Laktonegruppe in Reaktion und man erhält eine Substanz der Formel C₁₈H₁₈O₃, der die Struktur (VIII) zuzuordnen ist. Die gleiche Verbindung erhält man aber auch bei

der Kondensation von (IVb) mit Benzol und AlCl_3 , wodurch dessen Struktur gesichert erscheint.

Im Fall des 2,4,6-Trimethyl-*o*-chinolacetats (Ic) erhält man bei der Laugeeinwirkung in der Kälte als Nebenprodukt, in der Hitze hingegen in praktisch quantitativer Ausbeute eine ölige Substanz (IIIc), der auf Grund ihrer Eigenschaften (Säurecharakter mit einem Äquivalentgew. 170, Bildung eines Semicarbazons, $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$, Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff bei der katalytischen Hydrierung) die Struktur einer 2,4-Dimethyl-hepten-(3)-on-(6)-säure zukommt. Es bildet sich also hier nicht wie bei den vorhin erwähnten Chinolacetaten (Ia) und (Ib) das Laktone, sondern die entsprechende ungesättigte Säure. Das gleiche trifft auch für das 2,4-Dimethyl-*o*-chinolacetat (Id) zu, das bei der Alkalieinwirkung in der Hitze neben nicht aufgeklärten Produkten ein Öl bildet, dem wir die Konstitution einer 4-Methyl-hepten-(3)-on-(6)-säure zuschreiben. Allerdings ergibt hier die acidimetrische Titration Werte, die auf die Anwesenheit von etwa 20% des entsprechenden Laktone schliessen lassen. Auf die Trennung dieser beiden Substanzen sind wir nicht eingegangen.

Zusammenfassend lassen sich aus den bisher erläuterten Versuchsergebnissen über die ersten beiden Reaktionsschritte der Einwirkung von Alkalien auf die untersuchten Chinolacetate folgende Schlüsse ziehen:

Das bei der Einwirkung von Alkalihydroxyd in wässriger Lösung auf *o*-Chinolacetate als primäres Reaktionsprodukt anzunehmende freie *o*-Chinol erleidet im allgemeinen eine sofortige weitere Umwandlung, wobei es zu einer Aufspaltung des Chinolrings kommt. Über den Mechanismus dieser Aufspaltung lassen sich natürlich nur Hypothesen aufstellen, doch scheint uns der folgende Reaktionsweg am ehesten den experimentellen Befunden zu entsprechen:



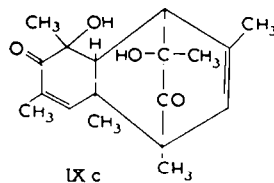
Die Bildung des angenommenen ersten Zwischenproduktes, des Ions a, lässt sich entweder durch eine Anlagerung eines OH^- -Ions an die CO -Doppelbindung des Chinols deuten, oder aber durch eine Protonenabgabe der Hydratform des Chinols. Die letztere Möglichkeit ist deswegen mit in Betracht zu ziehen, da einerseits die Existenz solcher Hydratformen in wässriger Lösung durch UV-Spektroskopie von Derkosch und Kaltenecker³ nachgewiesen werden konnte, andererseits aber, wie weiter unten näher ausgeführt, in überwiegend alkoholischen Lösungen—wo also mit der Anwesenheit von Keto-Halbacetal zu rechnen ist—an Stelle der Säuren bzw. Laktone die entsprechenden Ester erhalten werden können.

Der nächste Schritt unseres angenommenen Reaktionsschemas besteht in einer Verlagerung des π -Elektronensystems in der angedeuteten Richtung, wodurch es zur Ausbildung des Ions b kommt, das Dienolcharakter besitzt und dessen tautomere

³ J. Derkosch und W. Kaltenecker, *Mh. Chem.* **88**, 778 (1957).

Möglichkeit zur Diskussion zu stellen, dass es bereits vor der endgültigen Ausbildung des Ions *c* zu einer Anlagerung von Wasser an die Doppelbindung zwischen C3 und C4 kommen kann, wodurch das Ion einer γ -Hydroxysäure gebildet würde, die natürlich wesentlich leichter in das Lakton übergeht. In dem Ätherextrakt der angesäuerten Reaktionsgemische von (Ia) und (Ib) mit Lauge (Hitzeversuch) ist jedenfalls das Lakton bereits vorhanden. Es lässt sich im Fall von (Ib) unmittelbar daraus isolieren; im Fall von (Ia) liefert Methylierung des Ätherextraktes mit Diazomethan nicht den Methylester der ungesättigten Säure, sondern wieder nur das Lakton. Die thermische Beanspruchung bei der Destillation der rohen Reaktionsprodukte kann infolgedessen kaum für die Bildung dieser Laktone verantwortlich gemacht werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, kommt es bei der Alkalieinwirkung auf die untersuchten *o*-Chinolacetate neben der Verseifung der Acetylgruppe und der Ringspaltung auch noch zu weiteren Reaktionen, deren Verlauf jedoch weitgehend von der Art der Substitution am Chinolsystem abhängig ist. Ein Teil der so gebildeten Produkte besitzt pro Molekül die doppelte Anzahl an C-Atomen wie das Ausgangschinol. Deren Entstehen muss also auf eine im alkalischen Milieu stattfindende Additions- oder Kondensationsreaktion zurückzuführen sein. So haben wir beim 2,4,6-Trimethyl-*o*-chinolacetat (Ic) bei der Alkalieinwirkung (Zimmertemperatur) neben den bereits erwähnten Stoffen eine Verbindung erhalten, für die wir die Formel $C_{18}H_{24}O_4$ aufstellten. Eine Molgewichtsbestimmung in Campher ergab jedoch nur den halben theoretischen Wert. Der eine von uns (F.W.) erhielt anlässlich eines Zusammen-



treffens mit Prof. E. Adler (Göteborg) Kenntnis davon, dass von diesem bei der Perjodatoxydation von Mesityl eine Substanz der gleichen Molekularformel und des gleichen Schmelzpunktes erhalten worden war. Die beiden Substanzen erwiesen sich als identisch und Prof. Adler bestätigte durch Versuche, dass die Molekulargewichtsbestimmung in Campher durch Depolymerisation zu tiefe Werte ergab. Prof. Adler und wir fassten den Stoff als Produkt einer Dienaddition des 2,4,6-Trimethyl-*o*-chinolacetats auf und Prof. Adler schlug brieflich⁸ eine Formel (IXc) vor, die nach der Konstitutionsaufklärung eines Stoffes, der durch eine Dien-Addition aus 2-Methyl-*o*-chinolacetat entsteht,⁹ äusserst wahrscheinlich ist.

Eine sich ähnlich verhaltende Verbindung (IXd) konnten wir auch bei der Einwirkung von Lauge auf das 2,4-Dimethyl-*o*-chinolacetat (Id) in der Hitze erhalten. Ob es sich hier um die zu (IXc) analoge Verbindung handelt, liess sich noch nicht feststellen.

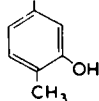
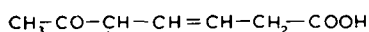
Eine andere Art von Bildung dimerer Produkte konnten wir beim 2-Methyl-*o*-chinolacetat (Ia) beobachten, wo bei Laugeeinwirkung in der Kälte als einziger identifizierter Stoff eine Säure (Va) erhalten wird, deren Analyse die Summenformel $C_{14}H_{16}O_4$ ergibt. Auch bei Laugeeinwirkung auf (Ia) in der Hitze lässt sich neben dem

⁸ E. Adler, 31.8.1955.

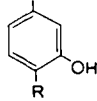
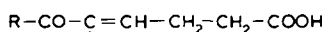
⁹ W. Metlesics und F. Wessely, *Mh. Chem.* **88**, 108 (1957).

Lakton (IVa) in etwa gleicher Gewichtsmenge wie dieses eine kristallisierte Säure (VIa) isolieren. Sie besitzt dieselbe Summenformel wie (Va), unterscheidet sich jedoch durch den Schmelzpunkt und liefert auch eine eindeutige Mischschmelzpunktsdepression. Die Art der Isomerie der beiden Verbindungen wird aus der Tatsache ersichtlich, dass beide Säuren bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-Katalysator ein Mol. Wasserstoff aufnehmen und hierbei in dasselbe Dihydroprodukt übergehen. Es ist also in beiden Säuren die Anwesenheit einer C=C-Doppelbindung anzunehmen und sie unterscheiden sich entweder durch Ortsisomerie dieser Doppelbindung oder sind als geometrische Isomere anzusprechen. Das IR-Spektrum weist auf eine verschiedene Lage der Doppelbindung hin. Dieser Befund wird auch durch die Ergebnisse der Ozonisierung gestützt; denn bei der Säure (Va) findet man unter den Ozonisierungsprodukten Malonsäure, während bei der Säure (VIa) Bernsteinsäure und 3-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure nachgewiesen werden konnte.

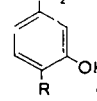
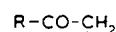
Beide Säuren besitzen neben der Carboxylgruppe auch eine Ketogruppe, die durch die Bildung eines Dinitrophenylhydrazons, und eine phenolische Hydroxygruppe, die durch eine Zerewitinoffbestimmung nachgewiesen wurde. Die C-Methylbestimmung nach Kuhn-Roth liefert 2 Mol. Essigsäure. Besonders bemerkenswert ist aber die Tatsache, dass beim Erhitzen mit 2N NaOH die Säure (VIa) eine hydrolytische Aufspaltung unter Bildung eines Ketophenols $C_{10}H_{12}O_2$ erleidet, dem nach einer eindeutigen Synthese, über die an anderer Stelle berichtet wurde,¹⁰ die Konstitution (VIIa) zukommt.



V a



VI a, R = CH₃
VI b, R = C₆H₅

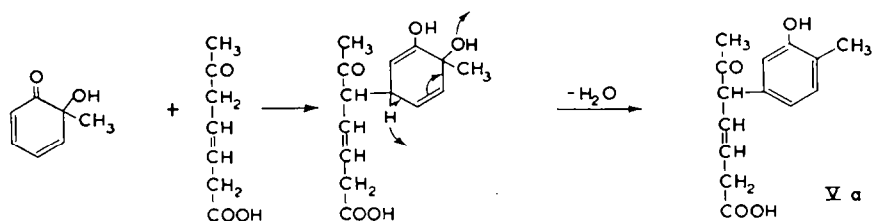


VII a, R = CH₃
VII b, R = C₆H₅

Alle diese angeführten Eigenschaften lassen darauf schließen, dass es sich bei der, bei Behandlung von (Ia) in der Siedehitze gebildeten Säure um die 5-(3-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-hepten-(4)-on-(6)-säure (VIa) handelt. Für die Struktur der bei der analogen Reaktion bei Zimmertemperatur entstehenden Säure (Va) ergibt sich die Formel einer 5-(3-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-hepten-(3)-on-(6)-säure. Die Lage der Doppelbindung in dieser Säure ergibt sich aus dem erwähnten Ozonisierungsergebnis, sowie aus dem Befund, dass nach dem IR-Spektrum die C=C-Doppelbindung weder mit der Ketogruppe, noch mit der Carboxylgruppe konjugiert sein kann, was nur bei ihrer Stellung zwischen C3 und C4 der Fall ist.

Im Hinblick auf eine Erklärung der Bildung dieser beiden Säuren muss die Tatsache berücksichtigt werden, dass die Säure (Va) bei der Behandlung mit siedender 0,2N Natronlauge glatt in die Säure (VIa) übergeht. Es ist also (Va) als primäres Reaktionsprodukt aufzufassen, das bei der Durchführung des Versuchs in der Hitze in weiterer Reaktion (VIa) bildet. Die primär entstehende Säure (Va) jedoch kann als Produkt einer 1:4-Addition des Ions c der ungesättigten Säure an das C=C-C=O-Doppelbindungssystem von unverändertem Chinol gedeutet werden, da ja das Ion c in C5 eine durch die benachbarte Doppelbindung und die benachbarte Ketogruppe aktivierte Methylengruppe besitzt. Die Durchführbarkeit solcher "Michael-Additionen" an Chinolacetaten wurde im Rahmen einer anderen an unserem Institut

durchgeführten Arbeit¹⁰ gezeigt. Dort wurde auch eine Synthese des Dihydroproduktes der beiden Säuren (Va) und (VIa) beschrieben, wodurch deren Konstitution weiter gesichert erscheint.



Die Ursache für die Umlagerung von (Va) in (VIa) ist wohl in der energetischen Begünstigung von (VIa) durch die Konjugation zwischen C=C- und C=O-Doppelbindung zu suchen. Bei der Einwirkung von stärkerem Alkali kommt es dann zu einer hydrolytischen Aufspaltung dieser C=C-Doppelbindung, wodurch das Ketophenol (VIIa) gebildet wird.

Dass bei der Einwirkung des kalten Alkalis auf (Ia) kein Lakton (IVa), sondern nur die Säure (Va) gebildet wird, ist verständlich, wenn die Geschwindigkeit der Ringspaltung in der Kälte kleiner ist, als die der Addition des dadurch entstandenen Spaltungsproduktes an noch unverändertes Chinolsystem. Wenn die Ringspaltung mit der gleichen Geschwindigkeit abläuft wie die Michael-Addition, dann muss man rund 50% des monomeren Stabilisierungsproduktes der Ringspaltungsreaktion, nämlich das Lakton (IVa) erwarten, so wie es bei 100° der Fall ist.

Beim Zufügen einer alkoholischen Lösung von 2-Phenyl-*o*-chinolacetat (Ib) zu siedender 0,2 N wässriger Natronlauge erhält man neben Acetophenon, über dessen Bildungsweise noch zu sprechen sein wird, in wechselnden Mengen ein kristallisiertes Produkt (VIIb) vom Schmp. 149–151° mit der Summenformel C₂₀H₁₆O₂, das ein phenolisches Hydroxyl und eine Ketogruppe aufweist, wie aus der Bildung eines Acetylderivats, bzw. eines Dinitrophenylhydrazons hervorgeht. Wir vermuteten nun hier eine Analogie zu dem Ketophenol (VIIa), das bei der hydrolytischen Spaltung von der aus 2-Methyl-*o*-chinolacetat (Ia) gebildeten Säure (VIa) erhalten wird. Die auf Grund dieser Annahme für (VIIb) angenommene Konstitution eines (3-Hydroxy-4-phenyl)-benzyl-phenyl-ketons konnte tatsächlich durch Synthese dieses Ketophenols bewiesen werden.¹⁰

Im Hinblick auf diesen Befund liegt die Annahme nahe, dass auch aus (Ib) durch eine 1:4-Anlagerung von primärem Spaltungsprodukt (IIIb) an das C=C—C=O-Doppelbindungssystem des Chinols eine der Säuren (Va) oder (VIa) analoge Verbindung gebildet wird, in der sich aber die Anwesenheit einer Phenylgruppe durch eine, gegenüber der entsprechenden Methylverbindung wesentlich erleichterte hydrolytische Spaltbarkeit der C=C-Doppelbindung auswirkt, so dass unter den angewandten experimentellen Bedingungen nicht die entsprechende Säure selbst, sondern nur ihr Spaltungsprodukt gefunden werden kann.

Um diese vermutete dimere Säure (VIb) selbst zu erhalten, liessen wir zu einer Dioxanlösung von (Ib) bei Zimmertemperatur tropfenweise wässrige 2N NaOH zufließen, arbeiteten also unter Bedingungen, die während der Reaktion keinen lokalen

¹⁰ F. Langer und F. Wessely, *Mh. Chem.* **88**, 298 (1957).

Überschuss von Lauge aufkommen lassen und so einerseits einer Dimerisation förderlich sein, und andererseits die weitere Spaltung der dimeren Säure verhindern sollten. Wir erhielten so tatsächlich ein über 250° im Hochvakuum übergehendes, hochviskoses Öl, das bei der acidimetrischen Titration Werte lieferte, die die Annahme der Anwesenheit der erwünschten Säure rechtfertigten; Versuche jedoch, aus dieser harzähnlichen Masse eine reine, kristallisierte Verbindung zu erhalten, blieben erfolglos. Durch Behandlung dieses Produktes mit Diazoäthan erhielten wir jedoch hieraus eine kristallisierte Verbindung der Summenformel $C_{26}H_{24}O_4$, die als Äthylester der Säure (VIb) anzusprechen war. Es liegt also tatsächlich in diesem Produkt eine dimere Säure vor, deren Reindarstellung und Isolierung aber bisher nicht gelungen ist.

Überraschend ist die Beobachtung, dass der Äthylester von (VIb) auch unmittelbar aus (Ib) erhalten werden kann, wenn dieses in äthanolischer Lösung tropfenweise mit 2N wässriger NaOH bei Zimmertemperatur versetzt wird. Der so erhaltene Ester wird—wie nach den oben erwähnten Verhältnissen zu erwarten ist—mit Lauge beim Erwärmen rasch gespalten, wobei als Spaltprodukt das Ketophenol (VIIb) gebildet wird, dessen Bildung gleichzeitig einen wesentlichen Beitrag zur Konstitutionsbestimmung dieses Esters lieferte. Dass die Spaltung an der C=C-Doppelbindung einsetzt, geht aus der Tatsache hervor, dass das Hydrierungsprodukt dieses Esters—nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff—ohne Schwierigkeit zu einer Säure verseift werden kann, ohne dass eine Spaltung zu beobachten ist. Die Lage dieser C=C-Doppelbindung ist auf Grund des IR-Spektrums in Konjugation zur C=O-Doppelbindung anzunehmen, entspricht also der Doppelbindung in der Säure (VIa).

Die Frage, in welcher Stufe des Reaktionsablaufes bei der Einwirkung von Lauge auf (Ib) in alkoholischer Lösung diese Estergruppierung gebildet wird, muss noch offen bleiben; eine sekundäre Äthylisierung einer primär gebildeten Carboxylgruppe scheint jedenfalls unter den angewandten Bedingungen als völlig ausgeschlossen gelten zu können. Am ehesten dürfte noch die Annahme gerechtfertigt sein, dass die Chinolacetate in alkoholischer Lösung Alkohol an die Ketogruppe unter Bildung einer Halbacetalform anlagern—worauf auch spektroskopische Befunde hinweisen—, so dass also bereits von vornherein in diesem Milieu die Äthoxygruppe an dem C-Atom sitzt, das im Lauf des Reaktionsgeschehens zur Carboxylgruppe wird. Wir konnten übrigens auch beim 2-Methyl-*o*-chinolacetat (Ia) unter analogen Bedingungen einen—hier allerdings flüssigen—Äthylester erhalten, der nach den Ergebnissen der IR-Spektroskopie allerdings eine unkonjugierte C=C-Doppelbindung besitzt, also als Äthylester der Säure (Va) anzusprechen ist.

Beim 2,4,6-Trimethyl-*o*-chinolacetat (Ic) ist es uns nicht gelungen, bei der Alkalieinwirkung ein der Michael-Addition entsprechendes dimeres Produkt aufzufinden. Hier kommt es an Stelle dessen zu der bereits erwähnten Dien-Addition.

In Analogie zu der Tatsache, dass die dimere Säure (VIb) durch die Anwesenheit der Phenylgruppe zu einer leichteren hydrolytischen Spaltung neigt als die entsprechende Methylverbindung (VIa) steht auch der bereits erwähnte Befund, dass das aus (Ib) in der Kälte erhältliche Lakton (IVb) beim Behandeln mit Lauge in der Hitze eine hydrolytische Spaltung unter Bildung von Acetophenon erleidet. Aus dieser Tatsache wird auch die Bildung des Acetophenons beim Behandeln von (Ib) mit siedender Natronlauge verständlich. Ähnliche Spaltungen sind auch bereits in der Literatur beschrieben worden.¹¹ Im Fall des aus (Ia) erhaltenen Laktons (IVa)

¹¹ A. v. Wacek und E. David, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 70, 190 (1937).

konnte sie zwar von uns nicht beobachtet werden, doch läuft die erwähnte Bildung von Dianisalacetone bei der alkalischen Kondensation des Laktons (IVa) mit Anisaldehyd auf eine analoge Spaltung hinaus.

Abschliessend sei noch festgestellt, dass die bisher beschriebenen Reaktionsstufen bei der Einwirkung von Alkalihydroxyd auf *o*-Chinolacetate, die in Abb. 1 zur Übersicht zusammengestellt sind, sicherlich noch von weiteren Vorgängen begleitet werden, da bei den meisten durchgeführten Versuchen ausser den isolierten und identifizierten Produkten auch wechselnde, doch meist geringe Mengen noch ungeklärter Nebenprodukte gebildet wurden.

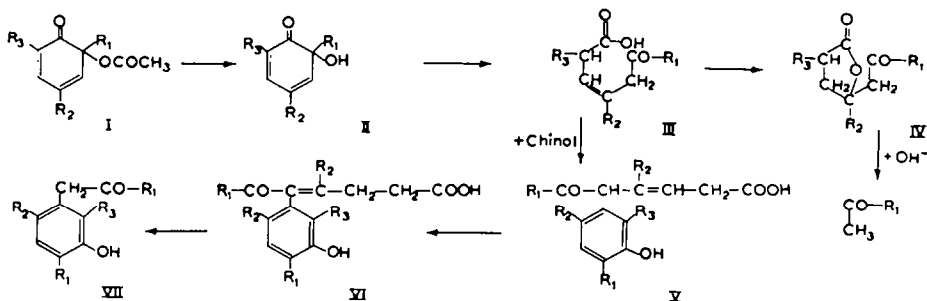


Abb. 1. Die Art der Substituenten R_1 , R_2 , R_3 entspricht der in den Chinolacetaten (Ie)-(Id).

EXPERIMENTELLER TEIL

Durchführung der Alkalieinwirkung auf o-Chinolacetate

2-Methyl-o-chinolacetat (Ia). Die quantitative Bestimmung des Alkaliverbrauchs von (Ia) durch Zusatz von überschüssiger 0,2N NaOH zu einer Lösung des Chinolacetats und Rücktitration des Laugenüberschusses ergab nach 10 Minuten einen Endwert von 1,9 Mol. NaOH auf 1 Mol. (Ia) in der Siedehitze und 1,5 Mol. NaOH auf 1 Mol. (Ia) bei Zimmertemperatur.

Zur präparativen Isolierung der bei Laugeeinwirkung bei Zimmertemperatur gebildeten Produkte verfahren wir folgendermassen: 8,4 g (50 mMol.) (Ia) wurden in 450 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Die wieder auf Zimmertemperatur abgekühlte Lösung befreiten wir durch Einleiten von Stickstoff von gelöstem Sauerstoff und fügten unter weiterem Stickstoff-Einleiten im Lauf von 15 Minuten tropfenweise 50 ml 2N NaOH (100 mMol.) zu. Die beim Zufügen der ersten Laugetrophen auftretende starke Verfärbung nach rotbraun ging bei weiterem Laugezusatz wieder zurück, so dass eine goldgelbe Lösung resultierte. Diese liessen wir weitere 15 Minuten unter N_2 -Strom stehen und sättigten sie hierauf mit CO_2 . Der so erhaltenen bikarbonatalkalischen Lösung konnten wir mit Äther nur geringfügige Mengen eines schwerflüchtigen, nicht kristallisierenden Produktes entziehen, auf dessen weitere Untersuchung wir nicht eingingen. Die wässrige Lösung wurde hierauf mit HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextraktes bildete ein gelbes Öl (7,5 g), aus dem durch Erhitzen bei 10 Torr am Wasserbad etwa 2 g Essigsäure abdestilliert werden konnten. Hierauf erstarrte beim Erkalten der Rückstand zu einer harten Kristallmasse, aus der durch—allerdings sehr verlustreiches—mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol-Wasser schliesslich fast farblose Kristalle von (Va) erhalten werden konnten, die bei 123° schmolzen und

in Methanol, Äthanol, Aceton und Äther gut, hingegen in Wasser und Petroläther schlecht löslich sind ($C_{14}H_{16}O_4$: Ber. C, 67,73; H, 6,50; akt. H, 0,81; Äquiv. Gew., 248. Gef. C, 67,87; H, 6,57; akt. H, 0,72; Äquiv. Gew., 255).

Die *Einwirkung von Lauge auf (Ia) bei Siedehitze* wurde unter sonst völlig analogen Reaktionsbedingungen wie oben durchgeführt. Auch hier kam es zu den erwähnten Farberscheinungen. Die Ätherextraktion der nach Abkühlen des Reaktionsgemisches und Sättigung mit CO_2 erhalten bicarbonatalkalischen Lösung lieferte wieder nur einige Zehntelgramme eines zähen, nicht kristallisierenden Öls, auf dessen weitere Untersuchung wir verzichteten. Durch Ätherextraktion der anschließend mit HCl angesäuerten wässrigen Lösung erhielten wir 8 g eines rotbraunen Öls, von dem bei 10 Torr 2 g Essigsäure abdestilliert werden konnten. Der Rückstand wurde dann zunächst im Kugelrohr bei 0,2 Torr destilliert. Hierbei erhielten wir als erste Fraktion bei 120–160° Badtemperatur 2,5 g einer hellgelben Flüssigkeit und als zweite Fraktion bei 200–220° 2,5 g eines sehr zähen Öls, das beim Behandeln mit Äther-Petroläther fast vollkommen durchkristallisierte.

Die erste, ölige Fraktion wurde zur weiteren Reinigung in einem Widmer-Kolben bei 0,2 Torr destilliert, wobei bei einer Temperatur von 110–115° das *Lakton (IVa) als farbloses Öl* mit $n_D^{20} = 1,4620$ übergang ($C_7H_{10}O_3$: Ber. C, 59,14; H, 7,09; Äquiv. Gew., 142. Gef. C, 59,40; H, 7,33; Äquiv. Gew., 148).

Die kristallisierende zweite Fraktion wurde mehrmals aus Methanol-Wasser umkristallisiert, wodurch wir 2 g *der Säure (VIa)* vom Schmp. 136–140° erhielten. Das Löslichkeitsverhalten dieser Säure war analog wie das von (Va) ($C_{14}H_{16}O_4$: Ber. C, 67,73; H, 6,50; Äquiv. Gew., 248. Gef. C, 67,56; H, 6,40; Äquiv. Gew., 258).

Neben (VIa) konnten wir bei einzelnen Ansätzen in der zweiten Fraktion auch noch eine geringe Menge einer in Äther schwerer löslichen Substanz erhalten, die nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Schmp. von 170–174° zeigte. Eine weitere Untersuchung dieser Substanz wurde nicht durchgeführt. Es könnte sich hierbei um das der Säure (VIa) entsprechende Lakton handeln ($C_{14}H_{16}O_4$: Ber. C, 67,73; H, 6,50. Gef. C, 67,74; H, 6,17).

Um *eventuell* im Reaktionsgemisch vorliegende, dem Lakton (IVa) entsprechende β, γ -ungesättigte Säure *nachzuweisen*, wurde bei einem Versuch der Ätherextrakt der angesäuerten Lösung nicht destilliert, sondern mit einem Überschuss einer ätherischen Diazomethanlösung methyliert. Die Ätherlösung entsäuerten wir hierauf mit $NaHCO_3$ -Lösung. Der Rückstand des Äthers wurde im Kugelrohr destilliert. Es ging jedoch bei der für den zu erwartenden Ester entsprechenden Temperatur nur eine sehr geringe Menge eines nicht näher untersuchten Öls über. Die Hauptmenge dieses Rückstands erwies sich als der bei 180–200° übergehende Methylester der Säure (VIa). Aus der erwähnten $NaHCO_3$ -Lösung konnte durch die oben beschriebene Aufarbeitung das Lakton (IVa) in üblicher Ausbeute erhalten werden.

Unter analogen Bedingungen liessen wir auf 3,5 g (Ia) in *äthanolischer Lösung NaOH bei Zimmertemperatur* einwirken. Nach Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser liessen sich daraus durch Ätherextraktion 1,2 g eines gelbbraunen Öls gewinnen, das bei der Destillation im Kugelrohr zwei Fraktionen ergab:

- (1) 95–130°/0,05 Torr: 0,5 g eines farblosen Öls,
- (2) 165–175°/0,05 Torr: 0,6 g eines zähen, gelben Öls.

Bei der Äquivalentgewichtsbestimmung zeigten beide Fraktionen nur einen sehr

geringen direkten Alkaliverbrauch in der Kälte. Die durch Behandeln mit überschüssiger Natronlauge bei 90° und Rücktitration des Laugeüberschusses ermittelten Werte lagen mit 222, bzw. 326 höher als die für die reinen Äthylester der Säuren (IIIa) und (VIa) zu erwartenden Werte (170, bzw. 276). Die zweite Fraktion lieferte nach Behandeln mit der äquivalenten Laugemenge bei 90° nach entsprechender Aufarbeitung Kristalle, die sich mit der Säure (VIa) identisch erwiesen, wodurch sich die Annahme der Anwesenheit des entsprechenden Esters in dieser Fraktion rechtfertigt.

2-Phenyl-o-chinolacetat (Ib). Zu einem Gemisch von 25 ml 2N NaOH und 25 ml Methanol wurde bei *Zimmertemperatur* im Laufe von 30 Minuten unter Stickstoffstrom tropfenweise eine Lösung von 5 g (Ib) in 40 ml Dioxan zugesetzt. Sowohl das alkalische dunkelrot gefärbte Reaktionsgemisch, als auch die mit CO₂ anschliessend gesättigte Lösung lieferten bei der Ätherextraktion nur sehr geringe Mengen zäher, öligere Substanzen, die nicht näher untersucht wurden. Nach dem Ansäuern der Reaktionslösung mit HCl erhielten wir durch Ätherextraktion 3,5 g eines Öls, das nach mehrfacher Destillation im Kugelrohr (140–170° 0,4 Torr) ein rasch erstarrendes Destillat ergab, aus dem wir durch Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther schliesslich 0,8 g weisser, bei 122–124° schmelzender *Kristalle von* (IVb) erhielten (C₁₂H₁₂O₃: Ber. C, 70,57; H, 5,92; Äquiv. Gew., 204; Mol-Gew., 204. Gef. C, 70,43; H, 5,91; Äquiv. Gew., 202; Mol-Gew., (Rast) 208).

Die *Einwirkung von Lauge auf* (Ib) *in der Siedehitze* haben wir so durchgeführt, dass unter Stickstoff zu 500 ml 0,1N NaOH 4,6 g (Ib) zugefügt und 30 Minuten lang zum Sieden erhitzt wurde. Das hierbei über einen Kühler abdestillierende Wasser wurde aus einem Tropftrichter laufend ergänzt. Das *Destillat* enthielt neben Wasser noch *Acetophenon*, das durch Ätherextraktion und Destillation isoliert wurde. Sein Nachweis erfolgte durch Bildung des bei 234° schmelzenden Dinitrophenylhydrazons und des bei 54–55° schmelzenden Oxims. Beide Derivate waren mit authentischen Proben identisch.

Die oben erhaltene alkalische Lösung sättigten wir mit CO₂, worauf sich nach einiger Zeit ein kristalliner Niederschlag abschied, der abfiltriert und durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gereinigt wurde. Die so gebildeten *farblosen Nadeln des Ketophenols* (VIIb) schmolzen bei 149–151° (C₂₀H₁₆O₂: Ber. C, 83,34; H, 5,60. Gef. C, 83,26; H, 5,67).

Die mit CO₂ gesättigte Lösung des Reaktionsgemisches säuerten wir schliesslich noch mit HCl an. Es konnten hieraus jedoch durch Ätherextraktion nur braune amorphe, undestillierbare Massen gewonnen werden.

Zur *Gewinnung dimerer Produkte* wurden 4,6 g des Chinolacetats (Ib) in 50 ml Dioxan gelöst und mit 20 ml 2N NaOH bei Zimmertemperatur geschüttelt. Es trat hierbei nach einigen Minuten Lösung unter Erwärmen und Rotbraunfärbung ein. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Sowohl dieser Ätherextrakt als auch der nach Sättigung des Reaktionsgemisches mit CO₂ erhaltene lieferten jeweils einen nur ganz geringfügigen nicht weiter untersuchten Rückstand. Nach Ansäuern der wässrigen Lösung mit HCl erhielten wir durch Ätherextraktion 3 g eines gelbbraunen, zähen Öls, das sich nicht zur Kristallisation bringen liess. Die Kugelrohrdestillation bei 250°/0,02 Torr ergab ein gelb-Gaunes Glas, dessen Laugeverbrauch bei der Äquiv. Gew.-Titration (Ber. 372; bref. 368) die Annahme der Anwesenheit der *Säure* (VIb) rechtfertigte.

1,4 g der erhaltenen Säure wurden in Äther gelöst und unter Eiskühlung mit einem Überschuss ätherischer Diazoäthanlösung versetzt. Hierbei erhielten wir nach Abdestillieren des Äthers einen braunen, zähen Rückstand, der durch Kugelrohrdestillation (195–220°/0,06 Torr) 1 g eines braunen Öls ergab, aus dem wir durch mehrfaches Umlösen aus Benzol unter Zusatz von Tierkohle 0,25 g weißer Kristalle des *Esters* mit dem Schmp. 150,5–152° erhielten, die mit dem nach der unten beschriebenen Methode direkt aus Chinolacetat erhaltenen Ester identisch waren.

Zur *direkten Darstellung des Esters der Säure* (VIb) aus (Ib) wurden 4,6 g des Chinolacetats in 160 ml Äthanol gelöst und bei Zimmertemperatur langsam 20 ml 2N NaOH zugefügt. Beim Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser trat eine starke Trübung auf. Durch Ausäthern dieses Gemisches wurden 3 g einer braunen öligen Substanz gewonnen, die bei der Kugelrohrdestillation ausser einer geringen Menge unumgesetztem Chinolacetat ein bei 190–220°/0,2 Torr übergehendes braunes Öl lieferte, das allmählich kristallisierte. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther unter Zusatz von Tierkohle erhielten wir weisse Kristalle des Esters vom Schmp. 150–152° ($C_{28}H_{24}O_4$: Ber. C, 77,98; H, 6,04; OC_2H_5 , 11,3; Äquiv. Gew., 400. Gef. C, 78,22; H, 6,06; OC_2H_5 , 12,5; Äquiv. Gew., 389).

Durch Ansäuern der obigen wässrigen Lösung konnten nur etwa 1 g undestillierbarer Produkte erhalten werden, die nicht weiter untersucht wurden.

2,4,6-*Trimethyl-o-chinolacetat* (Ic). 5 g des Chinolacetats (Ic) wurden in 30 ml Äthanol gelöst und tropfenweise bei *Zimmertemperatur* unter Stickstoffstrom zu einer Mischung von 30 ml 2N NaOH und 220 ml Wasser im Lauf von 30 Minuten zufließen gelassen. Das sich gelb färbende Reaktionsgemisch ätherten wir abschliessend sofort mehrmals aus. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieben 2,5 g eines gelben Öls, das durch Destillation im Kugelrohr in zwei Fraktionen zerlegt werden konnte:

- (1) 75–80°/0,1 Torr: 0,9 g eines gelben Öls,
- (2) Rückstand: gelbe Kristalle.

Die leichtflüchtige Fraktion wurde aus einem Widmerkolben nochmals destilliert (80–85°/0,2 Torr), wodurch kristallisierendes *Chinol* (IIc) erhalten wurde, das nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 37–39° schmolz, ($C_9H_{12}O_2$: Ber. C, 71,02; H, 7,95. Gef. C, 70,81; H, 7,67).

Der kristallisierende Rückstand wurde aus Petroläther-Äther umgelöst und ergab farblose Kristalle der *dimeren Substanz* (IXc), die bei 181–182° schmolzen und mit einer von Prof. Dr. E. Adler freundlicherweise überlassenen Probe identisch waren ($C_{18}H_{24}O_4$: Ber. C, 71,02; H, 7,95; akt. H, 0,60. Gef. C, 71,50; H, 8,07; akt. H, 8,07).

Nach Ansäuern der oben beschriebenen ausgeätherten Lösung konnten durch weitere Ätherextraktion noch 1,2 g eines gelben Öls erhalten werden, das bei der Kugelrohrdestillation ein schwach gelbliches Destillat ergab (90–100°/0,05 Torr), dem auf Grund seines Äquivalentgewichtes, sowie seiner weiter unten beschriebenen Eigenschaften die Struktur der *Säure* (IIIc) zugeordnet wurde, wenn auch die Analyse —anscheinend wegen genügender Reinheit des hygroskopischen Präparats—nur schlecht mit den berechneten Werten im Einklang stand ($C_9H_{14}O_3$: Ber. C, 63,51; H, 8,29; Äquiv. Gew., 170. Gef. C, 62,47; H, 8,47; Äquiv. Gew., 171).

Bei der Umsetzung mit Semicarbazid ergab diese Säure ein kristallisiertes,

farbloses *Semicarbazon*, das nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 157–162° schmolz ($C_{10}H_{17}N_3O_3$: Ber. C, 52,85; H, 7,54; N, 18,49. Gef. C, 52,59; H, 7,55; N, 18,46).

Die *Einwirkung von Lauge auf (Ic) bei Siedehitze* erfolgte in der Weise, dass wir 5,5 g (Ic) in 50 ml Äthanol gelöst im Lauf von 15 Minuten zu einer Mischung von 30 ml 2N NaOH und 220 ml H_2O unter Stickstoffstrom zufließen liessen. Nach weiteren 5 Minuten Kochen wurde unter Einleiten von CO_2 auf Zimmertemperatur abgekühlt. Diese Lösung lieferte bei der Ätherextraktion nur 0,7 g eines nicht näher untersuchten Öls.

Nach Ansäuern der wässrigen Lösung mit HCl konnte durch Ätherextraktion 4,0 g eines orange-gelben Öls gewonnen werden, das im Kugelrohr bei 80–120°/0,06 Torr nahezu rückstandfrei destillierte und dabei die *Säure* (IIIc) in Form eines farblosen Öls lieferte.

2,4-Dimethyl-o-chinolacetat (Id). 3,6 g (Id) wurden in 20 ml Äthanol gelöst und im Verlauf von 15 Minuten unter Stickstoffstrom bei Zimmertemperatur zu einer Mischung von 20 ml 2N NaOH und 380 ml Wasser zufließen gelassen. Die sich rötlich verfärbende Lösung ätherten wir nach 1 Stunde Stehen mehrmals aus. Dieser Ätherextrakt enthielt 0,9 g eines gelben Öls, das bei der Kugelrohrdestillation neben unumgesetztem Chinolacetat ein nichtkristallisierendes Produkt lieferte, das wir nicht weiter untersuchten.

Nach der Sättigung der wässrigen Lösung mit CO_2 wurden durch Ätherextraktion 0,15 g eines rotbraunen Öls erhalten, das wir ebenfalls nicht untersuchten.

Die angesäuerte Lösung lieferte bei der Ätherextraktion 1,6 g eines Öls, aus dem durch Kugelrohrdestillation bei 100–130°/0,05 Torr 1,3 g öliges Destillat erhalten wurden, dem wir auf Grund der Äquivalentgewichtsbestimmung (Ber. 156; Gef. 155) und der Bildung des unten angeführten Semicarbazons die Struktur der *Säure* (IIId) zuordneten.

Das aus dieser Säure in der üblichen Weise hergestellte *Semicarbazon* schmolz nach Umkristallisieren aus Wasser bei 168–171,5° ($C_9H_{15}N_3O_3$: Ber. C, 50,69; H, 7,09; N, 19,71; Äquiv. Gew., 213. Gef. C, 50,56; H, 7,28; N, 19,20; Äquiv. Gew., 216).

Nach der *Umsetzung* von 3,6 g (Id) in 20 ml Äthanol mit 200 ml 0,2 N NaOH bei Siedehitze unter den üblichen Bedingungen konnten aus der alkalischen Lösung durch Ätherextraktion 0,5 g eines gelben Öls isoliert werden, das beim Stehen über Nacht kristallisierte. Die Kugelrohrdestillation ergab ein rasch zu weissen Kristallen erstarrendes Destillat. Die so gebildeten *Kristalle* des Dimeren (Xd) schmolzen nach Umkristallisieren aus Benzol bei 126–127° ($C_{16}H_{20}O_4$: Ber. C, 69,54; H, 7,30. Gef. C, 69,94; H, 7,10).

Aus der mit CO_2 gesättigten Lösung konnte keine Substanz durch Ausäthern gewonnen werden.

Die mit HCl angesäuerte Lösung lieferte 2,5 g eines Produktes, das im Kugelrohr destilliert bei 100–140°/0,05 Torr 2,2 g eines schwach gelben Öls ergab, in dem nach den Ergebnissen der Äquivalentgewichtsbestimmung neben der *Säure* (IIId) noch etwa 25% des entsprechenden Laktons anzunehmen waren.

2-Methyl-3:4-benzo-o-chinolacetat (Ie). Zur Darstellung des Chinolacetats liessen wir das nach Bargellini und Silvestri¹² dargestellte entsprechende Chinol

¹² G. Bargellini und S. Silvestri, *Ganz. Chim. Ital.* 37, 413 (1907).

16 Stunden mit Essigsäureanhydrid und etwas absolutem Pyridin bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum kam der Rückstand zur Kristallisation. Er wurde aus Benzol umgelöst und bildet lange Nadeln vom Schmp. 128°.

0,06 g dieses Chinolacetats (Ie) wurden in 10 ml Äthanol und 25 ml Wasser gelöst und mit 15 ml 1N NaOH versetzt. Die Titration des Laugeüberschusses ergab selbst nach 2 Stunden einen Verbrauch, der den für die Verseifung des Acetoxyrestes nicht überstieg. Aus der alkalischen Lösung konnte ein Produkt isoliert werden, das aus Wasser umkristallisiert von 86–88° schmolz und mit dem freien Chinol keine Depression des Schmelzpunktes ergab.

Untersuchung der Reaktionsprodukte

Lakton der 4-Hydroxy-heptanon-(6)-säure(IVa). Zur Darstellung des *Semicarbazons* wurde in der üblichen Weise verfahren. Das aus Wasser umkristallisierte Reaktionsprodukt schmolz bei 172–174°. Es ist in heissem Wasser gut, in Alkohol und Äther schlecht löslich (C₈H₁₃N₃O₃: Ber. C, 48,23; H, 6,58; N, 21,10. Gef. C, 48,18; H, 7,03; N, 20,88).

Zur Umsetzung mit *Anisaldehyd* wurden 0,5 g des Laktons mit 0,5 g Anisaldehyd in 20 ml 2N NaOH 6 h bei Zimmertemperatur geschüttelt. Aus der sich stark braun färbenden Lösung schieden sich gelbe Kristalle ab, die aus Methanol umkristallisiert bei 130–132° schmolzen und mit einem authentischen Präparat von *Dianisalaceton* keine Schmelzpunktsdepression zeigten.

Zur Oxydation von (IVa) mit KMnO₄ wurden 1,2 g des Laktons in 50 ml 1 N NaOH gelöst und solange in der Kälte mit 2% iger KMnO₄-Lösung versetzt, bis die violette Farbe bestehen blieb. Nach Zusatz von 2 g Natriumsulfit säuerten wir mit Schwefelsäure an. Die klare Lösung wurde mit Äther extrahiert und der Abdampfrückstand des Ätherextraktes einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das wässrige Destillat wurde nach der Neutralisation mit verdünnter NaOH zur Trockene eingedampft und ergab nach neuerlichem Ansäuern mit 0,1N H₂SO₄ mit S-Benzylthiuroniumchlorid eine Substanz vom Schmelzpunkt 134–136°, die sich mit dem *Benzylthiuroniumsalz der Essigsäure* als identisch erwies.

Die nicht wasserdampfvlüchtigen Oxydationsprodukte wurden der wässrigen Lösung mit Äther entzogen. Die Sublimation des Rückstandes der Ätherlösung bei 120–130°/0,1 Torr ergab in guter Ausbeute eine bei 180–182° schmelzende Substanz, die als *Bernsteinsäure* identifiziert wurde.

Zur Synthese von (IVa) wurden zunächst 5 g 4-Oxobuttersäure-äthyl-ester¹³ und 8 g Bromessigsäureäthylester in 200 ml Äther-Benzol-Gemisch gelöst zu 50 g Zinkgriess unter Rühren langsam zufließen gelassen und dann 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Hydrolyse mit kaltem Wasser und Zugabe von verdünnter Schwefelsäure bis zur Lösung des Zinkhydroxydes wurde ausgeäthert. Der Rückstand der ätherischen Lösung lieferte bei der Destillation (130–140°/0,2 Torr) 5,5 g eines schwach gelben Öls, das durch Kochen mit 35 ml 2 N NaOH verseift wurde. Die so gewonnene 3-Hydroxy-adipinsäure führten wir dann durch Erhitzen mit 50% iger Schwefelsäure in das Lakton über.

¹³ W. Wislicenus, E. Böklen und F. Deuthe, *Liebigs. Ann.* 363, 347 (1908); S. Sugawara, *J. Pharm. Soc., Japan* 534, 64 (1926).

Die Überführung in das Chlorid des 3-Hydroxy-adipinsäure-laktons gelang nur mit einer sehr schlechten Ausbeute. 25,5 g des Laktons wurden mit 50 ml absolutem Benzol vermischt und unter Zusatz von 15 ml Thionylchlorid in 35 ml absolutem Benzol unter Rückfluss bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels gewannen wir durch Destillation bei 2 Torr nur 6,8 g eines bei 110–120° übergehenden Öls, von dessen weiterer Reinigung wir wegen der beobachteten starken Zersetzungserscheinung absahen.

Es wurden daher 3,5 g des so erhaltenen Säurechlorids in 20 ml absolutem Äther mit einer 0,8N Lösung von Cadmium-dimethyl in Äther versetzt, wobei sich sofort ein weisser amorpher Niederschlag abschied. Nach 3½ Stunden Erhitzen unter Rückfluss hydrolysierten wir mit Eis unter Zusatz von verdünnter Schwefelsäure und extrahierten mit Äther. Aus dem Ätherextrakt konnten nach zweimaliger Kugelrohrdestillation (100–120°/0,2 Torr) 0,5 g eines fast farblosen Öls erhalten werden, das einen Brechungsindex von $n_D^{21} = 1,4617$ zeigte, mit Anisaldehyd unter den oben beschriebenen Bedingungen Dianisalacetone lieferte und mit Semicarbazid ein Semicarbazone ergab, das mit dem aus (IVa) erhaltenen identisch war.

5-(3-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-hepten-(4)-on-(6)-säure (VIa). Die Methylierung der Säure (VIa) mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan lieferte in praktisch quantitativer Ausbeute ein im Kugelrohr bei 170–180°/0,05 Torr übergehendes farbloses Öl, das auf Grund seines Methoxylgehaltes als *Methylester von* (VIa) anzusprechen war. ($C_{15}H_{18}O_4$; Ber. OCH_3 , 11,83; Gef. OCH_3 , 12,69).

Die Alkalisplaltung von (VIa) führten wir folgendermassen durch: 1 g der Säure wurde in 20 ml 2N NaOH gelöst und die Lösung 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die alkalische Lösung enthielt keine durch Äther extrahierbaren Substanzen. Beim Sättigen mit CO_2 trat eine starke Trübung auf, und der Ätherextrakt dieser bicarbonat-alkalischen Lösung lieferte nach Destillation im Kugelrohr (100–110°/0,2 Torr) 0,2 g eines farblosen Öls. Dieses ergab unter den üblichen Bedingungen mit Semicarbazid-hydrochlorid umgesetzt, weisse Kristalle, die nach Umlösen aus Methanol bei 174–178° schmolzen und mit einem von Langer¹⁰ dargestellten Semicarbazone des (3-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-acetons keine Schmelzpunktsdepression zeigten ($C_{11}H_{15}N_3O_2$; Ber. C, 59,71; H, 6,83; N, 18,99. Gef. C, 59,73; H, 6,84; N, 18,92).

Zur Ozonisierung von (VIa) wurden 0,25 g der Säure (1 mMol.) in 50 ml trockenem Essigsäureäthylester gelöst und unter Kühlung, zunächst mit Trockeneis-Äthanol, gegen Ende mit Eis, Ozon (0,1% ig) bis zur Sättigung eingeleitet. Die gelbliche Lösung engten wir ohne Erwärmung bei 10 Torr weitgehend ein, versetzten den Rückstand mit einem Gemisch von 8 ml 2N NaOH und 10 ml 10% igem H_2O_2 , erwärmten die Lösung 20 Minuten am Wasserbad und extrahierten dann mit Äther. Sowohl dieser Ätherextrakt als auch der nach Sättigung mit CO_2 erhaltene lieferten nur ganz geringfügige Substanzmengen, die nicht weiter untersucht wurden. Aus der mit HCl angesäuerten Lösung erhielten wir durch Ätherextraktion 0,1 g einer gelblichen Substanz, die nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther und mehrmaliger Sublimation weisse Kristalle ergab, die bei 203–209° schmolzen und im Gemisch mit 3-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure keine Misch-Schmp.-Depression ergaben.

Bei weiterer Ätherextraktion der angesäuerten Lösung erhielten wir *Bernsteinsäure*, die ebenfalls durch Schmp. und Misch-Schmp. identifiziert werden konnte.

Die papierelektrophoretische Untersuchung des aus dem Ätherextrakt erhaltenen

Gesamtsäuregemisches ergab viel Bernsteinsäure neben 3-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure.

Bei der *katalytischen Hydrierung von* (VIa) nahmen 0,87 g in Methanol mit 10% Pd-Kohle-Katalysator 1,12 Mol. Wasserstoff auf. Nach der üblichen Aufarbeitung destillierte das Hydrierungsprodukt bei 0,02 Torr bei 160° Badtemperatur als farbloses hochviskoses Öl, das nach einigem Stehen in der Kälte erstarrte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther lag der Schmelzpunkt bei 87–89°. $C_{14}H_{18}O_4$: Ber. C, 67,18; H, 7,25. Gef. C, 67,27; H, 7,38).

5-(3-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-hepten-(3)-on-(6)-säure (Va). Die *Methylierung von* (Va) mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan führte zum *Methylester der Säure* (Sdp. 160–170°/0,2 Torr). ($C_{15}H_{18}O_4$; Ber. OCH_3 , 11,83. Gef. OCH_3 , 11,43)r

Zur *Ozonisierung des Methylesters von* (Va) wurde völlig analog wie bei der Säure (VIa) verfahren. Auch in diesem Fall konnte aus der alkalischen Lösung nach Behandeln mit H_2O_2 -NaOH mit Äther keine Substanz extrahiert werden. Nach Sättigen mit CO_2 wurde durch Ätherextraktion eine ganz geringe Menge eines farblosen Öls erhalten, aus dem sich durch Umsatz mit Semicarbazid ein kristallisiertes Semicarbazon vom Schmp. 170–176° darstellen liess. Die wässrige Lösung der Ozonisierungsprodukte wurde dann angesäuert und abermals mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextraktes bildete eine bräunliche Kristallmasse, aus der durch mehrmaliges Umlösen aus Äther-Petroläther und Sublimation die 3-Hydroxy-4-methylbenzoesäure isoliert werden konnte. Die papierelektrophoretische Untersuchung des Säuregemisches zeigte die Anwesenheit von *Malonsäure*. In dem Pherogramm waren noch zwei andere, nicht identifizierte Säuren zu finden. Die gebildete Malonsäure konnte auch präparativ durch Überführung in Cinnamal-malonsäure identifiziert werden.

Bei der *katalytischen Hydrierung nahm* (Va) bei Anwesenheit von Pd-Kohle-Katalysator 1 Mol. Wasserstoff auf. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde bei der Kugelrohrdestillation (140–160°/0,02 Torr) ein schmelzbares Öl erhalten. Die daraus durch Umlösen aus Methanol-Wasser gebildeten Kristalle schmolzen bei 88–89° und zeigten mit dem Dihydroprodukt von (VIa) keine Misch-Schmp.-Depression.

Zur *Überführung von* (Va) in (VIa) wurde 1 g (Va) mit 80 ml 0,2N NaOH 30 Minuten im Stickstoffstrom zum Sieden erhitzt. Nach dem Ansäuern wurde mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextraktes lieferte nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol-Wasser eine Säure vom Schmelzpunkt 135–140°, die mit der Säure (VIa) keine Depression des Schmp. ergab.

Lakton der 4-Hydroxy-6-phenyl-hexanon-(6)-säure (IVb). Beim *Kochen einer alkalischen Lösung von* (IVb) unter Rückfluss ($\frac{1}{2}$ Stunde) und anschliessender *Wasserdampfdestillation* wurde im Destillat *Acetophenon* erhalten, das nach entsprechender Aufarbeitung durch die Bildung eines Dinitrophenylhydrazons festgestellt werden konnte.

Die *Oxydation des Laktons* (IVb) wurde in der üblichen Weise in wässrig-alkalischer Lösung mit $KMnO_4$ durchgeführt. Die Ätherextraktion der anschliessend angesäuerten Lösung ergab ein weisses, kristallisiertes Gemisch, in dem durch papierelektrophoretische Untersuchung *Bersteinsäure* und *Benzoesäure* festgestellt werden konnte.

0,3 g des Laktons (IVb) wurden mit 2,5 g $AlCl_3$ in 20 ml abs. Benzol 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend hydrolysierten wir wie üblich mit Eis und HCl

und schüttelten die wässrige Lösung mit Benzol aus. Diese Benzollösung ergab einen Rückstand, der bei der Kugelrohrdestillation (170–175°/0,1 Torr) 0,2 g eines beim Anreiben mit Äther rasch kristallisierenden Destillats lieferte. Dieses *Produkt* (VIII), das bei 140° schmolz, erwies sich als identisch mit dem nach der anschliessenden Vorschrift synthetisierten Produkt.

Zur *Synthese von* (VIII) wurde in ein Gemisch von 4,5 g AlCl_3 und 10 ml Benzol eine Lösung von 1,5 g des Chlorids des β -Hydroxy-adipinsäure-laktone in 15 ml Benzol eingetragen. Unter Selbsterwärmung trat eine starke HCl-Entwicklung ein, bis zu deren Beendigung (2 Stunden) am Rückfluss anschliessend erhitzt wurde. Das Gemisch hydrolysierten wir dann mit Eis-HCl und schüttelten die wässrige Lösung mit Benzol aus. Die Kugelrohrdestillation des Rückstandes dieses Benzolextrakts ergab neben einer geringen Menge eines nicht weiter untersuchten Vorlaufs bei 180° 3 Torr 1,1 g eines erstarrenden Destillats, das nach Umlösen aus Aceton-Petroläther weisse, bei 140–141,5° schmelzende Kristalle von (VIIIb) lieferte. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$: Ber. C, 76,57; H, 6,43; Äquiv. Gew., 282. Gef. C, 76,24; H, 6,35; Äquiv. Gew., 280).

5-(3-Hydroxy-4-phenyl-phenyl)-6-phenyl-hexen-(4)-on-(6)-säure-äthylester (*Äthylester der Säure* (VIb)). Beim *Erwärmen des Esters* (0,1 g) in 10 ml 2N NaOH ging die Substanz in Lösung. Das Gemisch wurde dann noch $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss erhitzt und anschliessend ausgeäthert. Die Destillation des Rückstandes des Ätherextrakts (210–230°/0,2 Torr) ergab ein rasch erstarrendes Öl, das nach Umlösen aus Äther-Petroläther bei 149–151° schmelzende Kristalle des *Ketophenols* (VIIb) ergab.

Die *katalytische Hydrierung* des Esters in Alkohol mit Pd-Kohle-Katalysator führte nach 15 Minuten zur Aufnahme von etwa 1 Mol. Wasserstoff und nach weiteren 3 Stunden zur Aufnahme eines zweiten Mols. Wasserstoff. Nach der üblichen Aufarbeitung ergab die Kugelrohrdestillation (230–240°/0,02 Torr) ein glasig erstarrendes farbloses Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_4$: Ber. OC_2H_5 , 11,1; Äquiv. Gew., 404 (als Ester). Gef. OC_2H_5 , 12,1; Äquiv. Gew., 440).

Beim *Ansäuern* der mit Natronlauge erwärmten Lösung dieses Öls fiel ein flockiger Niederschlag aus, der in Äther aufgenommen wurde. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine schwach gelbe, glasartige Masse. Die Äquivalentgewichtsbestimmung lieferte zwar Werte, die mit der Annahme der Anwesenheit der dem hydrierten Ester entsprechenden Säure übereinstimmten (Ber. 376; Gef. 397), doch war es uns nicht möglich, sie zur Kristallisation zu bringen.

2,4,6-Trimethyl-o-chinol (IIc)

Das durch die *Einwirkung von Lauge auf das entsprechende Chinolacetat* gebildete o-Chinol (IIc) zeigte im IR- wie auch im UV-Bereich Spektren, die analog zu denen des entsprechenden Acetats waren, woraus seine Chinolstruktur gesichert erscheint. In gleicher Weise stimmen auch die Ergebnisse der katalytischen Hydrierung, sowie der Reduktion mit Zink und Schwefelsäure, die an anderer Stelle berichtet wurden,¹⁴ mit der Chinolnatur dieser Verbindung überein. Ihre Acetylierung zum Chinolacetat ist uns aber bisher nicht gelungen. Es kam bei den verschiedenen Versuchen entweder zu überhaupt keiner Umsetzung oder zu weitergehenden Veränderungen.

Bei der *Behandlung des Chinols* (IIc) mit Lauge bei Siedehitze unter den beim

¹⁴ A. Siegel und H. Bröll-Keckeis, *Mh. Chem.* **88**, 910 (1957).

entsprechenden Chinolacetat beschriebenen Bedingungen bildete sich in guter Ausbeute die Säure (IIIc), die durch ihr Semicarbazon identifiziert wurde.

2,4-Dimethyl-hepten-(3)-on-(6)-säure (IIIc). Bei der *katalytischen Hydrierung der Säure* (IIIc) in äthanolischer Lösung mit 10%-Pd-Tierkohle-Katalysator nahm diese 1 Mol. Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt bildete nach der üblichen Aufarbeitung ein im Kugelrohr bei 130–140°/0,06 Torr übergehendes farbloses Öl. Die Wasserstoffaufnahme muss hierbei an der C=C-Doppelbindung von (IIIc) eingetreten sein, da im Hydrierungsprodukt die Ketogruppe nach wie vor vorhanden war, wie durch die Bildung eines Semicarbazons bewiesen werden konnte.

Die Analysen wurden von Herrn Univ.-Doz. Dr. G. Kainz im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Universitätsinstitutes durchgeführt.

Für die Aufnahme der IR-Spektren danken wir Herrn Dr. J. Derkosch, für die Durchführung der papierelektrophoretischen Untersuchungen Herrn Dr. H. Michl.