

Jedenfalls pflichte ich Bräutigam darin bei, dass bei der Untersuchung pfefferhaltiger Fleischwaren auf Glykogen, die Verwendung von Alkalien zu vermeiden und die Extraktion mit Wasser vorzunehmen ist, wenn diese Arbeitsweise auch recht häufig im Stiche lassen wird. Bei allen nicht stärkemehlhaltigen Fleischwaren kann dagegen die Methode mit alkoholischer Kalilauge ihrer vielfachen Vorteile wegen nur empfohlen werden.

Ob dann aus dem etwa gefundenen Glykogen nun wirklich Rückschlüsse auf die Gegenwart von Pferdefleisch gemacht werden können, ist eine noch offene Frage, die hier nicht weiter erörtert werden soll. Es sei nur darauf hingewiesen, dass Rindfleisch nicht selten glykogenhaltig angetroffen wird, und deshalb der Glykogengehalt einer Fleischware sehr wohl einem Rindfleischgehalte derselben entstammen kann.

Mitteilung aus dem chemisch-pharmazeutischen Laboratorium  
der technischen Hochschule zu Karlsruhe.

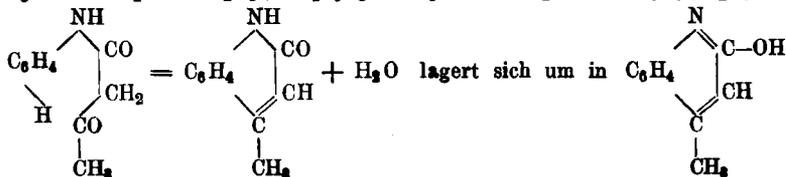
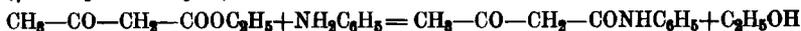
## Synthese von $\alpha$ - und $\gamma$ -Oxychinolinen.

Von Dr. Rudolf Camps.

### I. Mitteilung.

(Eingegangen den 27. X. 1899.)

Vor mehr denn zwölf Jahren hat L. Knorr<sup>1)</sup> eine Reihe von synthetischen Versuchen mit dem Acetessigester veröffentlicht, in welchen er unter anderen zeigte, dass sich derselbe mit Anilin bei 120—150° C. unter Alkoholaustritt zu dem Acetessigsäureanilid vereinigt, das unter dem Wasser entziehenden Einfluss konzentrierter Schwefelsäure in das  $\gamma$ -Methylpseudocarbostyryl übergeht. Dieses Chinolinderivat lagert sich dann weiter in das  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin ( $\gamma$ -Methylcarbostyryl) um.

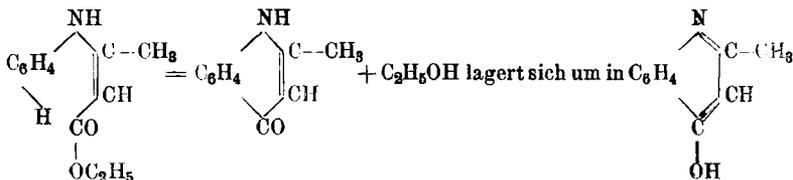
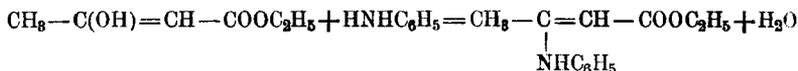


<sup>1)</sup> Ann. Chem. 236, 70, 245, 357.

Für die Richtigkeit der Konstitution dieser Verbindung ist Knorr mit zahlreichen experimentellen Beweisen eingetreten und hat an analog verlaufenden Reaktionen mit den verschiedensten aromatischen Aminbasen einerseits und substituierten Acetessigestern andererseits die allgemeine Anwendbarkeit seiner Methode dargethan.

Kurze Zeit nach diesen Untersuchungen erschienen die Publikationen von Conrad<sup>1)</sup> und Limpach, die mit demselben Ausgangsmaterial unter anderen Bedingungen zu einer neuen Chinolinsynthese gelangten.

Wenn Knorr nachwies, dass sich Acetessigester mit Anilin bei höherer Temperatur zu dem Acetessigsäureanilid unter Alkoholaustritt vereinigt, und dass bei gewöhnlicher Temperatur unter Abscheidung von Wasser sich der  $\beta$ -Phenylamidocrotonsäureester bildet, der zum Chinolinschluss nicht befähigt wäre<sup>2)</sup>, zeigten Conrad und Limpach, dass dieser Ester beim schnellen Erhitzen auf 260° C. unter Abspaltung von Alkohol neben Bildung von Diphenylharnstoff und Phenyllutidonmonokarbonsäureester in das  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -Methylchinolin übergeht.



Ausser an dem Konstitutionsbeweise, den sie für diese Verbindung erbrachten, haben sie an zahlreichen Beispielen, die einerseits Homologe des Anilins, andererseits substituierte Acetessigester umfassten, die allgemeine Brauchbarkeit ihrer Synthese über allen Zweifel erhoben.

Beiden Repräsentanten dieser Synthesen, sowohl dem  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin Knorr's als auch dem  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -Methylchinolin von Conrad und Limpach bin ich auf einem anderen, ebenfalls recht gangbaren Wege begegnet, bei der Einwirkung von Alkali auf Acetylorthoamidoacetophenon.

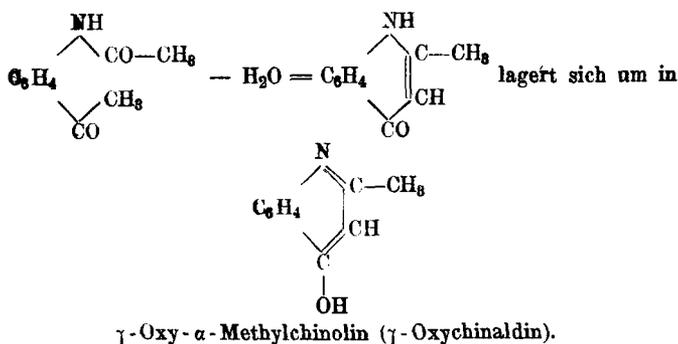
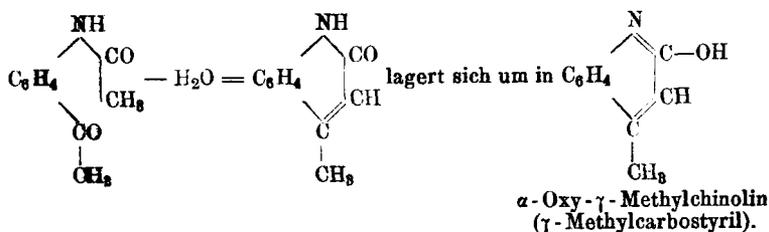
Während diese Verbindung beim Erhitzen mit konz. Salzsäure leicht und vollständig in ihre Komponenten, Essigsäure und o-Amidoacetophenon gespalten wird, erleidet sie unter dem Einflusse kochender

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 20, 945; 20, 1397; 21, 523, 1655; 24, 2990.

<sup>2)</sup> Ann. 236, 74; Ber. 20, 1398.

verdünnter Natronlauge nach zwei Richtungen hin eine innere Kondensation.

Unter Wasseraustritt entstehen gleichzeitig aber in verschiedener Menge beide Oxychinoline, so zwar, dass in dem einen Falle zwei Wasserstoffatome der Methylgruppe des Acetylrestes mit dem Keton-sauerstoff, in dem anderen Falle zwei Wasserstoffatome der Methylgruppe des Ketons mit dem Carbonylsauerstoff des Säurerestes sich zu Wasser vereinigen:



Nach den eben erwähnten Thatsachen war zu erwarten, dass sowohl analoge Säurederivate des *o*-Amidoacetophenons als auch Acidyl-orthoamidoverbindungen vom ganz allgemeinen Typus  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \text{CO-R} \end{array}$  wie Amidopropiophenon, Amidobenzophenon, Amidobenzaldehyd, Amidobenzoesäure, Amidobenzoylameisensäure (Isatin), zur Ringschliessung befähigt sein würden.

Es hat sich im Verlauf der Untersuchungen gezeigt, dass die in beiden Formelbildern veranschaulichten Reaktionen einer Methode angehören, die, abgesehen von wenigen Ausnahmen, einer ganz allgemeinen Anwendung fähig ist und die  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Oxychinoline von einer im Voraus zu bestimmenden Konstitution darzustellen gestattet.

Wenn auch nicht in allen Fällen, wie im experimentellen Teil des Näheren nachgewiesen werden wird,  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Oxychinoline neben-

einander auftraten, sondern nur  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Derivate entstanden, so ist der Grund dafür einerseits in der Konstitution der zur Amidogruppe in Orthostellung befindlichen Gruppe (Carbonylrest), andererseits in der Zusammensetzung des der Amidogruppe substituierten Säurerestes zu suchen. Bei dem oben angeführten Beispiel, dem Acetylorthoamidoacetophenon, verläuft die innere Anhydridbildung nach zwei Richtungen.

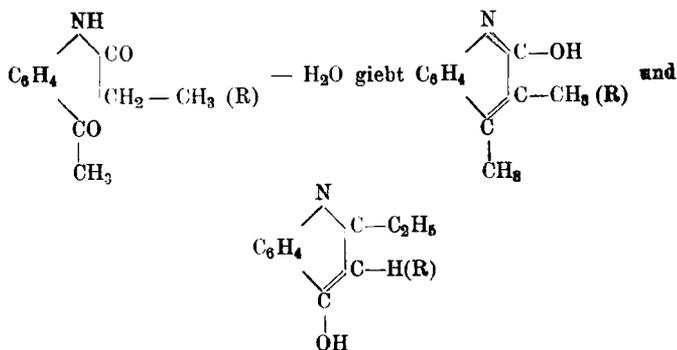
Die Reaktion ist zweideutig, es entstehen  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Oxyderivate des Chinolins, wenn Carbonylrest und Säurerest nach dem Typus  $|\text{—CO—CH}_2\text{—R}|$  aufgebaut sind.

Die Reaktion ist eindeutig; es bilden sich  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Oxychinoline, wenn nur einer der beiden Reste nach dem Typus  $|\text{—CO—CH}_2\text{—R}|$  zusammengesetzt ist, der andere nach dem Typus  $|\text{—CO—R}|$ , wo R z. B. H, OH, COOH,  $\text{C}_6\text{H}_5$  bedeutet.

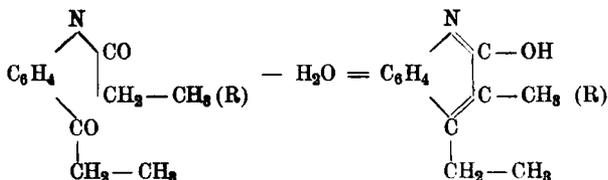
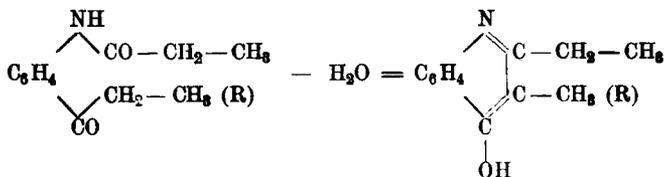
So bildet das Acetylamidoacetophenon beide Oxychinoline, weil beide Reste die Gruppe  $\text{—CO—CH}_2\text{—H}$  enthalten, das Benzoylamidoacetophenon aber liefert nur das  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -Phenylchinolin; ferner ist leicht zu verstehen, wenn aus dem Acetylamidobenzophenon nur das  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Phenylchinolin hervorgeht.

Die Reaktion versagt aus natürlichen Gründen, wenn nämlich beide Gruppen, Carbonylrest und Säurerest dem Typus  $|\text{—CO—R}|$  angehören, wie z. B. beim Benzylamidobenzaldehyd, Formylamidobenzophenon.

Ferner sei noch hervorgehoben, dass der in  $\beta$ -Stellung des Chinolinringes eintretende Substituent (R) sowohl von dem Carbonylrest als auch von dem Säurerest abhängig ist, vorausgesetzt, dass sie dem Typus  $|\text{—CO—CH}_2\text{—R}|$  angehören, so zwar, dass der  $\beta$ -Substituent bei den  $\alpha$ -Oxyderivaten dem Säurerest, bei den  $\gamma$ -Oxyderivaten aber dem Carbonylrest entstammt. So erhält man aus dem Propionylorthoamidoacetophenon das  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -Methyl(R)- $\gamma$ -Methylchinolin neben  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -Aethylchinolin,



das Propionylamidopropiophenon kondensiert sich zum  $\gamma$ -Oxy- $\beta$ -Methyl (R)- $\alpha$ -Aethylchinolin und  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -Methyl (R)- $\gamma$ -Aethylchinolin.



Die Darstellung der Säurederivate der oben genannten Körperklassen, die dieser Synthese folgen, bietet keinerlei Schwierigkeiten, sobald man Säurechloride oder Säureanhydride in Anwendung bringen kann. Allein in den Fällen, wo die sehr reaktionsfähigen Ketonsäurereste von der allgemeinen Form  $|\text{—CO—CH}_2\text{—CO—R}|$  nur mit Hilfe ihrer Ester, z. B. Acetessigester eingeführt werden können, gelingt es nicht, diese Acidylverbindungen zu isolieren. Erhitzt man Amidoacetophenon mit Acetessigester nur kurze Zeit nahe zum Sieden, so beginnt alsbald Alkoholabspaltung; mit Beginn dieser Erscheinung kann zwar die Bildung des intermediär entstehenden Säurederivates angenommen werden, allein bei auch nur kurzem Erhitzen tritt bald, oft unter plötzlichem Aufkochen, Wasserabspaltung und damit vollständiger Chinolinringschluss ein. Nur bei der Einwirkung von Benzoylessigester und Malonsäureester auf o-Amidobenzoesäureester gelingt es, die betreffenden Acidylderivate zu fassen, offenbar deshalb, weil die Carbonylgruppe des Amidobenzoesäureesters viel weniger leicht zur spontanen Kondensation geeignet ist. In allen diesen Fällen entstehen dann stets nur  $\alpha$ -Oxychinolinderivate.

Schon vor Zeiten ist durch Friedlaender<sup>1)</sup> eine gleichartige Reaktion beim Erhitzen von Acetessigester mit o-Amidobenzaldehyd bekannt geworden und später hat Guareschi<sup>2)</sup> ein ähnliches Beispiel durch Einwirkung von Cyanessigester auf o-Amidobenzophenon beschrieben. Es sind spezielle Fälle dieser allgemeinen Synthese.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 16, 1838.

<sup>2)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 27, Ref. 589.

Theoretisch interessant ist die innere Anhydridbildung beim *n*-Acetylisatin wegen des Ueberganges des fünfgliederigen Indolringes zu dem sechsgliederigen Chinolinring, ein Uebergang, der schon von Pfitzinger<sup>1)</sup> bei der Einwirkung von Isatin auf Aceton und Acetophenon nach der Synthese von Friedlaender beobachtet worden ist.

Das *n*-Acetylderivat des Isatins, des Lactim der *o*-Amidobenzoylameisensäure wird zunächst zur Acetylverbindung dieser Säure aufgespalten und dann zur  $\alpha$ -Oxycinchoninsäure kondensiert, indem die Acetylgruppe unter Wasserabspaltung den Chinolinring schliesst.

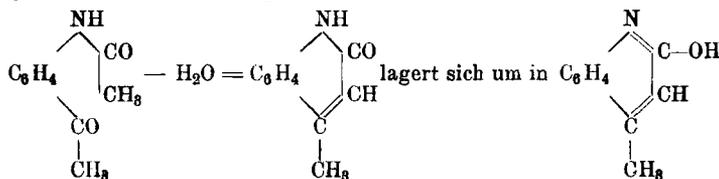
Von physiologischem Interesse ist ferner die Synthese des Kynurins und der Kynurensäure, die von Liebig<sup>2)</sup> im Hundeharn aufgefunden und eingehend beschrieben wurde.

Durch das Experiment wurde sie als  $\gamma$ -Oxychinaldinsäure gekennzeichnet, während ihr Spaltungsprodukt, das Kynurin, das von Schmiedeberg<sup>3)</sup> und Schultzen aus derselben erhalten wurde, sich leicht aus Formyl-amidoacetophenon darstellen lässt.

### Experimenteller Teil.

Lässt man auf die wässerig-alkoholische Lösung von Acetyl-*o*-Amidoacetophenon Natronlauge bei Siedehitze einwirken, so wird im Gegensatz zu der gleichen Behandlung mit Salzsäure nur eine sehr geringe Menge des Säurederivates verseift, der weitaus grösste Teil erleidet nach zwei verschiedenen Richtungen hin eine innere Kondensation unter Bildung von  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin als Hauptprodukt und  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -Oxychinolin, welches in geringerer Menge auftritt. Ausserdem wurde noch die Bildung sehr geringer Quantitäten von zwei Körpern beobachtet, von denen später die Rede sein wird, und deren Konstitutionsaufklärung erst durch die im Laufe der Untersuchungen gemachten Erfahrungen ermöglicht wurde.

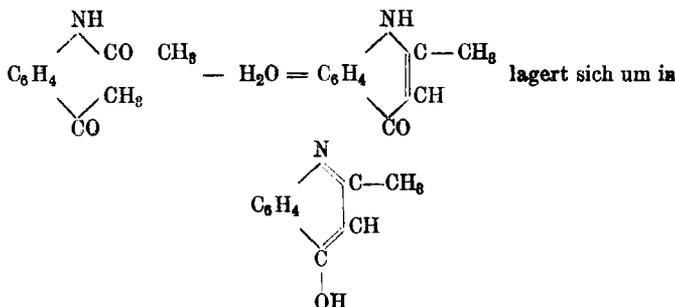
Die Bildung der beiden Oxychinoline aus dem Acetylamidoacetophenon wird durch folgendes Schema veranschaulicht:



<sup>1)</sup> J. pr. Ch. 33, 100; 38, 584.

<sup>2)</sup> Ann. 86, 125; 108, 354.

<sup>3)</sup> Ann. 164, 155.



Das Acetyl-o-amidoacetophenon, zuerst durch A. v. Bayer<sup>1)</sup> aus Amidoacetophenon erhalten, wurde abweichend von der etwas umständlichen Methode von Gevekoht<sup>2)</sup>, der die dreifache Menge Essigsäureanhydrid ( $3\frac{1}{2}$  Moleküle) anwandte, aus je einem Molekül Keton und Anhydrid dargestellt.

Bringt man die beiden Komponenten in diesem Verhältnis zusammen, so tritt bald ziemlich heftige Erwärmung auf; bei Anwendung von 13,0 g Amidoacetophenon und 11,0 g Essigsäureanhydrid wurde z. B. eine Temperaturerhöhung von  $20^\circ$  auf  $104^\circ$  C. beobachtet. Gleichwohl erhitzt man die Flüssigkeit noch einmal zum Sieden, lässt erkalten und giesst in Wasser, worauf sie sofort krystallinisch erstarrt. Sättigt man die essigsäure Mutterlauge alsdann noch mit Soda ab, dann ist die Ausbeute fast quantitativ (16,3 g statt 17,0 g). Die abgesaugte krystallinische Masse wird aus heissem verdünnten Alkohol (aa pt) umkrystallisiert.

Feine glasglänzende Nadeln. Schmp.  $76-77^\circ$  C.

### Das $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin.

Eine siedend heisse Lösung von 8,8 g Acetylamidoacetophenon in 50 ccm Alkohol und 300 ccm Wasser wird mit 2,5 g Natriumhydroxyd, gelöst in 10 bis 20 ccm Wasser, versetzt und 2 Stunden am Rückflusskühler auf freier Flamme gekocht. Nachdem die schwach grüngelb gefärbte alkalische Flüssigkeit von Alkohol und dem in sehr geringer Menge zurückgebildeten o-Amidoacetophenon durch Wasserdampfbehandlung befreit ist, saugt man nach dem Erkalten das fast weisse, aus feinen Nadeln bestehende Reaktionsprodukt, das im wesentlichen aus dem  $\alpha$ -Chinolinderivat besteht, ab und krystallisiert es, nachdem es in trockenem Zustande mit kaltem Benzol zur Ent-

<sup>1)</sup> Ber. 15, 2153.

<sup>2)</sup> Ann. 221, 327.

fernung geringer Beimengungen behandelt worden ist, aus viel heissem Alkohol um. Blättchenartige, breite Nadeln vom Schmp. 223° C. Ausbeute 5,5 g, 69 % der Theorie.

Durch den Schmelzpunkt, den Knorr zu 222° C. fand, und durch seine Eigenschaften, insbesondere durch das dissoziierende Verhalten seines Hydrochlorates gegen Wasser und durch die geringe Löslichkeit in kalter verdünnter Natronlauge, erweist es sich als identisch mit dem  $\gamma$ -Methylcarbostyryl, welches Knorr<sup>1)</sup> durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Acetessigsäureanilid (aus Acetessigestern und Anilin bei 150° C.) erhalten hat.

Mit der Ueberführung des Oxychinolins vom Schmp. 223° C. durch die berechnete Menge Phosphorpentachlorid und etwas Phosphoroxychlorid bei 140° C. in das bei 60° C. schmelzende  $\alpha$ -Chlorlepidin und Reduktion dieses mit Jodwasserstoffsäure (1,7 spez. Gew.), Jodkalium und Phosphor nach der bewährten Methode von Königs zu dem  $\gamma$ -Lepidin von Weidel<sup>2)</sup> (Siedep. 254–255° C.) wurde jeder Zweifel an der Identität beider Oxychinoline beseitigt.

Berechnet für C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ON . . .	75,48 % C	5,66 % H	8,80 % N,
Gefunden . . . . .	75,48 „ C	5,99 „ H	8,77 „ N.

An dieser Stelle sei auch der Thatsache Erwähnung gethan, dass A. Bischler<sup>3)</sup> diese Verbindung bei der Einwirkung von Ammoniak auf Acetyl-o-amidoacetophenon, die zu seiner Chinazolin-synthese führte, in sehr geringer Menge beobachten konnte.

In den alkalischen Mutterlauge, die vom rohen  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin abgesaugt wurden, befindet sich

#### das $\gamma$ -Oxychinaldin.

Sie werden zunächst, nachdem die Alkalinität durch Salzsäure etwas abgeschwächt ist, auf ein kleines Volumen (50 ccm) eingedampft, nach dem Erkalten von der geringen Quantität nachgefallener Reaktionsprodukte durch Absaugen befreit und dann sehr vorsichtig mit Salzsäure neutralisiert.

Schon nach kurzer Zeit erstarrt die Flüssigkeit, zumal beim Reiben mit einem scharfkantigen Glasstabe zu einer schwach gelblich gefärbten, verfilzten Krystallmasse, die nach mehrstündigem Stehen abgesaugt wird. Zweckmässig dampft man die wieder schwach alkalisch gemachten Mutterlauge noch etwas ein, lässt erkalten, filtriert von

<sup>1)</sup> Ann. 236, 84.

<sup>2)</sup> M. f. Ch. 3, 75.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 26, 1399.

den in Alkali unlöslichen Produkten ab und fällt wieder vorsichtig mit Salzsäure oder durch Einleiten von Kohlensäure. Man gewinnt so eine zweite Portion, die sich jedoch meist etwas alkalihaltig erweist. Ausbeute 1,6 g = 20% der Theorie.

Zur weiteren Reinigung wird das Rohprodukt mit wenig verdünnter (8%) Natronlauge digeriert, vom Ungelösten abfiltriert und mit 8% Salzsäure versetzt, bis sich der zuerst entstandene Niederschlag nahezu wieder gelöst hat. Aus der durch Filtration geklärten Lösung wird das  $\gamma$ -Oxychinaldin schliesslich mit Sodalösung oder Ammoniak als weisse, krystallinisch-verfilzte Masse gefällt.

Wenn man statt der verdünnten 8% Salzsäure eine konzentrierte Säure zur Fällung verwendet, so entsteht zunächst eine Niederschlag der freien Base, die sich beim weiteren Zusatz der Säure spielend leicht auflöst, um bald darauf als Hydrochlorat in Form feiner Nadeln wiederzuerscheinen.

Aus sehr verdünntem heissen Alkohol krystallisiert das  $\gamma$ -Oxychinaldin in breiten, seidenglänzenden Nadeln oder Prismen, die nach dem Trocknen bei 120° C. bei 231° C. schmelzen. Die durch Umkrystallisieren aus heissem Wasser erhaltenen verfilzten Nadeln enthalten 2 Mol. Krystallwasser, das sie bei 110—120° C. verlieren und zeigen mit Eisenchlorid eine blutrote Färbung, die allen von mir untersuchten  $\gamma$ -Oxychinolinen eigen ist und durch welche sie sich leicht von den  $\alpha$ -Oxyderivaten unterscheiden lassen. Sie schmecken intensiv bitter, jedoch nicht so nachhaltig wie Chinin und andere Chinaalkaloide; diese Beobachtung hat gewiss nichts Auffälliges, wenn man sich daran erinnert, dass in der  $\gamma$ -Stellung des Chinolinkernes der seiner Konstitution nach noch unbekanntere andere Chinolinring der Chinaalkaloide fixiert ist. Aus demselben Grunde drängt sich auch die Vermutung auf, dass die  $\gamma$ -Oxychinoline für den physiologischen Chemiker noch einiges Interesse bieten dürften.

In allen seinen Eigenschaften ist der oben beschriebene Körper mit dem  $\gamma$ -Oxychinaldin identisch, das von Conrad<sup>1)</sup> und Limpach durch Erhitzen von  $\beta$ -Phenylamidocrotonsäureester auf 260° C. (aus Acetessigester und Anilin beim Stehen bei gewöhnlicher Temperatur) unter Abspaltung von Alkohol erhalten worden ist.

Für dieses Oxychinaldin haben jene Autoren durch Ueberführung desselben in das  $\gamma$ -Chlorchinaldin und Reduktion des letzteren zu Chinaldin die Konstitution in überzeugender Weise festgestellt, und wenn es noch eines weiteren Beweises für diese bedurft hätte, so ist sie durch die Bildung aus Acetyl-o-amidoacetophenon gegeben.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 20, 945.

Zur näheren Charakterisierung des erhaltenen Oxychinaldins wurde die Einwirkung von Brom auf dasselbe näher studiert. Es wurde das von Conrad und Limpach beschriebene Tribromoxychinaldin vom Schmp. 275° C. erhalten, das mit dem von Comstock und Königs<sup>1)</sup> aus Cinchonin dargestellten Tribromoxylepidin isomer ist. Ausserdem wurde noch als weiterer Beweis für die Identität beider Substanzen die Darstellung des  $\gamma$ -Chlorchinaldin vom Schmp. 43° C. und dessen Pikrat vom Schmp. 178° C. herangezogen.

Analyse des wasserfreien Oxychinaldins Schmp. 231° C.

Berechnet für $C_{10}H_9ON$	. . . . .	75,47 % C	5,66 % H,
Gefunden	. . . . .	75,56 „ C	5,81 „ H.

Da unter den oben beschriebenen Versuchsbedingungen nur etwa 20% der Theorie an  $\gamma$ -Oxychinaldin erhalten werden konnten, musste es von Interesse sein, Bedingungen zu ermitteln, die eine bessere Ausbeute an diesem Produkte ermöglichten.

Dieser Zweck wurde nicht erreicht.

Zwar konnte bei Anwendung von 8,8 g Acetylamidoacetophenon 50 ccm Alkohol, 150 ccm Wasser und 5 g Natronhydrat, also bei einem Ueberschusse von Natronlauge (8,8 g verlangen 2,0 g Na OH) 2,0 g Rohprodukt an  $\gamma$ -Oxychinaldin (25 % der Theorie) erhalten werden, allein zu gleicher Zeit ging auch die Ausbeute an  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin von 5,5 g auf 4,5 g zurück. Arbeitet man in rein alkoholischer Lösung unter sonst gleichen Bedingungen, so liefert die nun folgende Wasserdampfbehandlung reichliche Mengen Amidoacetophenon, es tritt also die Verseifung des Acetylderivates in seine Komponenten in den Vordergrund und dementsprechend nimmt die Ausbeute an beiden Oxychinolinen ab. 2,9 g  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin (37 %) und 0,5 g  $\gamma$ -Oxychinaldin (6,3 %).

Ganz anders dagegen gestaltet sich der Versuch in rein wässriger Lösung. Bei Anwendung von 6,5 g Acetylprodukt, das in 300 ccm heissen Wassers gelöst ist und dem 3 g Natronhydrat zugesetzt sind, bildet sich nur wenig Amidoacetophenon zurück, man erzielt mit 4,0 g für  $\alpha$ -Oxychinolin (70 %) eine gute Ausbeute, jedoch für  $\gamma$ -Oxychinaldin bleibt sie wieder hinter den Erwartungen zurück (1,0 g = 17%).

### Das Ortho-Flavanilin und seine Acetylverbindung.

Bei der Reinigung des rohen  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolins wurde darauf hingewiesen, dass dem Umkrystallisieren aus heissem Alkohol eine Digestion mit kaltem Benzol voranzugehen habe.

Wenngleich die Menge der in Benzol löslichen Produkte nur sehr gering war, im besten Falle betrug sie bei Verwendung von 8,8 g Acetyl-

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 17, 1991.

produkt nur 0,3 g, so war es doch von Interesse, deren Konstitution näher kennen zu lernen, zumal bei den später zu beschreibenden Kondensationen der eine Körper, das Ortho-Flavanilin stets und Analoga des anderen Körpers in den meisten übrigen Fällen beobachtet werden konnten.

Verdampft man den Benzolauszug, so hinterbleibt ein Rückstand, der neben den beiden Verbindungen noch kleine Mengen des  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolins enthält. Bei erneuter Digestion mit wenig Benzol bleibt es ungelöst und wird abfiltriert. Der nach dem Verjagen des Benzols verbleibende gelblichbraune Rückstand wird in gepulvertem Zustande mit wenig Alkohol aufgenommen und vom Ungelösten abfiltriert. Auf Zusatz von konz. Salzsäure fällt aus dieser Lösung ein schwach gelb gefärbter krystallinischer Niederschlag, das salzsaure Ortho-Flavanilin, das Ortho-Isomere, das p-Amido- $\alpha$ -Phenyl- $\gamma$ -Methylchinolin, das von O. Fischer<sup>1)</sup> durch Erhitzen von Acetanilid mit Chlorzink auf 250—270° C. gewonnen wurde und wegen seiner Eigenschaft, mit Wasser intensiv gelbe Lösungen zu geben und ungebeizte Wolle gelb anzufärben, von ihm Flavanilin genannt worden ist.

Gerade durch dieses Verhalten, welches seinem Ortho-Isomeren auch eigen ist, wurde ich auf dessen Gegenwart aufmerksam gemacht. Aus der wässrigen Lösung des salzsauren Salzes wird durch Soda die freie Base als gelbbraune oft klebrige Masse gefällt, die aus heissem Ligroin in intensiv gelben, blättchenartigen, stark lichtbrechenden Prismen vom Schmp. 84° C. krystallisiert.

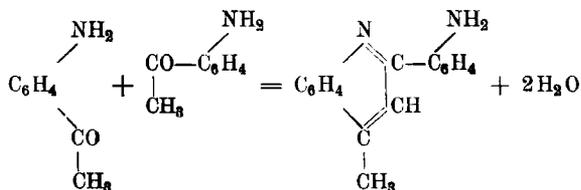
Was der oben erwähnte, in kaltem Alkohol schwer lösliche Rückstand betrifft, so löst er sich in dem heissen Lösungsmittel leicht auf und scheidet sich beim Erkalten desselben in fast farblosen, glänzenden, blättchenartigen, langen Nadeln vom Schmp. 138° C. ab. Sie lösen sich in konz. Salzsäure spielend leicht auf. Erhitzt man diese Lösung nur kurze Zeit zum Sieden, so beginnt sie sich zu trüben, es entweicht Essigsäure und unter starkem Stossen fällt ein in der konz. Säure schwer löslicher krystallinischer Niederschlag aus, der in Wasser, auch bei grosser Verdünnung mit intensiv gelber Farbe in Lösung geht.

Nach diesem Reaktionsergebnis lag die Vermutung nahe, dass der Körper vom Schmp. 138° C. nichts anderes ist als die Acetylverbindung des o-Flavanilins und durch Kondensation von Amidoacetophenon mit dessen Acetylderivat entstanden war, während die Bildung des o-Flavanilins durch Kondensation zweier Molekel o-Amidoacetophenon sich vollzogen hatte.

1) Ber. d. d. chem. Ges. 15, 1500.

Diese Annahme konnte durch das Experiment bestätigt werden. O. Fischer<sup>1)</sup> hat auf experimentellem Wege die Konstitution des Flavanilins aufgeklärt, indem er o- und p-Amidoacetophenon mit Chlorzink bei 90° C. kondensierte und damit nachgewiesen, dass die NH<sub>2</sub>-Gruppe zur  $\alpha$ -Stellung des Pyridinkerns in Parastellung sich befindet. „Para-Flavanilin“. Mit diesem Resultat steht auch die Annahme im Einklange, dass das Acetanilid, aus welchem er diesen Farbstoff zuerst darstellte, beim Erhitzen auf 250—270° C. durch den Einfluss des Chlorzinks eine Umlagerung in o- und p-Amidoacetophenon erfährt, die sich dann zum p-Amido- $\alpha$ -Phenyl- $\gamma$ -Methylchinolin unter Austritt von 2 Mol. Wasser kondensieren. Es muss daher als natürliche Folge seiner Untersuchungen betrachtet werden, wenn er auch die Einwirkung<sup>2)</sup> zweier Molekel o-Amidoacetophenon bei Gegenwart von Chlorzink in das Studium dieses interessanten Farbstoffes einbezog. Auch bei diesem Versuche erhielt er nur dasselbe Flavanilin, da auch hier ein Teil des Orthoproduktes in das p-Amidoacetophenon durch den Einfluss des Chlorzinks sich umgelagert hatte. In dem p-Flavanilin hat O. Fischer dann die Amidogruppe durch Diazotieren und Umkochen durch die Hydroxylgruppe ersetzt und das entstandene p-Flavenol durch Zinkstaubdestillation in das Flavolin, das  $\alpha$ -Phenyl- $\gamma$ -Methylchinolin, übergeführt. Der Beweis für die Konstitution dieser Base wurde ebenfalls von diesem Forscher in einwandfreier Weise erbracht, als er aus je 1 Mol. Acetophenon und o-Amidoacetophenon durch Einwirkung von Natronlauge diese Verbindung nach der Methode von Friedlaender darstellen konnte.

Auf dem gleichen Wege lassen sich nun 2 Mol. o-Amidoacetophenon zum o-Amido- $\alpha$ -Phenyl- $\gamma$ -Methylchinolin, dem „o-Flavanilin“, kondensieren.



Kocht man 10 g o-Amidoacetophenon, 3 g Natriumhydroxyd gelöst in 20 ccm Wasser, dem 40 ccm Alkohol zugesetzt sind, 10 Stunden am Rückflusskühler und bläst dann das unveränderte Keton mit Wasserdampf ab, so hinterbleibt ein mit den Wasserdämpfen nicht flüchtiges

1) Ber. d. d. chem. Ges. 15, 1500; 19, 1038.

2) ibid. 16, 73.

Öel, das bald zur festen Masse erstarrt, 3,3 g. Nach 24 stündigem Erhitzen 5,0 g. Aus der alkoholischen Lösung fällt durch konz. Salzsäure ein feinkörniger, schwach gelb gefärbter Niederschlag von salzsaurem o-Flavanilin, das in Salzsäure schwer löslich ist und daher aus einer alkoholischen Lösung der Base auch schon durch verdünntere Salzsäure ausgefällt wird.

In Wasser löst sich das salzsaure o-Flavanilin mit intensiv gelber Farbe leicht auf, die auch noch bei sehr grosser Verdünnung wahrzunehmen ist. Es besitzt wie das salzsaure p-Flavanilin Farbstoffcharakter und färbt ungebeizte Wolle schön gelb an in ähnlichen Nuancen wie das Tartrazin der Dioxyweinsäure.

In den meisten organischen Lösungsmitteln ist die freie Base leicht löslich, so in Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform und Aceton, auch in Wasser ist sie nicht ganz unlöslich, so dass verdünnte Sodaauslösung in einer äusserst verdünnten wässrigen Lösung des salzsauren Salzes eine Fällung oder opalisierende Trübung nicht mehr hervorbringt.

Aus Alkohol krystallisiert die Base in breiten intensiv gelben Nadeln oder Prismen vom Schmp.  $83-84^{\circ}$  C., aus Ligroin in stark lichtbrechenden breiten Nadeln von demselben Schmelzpunkt.

Berechnet für $C_{10}H_{14}N_2$ :	Gefunden:
C = 82,05	82,34
H = 5,98	6,13
N = 11,96.	11,84.

Die Bildung des o-Flavanilin wurde auch des öfteren bei der Destillation von o-Amidoacetophenon beobachtet. Nachdem die ätherische Lösung dieser Base über Kaliumkarbonat getrocknet und der Aether auf dem Wasserbade abgetrieben war, trat beim Destillieren reichliche Wasserabscheidung ein, die sich durch heftiges Stossen unangenehm bemerkbar machte. Der grösste Teil der Flüssigkeit ging bei 250 bis  $252^{\circ}$  C. über. Aus dem zähflüssigen Rückstand, der neben dem charakteristischen Geruch<sup>1)</sup> des o-Amidoacetophenons kleine Mengen eines indolartig riechenden Körpers erkennen liess, konnte durch Destillation mit Wasserdampf o-Amidoacetophenon übergetrieben werden. Der Rückstand, eine beim Erkalten fest werdende Masse, wurde in Alkohol gelöst und aus dieser Lösung mit konz. Salzsäure das salzsaure o-Flavanilin ausgefällt, das an seinen oben beschriebenen Eigenschaften und dem Schmelzpunkt der freien Base erkannt wurde. Bei der Destillation im Vakuum trat diese Wasserabspaltung nicht ein. Das o-Amidoacetophenon siedet konstant bei  $135^{\circ}$  C. 17 mm.

<sup>1)</sup> Der Geruch des o-Amidoacetophenons erinnert in verdünntem Zustande an Jasminblüte, ist lang anhaftend, aber in reinem Zustande nicht stechend, wenn aus o-Nitroacetophenon gewonnen.

Eine weitere Bildungsweise ist von A. Bischler<sup>1)</sup> aufgefunden worden. Als er o-Amidoacetophenon mit der 3—4 fachen Menge Ameisensäure 5—6 Stunden am Rückflusskühler kochte, erhielt er nicht das erwartete Formylamidoacetophenon, sondern ein Formylflavanilin vom Schmp. 107° C. Obgleich er aus diesem Acyldderivat wegen Materialmangel die freie Base nicht zu isolieren vermochte, so geht doch aus seinen Angaben unzweifelhaft hervor, dass das durch Einwirkung von Salzsäure auf das Formylflavanilin erhaltene salzsaure Salz identisch ist mit dem von mir gewonnenen salzsauren o-Flavanilin. Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit seiner Annahme konnte dadurch erbracht werden, dass es mir gelang, durch Erhitzen von o-Flavanilin mit Ameisensäure das bei 107° C. schmelzende Formyl-o-Flavanilin darzustellen.

Ob die von A. Bischler gebrauchte Benennung „Isoflavanilin“ in Hinblick darauf, dass es ohne Zweifel leicht gelingen wird, durch Einwirkung von Natronlauge auf ein Gemisch gleicher Moleküle o- und m-Amidoacetophenon neben o-Flavanilin das noch unbekannt m-Flavanilin zu erhalten, glücklich gewählt ist, soll unerörtert bleiben. Ferner ergibt sich aus den Versuchen von A. Bischler, dass ähnlich wie Natronlauge auch organische Säuren wie Ameisensäure bei längerer Einwirkung auf o-Amidoacetophenon die Kondensation zum o-Flavanilin herbeizuführen vermögen, während, wie ich später zeigen werde, bei ganz kurzer Einwirkungsdauer das Formyl-o-amidoacetophenon in guter Ausbeute (83 %) neben wenig Formyl-o-Flavanilin erhalten wird.

Ebenso wie das p-Flavanilin von O. Fischer bildet das o-Flavanilin als zweisäurige Base zwei Reihen von Salzen. Das oben beschriebene als Krystallpulver durch konzentrierte Salzsäure ausfallende Salz ist das zweisäurige, es löst sich in Wasser unter Dissociation in Salzsäure und das einsäurige Salz, dessen Lösung durch die intensiv gelbe Farbe charakterisiert ist. Auf Zusatz von Alkali, Karbonaten und Bikarbonaten verschwindet dieselbe, die Flüssigkeit wird milchig getrübt und nach einiger Zeit fällt die Base krystallinisch aus. Diese Eigenschaft ist auch noch bei sehr grosser Verdünnung der Lösung wahrnehmbar und gestattet sehr geringe Mengen von Karbonaten bzw. Bikarbonaten in Quellwässern nachzuweisen. Zweckmässig löst man 0,1 g des salzsauren o-Flavanilin in 400 ccm Wasser und versetzt 1 ccm dieser Lösung mit 1 ccm des zu untersuchenden Wassers. Bei Gegenwart jener Bestandteile tritt alsbald eine mehr oder weniger deutliche Trübung ein, die sich bei vorsichtigem Arbeiten als Zonenreaktion kundgibt.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 26, 1352.

Einen absolut diagnostischen Wert hat dieses Reagens nicht, denn bei stark gipshaltigen, an Bikarbonat der alkalischen Erden armen Wässern versagt die Reaktion meist, wenn zwar auch Gipswasser mit dem Reagens eine Trübung verursacht, die aber auf viel Wasserzusatz wieder verschwindet.

So konnte in einem Trinkwasser, welches 5 g feste Bestandteile, meist in Form von Bikarbonaten, in 100 000 Teilen enthielt, eine deutliche Reaktion erzielt werden, während die Probe bei einem gipshaltigen Wasser von 15 g in 100 000 Teilen negativ ausfiel. Dass von Trinkwässern, die wie das Karlsruher Leitungswasser 35 g auf 100 000 Teilen enthalten, bei Anwendung von 1 ccm der Reagenslösung schon ein paar Tropfen genügen, um eine Opalescenz hervorzurufen, mag nebenbei bemerkt werden, um die Schärfe des Reagens zu charakterisieren. Auch von einer Lösung, die 0,05 g Krystallsoda oder 0,05 g Natriumbikarbonat in 1000 g Wasser enthielt, genügten wenige Tropfen, um in 1 ccm der Reagenslösung eine deutliche Trübung entstehen zu lassen.

Was die Konstitution des o-Flavanilins anbetrifft, so geht sie aus der Bildungsweise ohne weiteres hervor, dennoch musste es von Interesse sein, sie näher zu begründen und hierfür war der Weg vorgezeichnet, den O. Fischer<sup>1)</sup> zum Konstitutionsbeweis des p-Flavanilins beschritt: die Ueberführung nach dem Diazotieren und Umkochen durch die Zinkstaubdestillation in das Flavolin. Späteren Versuchen muss es vorbehalten bleiben, die Schwierigkeiten zu überwinden, die sich bei der Diazotierung durch Bildung eines violetten Farbstoffes entgegenstellten.

Den Eigenschaften des Flavanilins ist noch nachzutragen, dass es durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid leicht in sein Acetylderivat übergeht, welches mit dem Körper vom Schmp. 138° C. identisch, der neben dem o-Flavanilin bei der Einwirkung von Natronlauge auf Acetyl-o-amidoacetophenon in geringer Menge gewonnen wurde.

Lässt man molekulare Mengen von Flavanilin und Essigsäureanhydrid auf einander einwirken, so tritt ziemlich heftige Erwärmung ein und beim Erkalten scheidet sich das Acetylflavanilin in feinen Nadeln ab. Gleichwohl erhitzt man die Reaktionsmasse noch einmal nahe zum Sieden, lässt erkalten, giesst in Wasser und krystallisiert die erstarrte Masse aus Alkohol um. Breite glänzende Nadeln vom Schmp. 138° C., die durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure eine Zersetzung in Essigsäure und salzsaurem o-Flavanilin erleiden, aber gegen Natronlauge beständig sind.

Berechnet für  $C_{18}H_{16}N_2O$ :

N = 10,14.

Gefunden:

10,31.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 15, 1502; 19, 1038.

Bei der Bildung des o-Flavanilin wurde gezeigt, dass es der Einwirkung von Natronlauge auf 2 Moleküle o-Amidoacetophenon seine Entstehung verdankt. In gleicher Weise lässt sich auch das Acetylflavanilin aus 1 Mol. Amidoketon und Acetylamidoketon darstellen.

1,4 g Amidoacetophenon und 1,8 g Acetylamidoacetophenon wurden in wenig Alkohol gelöst, 0,8 g Natriumhydroxyd in 5 ccm Wasser gelöst hinzugefügt und das Ganze 1 Stunde am Rückflusskühler auf etwa 50—80° C. erwärmt. Nach einigen Tagen hatte sich ein Oel abgeschieden, das nach und nach dicker wurde und dann Krystalle absetzte. Diese zeigten aus Alkohol umkrystallisiert den Schmelzpunkt von 138° C.

In den alkalischen Mutterlaugen konnte auf früher beschriebene Weise durch Wasserdampfbehandlung unverändertes Amidoacetophenon, dann durch Extraktion des Rückstandes mit Benzol etwas o-Flavanilin, hauptsächlich aber nicht unbedeutende Mengen von Acetylflavanilin nachgewiesen werden. Der in Benzol unlösliche Rückstand war das  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin vom Schmp. 223° C.

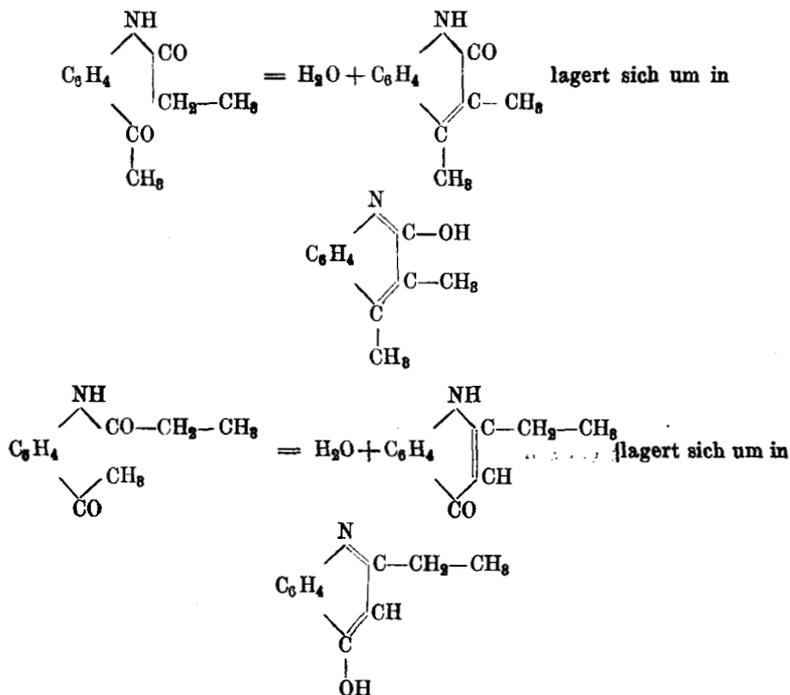
Ueberblickt man den Prozess, der sich bei der Einwirkung von Natronlauge auf Acetyl-o-Amidoacetophenon abspielt, so findet man die Mannigfaltigkeit des Reaktionsverlaufes bemerkenswert, der 5 Substanzen in einer Operation entstehen lässt, das  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Methylchinolin, das  $\gamma$ -Oxychinaldin, das o-Flavanilin, dessen Acetylverbindung und o-Amidoacetophenon.

Man wird nicht fehl gehen, wenn man die Annahme macht, dass in der ersten Phase der Reaktion eine geringe Menge des Acetylamidoacetophenons durch die Natronlauge in normaler Weise in Essigsäure und o-Amidoacetophenon verseift wird, welches sich mit einem weiteren Molekül Ausgangsmaterials zum Acetyl-o-Flavanilin kondensiert. Diesen Bildungsweisen ist jedoch nur eine kurze Reaktionsdauer beschieden. Schon beginnt der Oxychinolinringschluss einzusetzen, der, wie gezeigt ist, namentlich das  $\alpha$ -Oxyderivat so auffallend begünstigt, wofür bis jetzt ein stichhaltiger Grund nicht anzugeben ist. Die Erfahrung hat nämlich gezeigt, dass bei den Acidylverbindungen des Amidopropiophenons und Amidobutyrophenons teilweise das Umgekehrte der Fall ist, teilweise die Bildung der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Oxychinoline zu gleichen Prozenten in die Erscheinung treten.

Mit der Oxychinolinbildung verläuft zu gleicher Zeit die Kondensation von 2 Mol. Amidoacetophenon zum o-Flavanilin, die jedoch nur äusserst träge von statten geht, so dass noch nachweisbare Mengen (etwa 5%) unverändertes o-Amidoacetophenon mit den Wasserdämpfen übergetrieben werden können.

---

In gleicher Weise wie das Acetyl-o-Amidoacetophenon verhält sich auch das Propionylderivat dieses Ketons gegen Natronlauge. Es wird in das  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -Methyl- $\gamma$ -Methylchinolin und in das  $\alpha$ -Aethyl- $\gamma$ -Oxychinolin übergeführt.



Auch bei dieser Reaktion tritt etwas o-Flavanilin auf, das wie dort aus zurückverseiften o-Amidoacetophenon hervorgegangen ist, ebenso lässt sich Propionyl-o-Flavanilin nachweisen, das denselben Umständen seine Entstehung verdankt wie das früher beschriebene Acetylderivat.

### Das Propionyl-o-Amidoacetophenon

wurde aus 13,5 g Amidoketon und 14,0 g Propionsäureanhydrid erhalten. Auch hier tritt eine Temperaturerhöhung von 20° auf 84° C. ein. Nach dem kurzen Erhitzen der Flüssigkeit nahe dem Siedepunkte giesst man in Wasser und krystallisiert die zuvor mit Sodalösung behandelte erstarrte Masse aus wenig Alkohol um. Nach mehreren Stunden scheiden sich grosse rhombische Krystalle vom Schmp. 69° C.

ab, demselben Schmelzpunkt, den A. Bischler<sup>1)</sup> fand, der es aus denselben Komponenten unter etwas anderen Bedingungen darstellte. Auch Nadeln wurden beobachtet, wenn die konz. heisse alkoholische Lösung rasch abgekühlt wurde. Ausbeute 18,4 g, Theorie 19,1 g.

Zur Gewinnung des

**$\alpha$ -Oxy- $\beta$ -Methyl- $\gamma$ -Methylchinolin**

wird eine kochend heisse Lösung von 9,5 g Propionyl-o-Amidoacetophenon in 100 ccm Alkohol und 300 ccm Wasser mit einer Lösung von 3 g Natriumhydroxyd in 20 ccm Wasser versetzt und am Rückflusskühler auf freier Flamme erhitzt. Nach etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde scheiden sich glasglänzende dünne Nadeln ab, die sich im Zusehen rasch vermehren und bald die Flüssigkeit breiartig erfüllen. Gleichwohl wird noch zur Beendigung der Reaktion 1 Stunde lang weiter erhitzt.

Nach dem Erkalten wird die Krystallmasse abgesaugt, getrocknet, (7,3 g = 84 % der Theorie) mit Benzol digeriert und in viel heissem absoluten Alkohol gelöst. Beim langsamen Erkalten scheiden sich aus einer nicht zu konzentrierten Lösung grosse, breite, blättchenartige, glänzend weisse Nadeln vom Schmp. 266° C. ab, die in allen ihren Eigenschaften identisch sind mit dem  $\beta$ - $\gamma$ -Dimethylcarbostyryl, das Knorr<sup>2)</sup> durch Kondensation von Methylacetessiganilid mit konz. Schwefelsäure erhalten hat. Nach Knorr schmilzt dieses Oxychinolin bei 262° C. Trotz des etwas abweichenden Schmelzpunktes, der auch durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol oder Eisessig nicht von 266° C. herabging, war es möglich, das dimethylierte  $\alpha$ -Oxychinolin durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid und etwas Phosphoroxychlorid in das bei 131° C. schmelzende ebenfalls von Knorr beschriebene  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ - $\gamma$ -Dimethylchinolin überzuführen. Ebenso ergab die Zinkstaubdestillation das  $\beta$ - $\gamma$ -Dimethylchinolin<sup>3)</sup>, dessen Schmelzpunkt in Uebereinstimmung mit den Angaben desselben Forschers bei 65° C. gefunden wurde.

Auch die Analyse des bei 266° C. schmelzenden Produktes gab gut stimmende Werte.

Berechnet für $C_{11}H_{11}ON$ :	Gefunden:
C = 76,30	76,32
H = 6,36	6,63
N = 8,09.	8,26.

Der aus dem rohen  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ - $\gamma$ -Dimethylchinolin erhaltene Benzolauszug hinterliess nach dem Verdampfen einen kleinen Rückstand,

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 26, 1386.

<sup>2)</sup> Ann. Chem. 245, 358.

<sup>3)</sup> Ann. Chem. 245, 362.

in dem durch Salzsäure o-Flavanilin als salzsaures Salz nachgewiesen werden konnte, das in Wasser mit intensiv gelber Farbe in Lösung ging. Ausserdem konnte aus dem Rückstande, der aus verschiedenen nach einander wiederholten Versuchen angesammelt war, aus heissem Alkohol eine in feinen Nadeln krystallisierende Substanz gewonnen werden, die bei 137° C. schmolz und nichts anderes zu sein schien, als das

### Propionyl-o-Flavanilin.

Eine Bestätigung fand diese Annahme durch die Synthese. Bei der Einwirkung von 1 Mol. Propionsäureanhydrid auf 1 Mol. o-Flavanilin findet lebhaftere Erwärmung statt, die zur Beendigung der Reaktion noch durch kurzes Erhitzen bis nahe an den Siedepunkt der Flüssigkeit unterstützt wird. Nach dem Eingiessen in Wasser und Absättigen mit Soda wird das abgesaugte Reaktionsprodukt aus heissem Alkohol umkrystallisiert.

Schwach gelb gefärbte, feine Nadeln vom Schmp. 137° C., die in Benzol leicht löslich sind. Beim Kochen mit Salzsäure wird aus dieser Verbindung Propionsäure abgespalten und salzsaures o-Flavanilin als krystallinischer Niederschlag abgeschieden, der in Wasser mit bekannter intensiv gelber Farbe in Lösung geht. Bei gleicher Behandlung mit Natronlauge in alkoholischer Lösung findet die Abspaltung der Propionylgruppe nicht statt.

Berechnet für  $C_{19}H_{18}ON_2$ :  
N = 9,65.

Gefunden:  
9,86.

Die von dem rohen  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ - $\gamma$ -Dimethylchinolin abgesaugten alkalischen, gelbgefärbten Mutterlaugen enthalten das

### $\alpha$ -Aethyl- $\gamma$ -Oxychinolin.

Sie werden zunächst durch Erhitzen am absteigenden Kühler von Alkohol und durch Einblasen von Wasserdampf vom zurückgebildeten Amidoacetophenon befreit, auf ein etwa 60—70 ccm betragendes Flüssigkeitsvolumen eingedampft und mehrere Stunden zum Absetzen beiseite gestellt. Nach dem Absaugen der geringen Menge nachgefallenen Flavanilins und  $\alpha$ -Oxychinolins werden diese Mutterlaugen sehr vorsichtig mit verdünnter Salzsäure nahezu neutralisiert, worauf ein weisslich-gelber, flockiger Niederschlag ausfällt, der nach einigem Stehen abgesaugt wird. Nach dem Alkalischemachen der Laugen, Eindampfen und nochmaligem Fällen gelingt es oft, noch eine kleine Menge des Niederschlages zu erhalten. Immerhin ist die Ausbeute an diesem rohen  $\alpha$ -Aethyl- $\gamma$ -Oxychinolin nicht gut, 1,0—1,5 g (12—17% der Theorie nach verschiedenen variierten Versuchen) und wird durch die darauf folgende Reinigung noch wesentlich verringert.

Zu diesem Zwecke wird das Rohprodukt in wenig 8% Natronlauge aufgenommen, die Lösung filtriert und mit 8% Salzsäure versetzt, bis der entstehende Niederschlag wieder in Lösung gegangen ist. Da auch hier keine klare Lösung sich ergibt, so wird sie durch Filtration geklärt und dann die freie Oxybase durch feste Soda in Freiheit gesetzt. Man kann sie entweder aus heissem Wasser, dem etwas Alkohol zugesetzt ist, umkrystallisieren oder in wenig Alkohol lösen und mit dem doppelten Volumen Wasser versetzen, worauf sie sich nach einiger Zeit krystallinisch abscheidet.

Das  $\alpha$ -Aethyl- $\gamma$ -Oxychinolin krystallisiert aus verdünntem heissen Alkohol in verfilzten zu kugeligen Aggregaten vereinigten Nadelchen, die nach dem Trocknen auf 120—130° C. bei 184—185° C. schmelzen, aus heissem Wasser ebenfalls in verfilzten Nadeln, die aber 1 Mol. Krystallwasser enthalten.

Die bei 120—130° C. getrocknete, krystallwasserfreie Substanz gab folgende Analysenwerte:

Berechnet für $C_{11}H_{11}NO$ :	Gefunden:
C = 76,30	76,45
H = 6,36	6,40
N = 8,09.	8,15.

Das Krystallwasser verliert die Oxybase beim längeren Stehen im Exsiccator, schneller beim Erhitzen auf 120—130° C.

Berechnet für $C_{11}H_{11}NO + H_2O$ :	Gefunden:
9,42.	9,84.

Dampft man eine konz. wässrige Lösung der Oxybase ein, so scheidet sich dieselbe auf der Oberfläche der Flüssigkeit als dünne Oelschicht ab, die sich beim Abkühlen zu Tröpfchen vereinigt und mit der abgeschiedenen Krystallmasse erstarrt.

In seinem ganzen Verhalten gleicht das  $\alpha$ -Aethyl- $\gamma$ -Oxychinolin vollständig dem früher beschriebenen  $\alpha$ -Methyl- $\gamma$ -Oxychinolin, dem  $\gamma$ -Oxychinaldin von Conrad<sup>1)</sup> und Limpach.

Wie jenes löst es sich leicht in verdünnter Salzsäure und bildet mit konz. Säure ein in feinen Nadeln krystallisierendes Hydrochlorat. Im Gegensatz zu dem als Hauptprodukt entstehenden  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ - $\gamma$ -Dimethylchinolin löst es sich spielend leicht in Natronlauge und wird aus dieser Lösung durch Kohlensäure wieder ausgefällt. In Uebereinstimmung damit ist es in Sodalösung nicht löslich, sofern nicht das Wasser derselben kleine Mengen in Lösung hält, es treibt also aus Natriumkarbonat keine Kohlensäure aus, kurzum es verhält sich wie ein Phenol der aromatischen Reihe. Von Ammoniak wird es nicht gelöst.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 20, 945.

In heissem Benzol ist es etwas löslich, von Aether wird es nicht aufgenommen. Die wässrige Lösung der freien Oxybase giebt wie das analoge  $\gamma$ -Oxychinaldin mit Eisenchloridlösung eine blutrote Färbung, die auf Säurezusatz verschwindet, mit Quecksilberchloridlösung einen aus feinen Nadelchen bestehenden, nur in viel heissem Wasser löslichen Niederschlag, der gegen  $220^{\circ}$  C. unter Schwärzung unscharf schmilzt, mit alkoholischer Pikrinsäurelösung ein Pikrat, das bei Anwendung von heissen Lösungen in zitronengelben, langen, dünnen Nadeln vom Schmp.  $166$ – $167^{\circ}$  C. erhalten wird. Beim Versetzen der heissen, wässrigen, salzsauren Lösung mit konz. Platinchloridlösung tritt zunächst keine Fällung ein, beim langsamen Erkalten scheidet sich das Chloroplatinat in ziegelroten, derben Prismen ab, die kein Krystallwasser enthalten und bei  $190^{\circ}$  C. unter Aufblähen schmelzen.

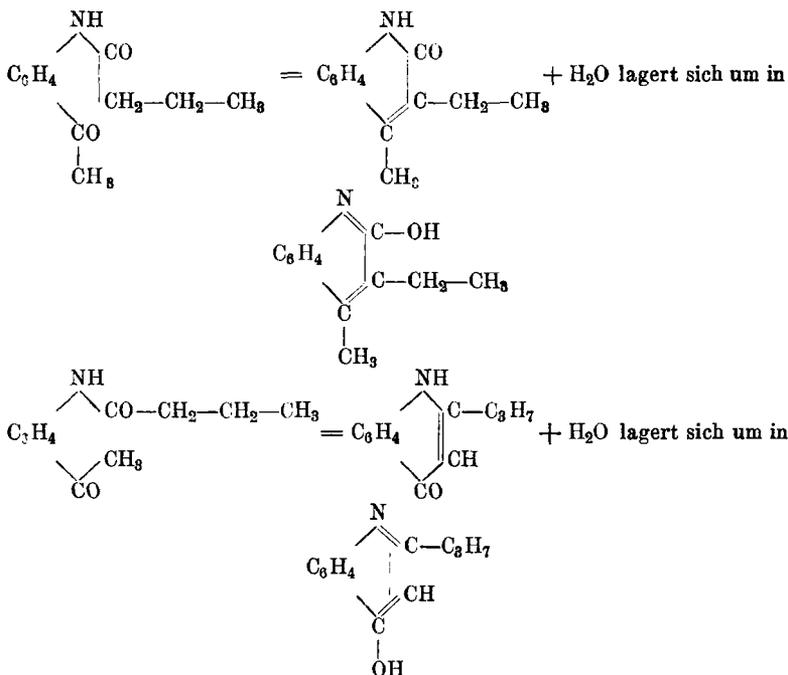
Berechnet für  $(C_{11}H_{11}NO, HCl)_2PtCl_4$ :

Pt = 26,08.

Gefunden:

26,08.

Das Butyryl-o-Amidoacetophenon wird beim Kochen mit Natronlauge zum  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -Aethyl- $\gamma$ -Methylchinolin und  $\alpha$ -Propyl- $\gamma$ -Oxychinolin kondensiert.



Ebenfalls entstehen hier analoge Nebenprodukte: o-Flavanilin, Butyryl-o-Flavanilin und o-Amidoacetophenon.

### Das Butyryl-o-Amidoacetophenon

wurde aus 13,5 g o-Amidoacetophenon und 16 g Buttersäureanhydrid gewonnen. Auch hier tritt wie bei den früheren Beispielen Reaktionswärme auf (von 20° auf 65° C.) und die Verarbeitung ist die gleiche. Vielleicht ist die Angabe nicht überflüssig, dass es längerer Zeit und tüchtigen Durchschüttelns der sodaalkalischen Flüssigkeit bedarf, um die ganze Reaktionsmasse fest zu erhalten, die zuerst eine mit Oel durchsetzte krystallinische Masse darstellt. Rohprodukt 19,0 g statt 20,5 g der Theorie.

Aus wenig warmem Alkohol, in dem es leicht löslich ist, erhält man grosse rhomboëdrische Krystalle vom Schmp. 55° C., den auch A. Bischler<sup>1)</sup> angiebt, der es zuerst aus denselben Komponenten unter etwas anderen Bedingungen erhielt.

Die vollständige Ueberführung des Butyryl-o-Amidoacetophenons in das

### $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -Aethyl- $\gamma$ -Methylchinolin

erfolgt schwerer als bei den früheren Versuchen und ist selbst nach 4stündigem Erhitzen noch nicht vollkommen erreicht, so dass beim Behandeln des Reaktionsproduktes mit Wasserdampf im Destillate Butyrylamidoacetophenon nachweisbar ist (Kochen mit Salzsäure, Geruch nach Buttersäure). In einem Falle bei nur 2stündiger Erhitzung wurden im Wasserdampfdestillate auch Krystallblättchen vom Schmp. 55° C. beobachtet. Bei Anwendung von 10,25 g Säureamidoketon, 150 ccm Alkohol, 300 ccm Wasser, 3 g Natronhydryt (15 ccm Wasser) erhält man nach obiger Zeitangabe eine klare heisse Lösung, aus der nach der früher beschriebenen Behandlungsweise 7,5 g Rohprodukt (80% der Theorie) erzielt wird. Aus heissem Alkohol weisse, seidenglänzende lange Nadeln vom Schmp. 226° C.

$C_{13}H_{13}NO$ :	Ber. C 77,00	H 6,95	N 7,49
	Gef. C 77,12	H 7,25	N 7,62.

Die Eigenschaften dieses  $\alpha$ -Oxychinolins sind denen der beiden früher beschriebenen sehr ähnlich und es lässt sich nichts anführen, worin es von jenen wesentlich abweicht.

Das der Theorie nach zu erwartende

### $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -Propylchinolin

befindet sich in den alkalischen Mutterlaugen. Auf Zusatz von Salzsäure fällt aus den auf ein kleines Volumen (60 ccm) eingeeengten Laugen

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 26, 1388.

das salzsaure Salz, dessen Abscheidung die Isolierung der Oxybase wesentlich erleichtert. Nach dem Absaugen und Umkrystallisieren aus heissem Wasser lässt sich aus diesem durch Soda die freie Base als ein fast reines weisses Produkt gewinnen. Ausbeute 0,8 g, 8,5 % der Theorie. Aus kaltem Alkohol, in dem es sich spielend leicht auflöst, werden auf Zusatz des gleichen Vol. Wassers verfilzte blättchenartige Nadeln vom Schmp.  $166^{\circ}$  C. erhalten, die in den Eigenschaften dem Methyl- resp. Aethyloxychinolin sehr ähnlich sind. Eisenchloridreaktion blutrot. Löslich in Natronlauge und Salzsäure. Aus heissem Wasser krystallisieren feine verfilzte Nadeln mit Krystallwasser.

Analyse der bei  $130^{\circ}$  getrockneten Substanz:

Berechnet für $C_{12}H_{18}NO$ . . .	C — 77,00	H — 6,85	N — 7,49
Gefunden . . . . .	C — 76,92	H — 7,28	N — 7,65.

Auf Zusatz von heisser Platinchloridlösung zu einer Lösung des salzsauren Salzes wird ein in orangefarbigen breiten Nadeln krystallisierendes Platindoppelsalz erhalten, das bei  $228^{\circ}$  C. unter Aufschäumen schmilzt.

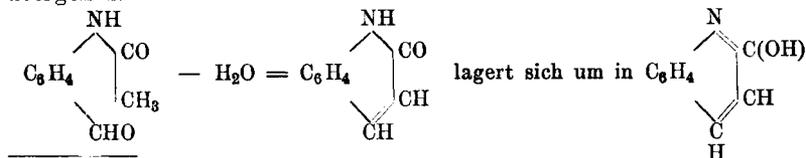
Berechnet für $(C_{12}H_{18}NO, HCl)_2PtCl_4$ :	Gefunden:
Pt = 25,25.	25,10.

Im Benzoylauszug des rohen  $\alpha$ -Oxychinolins lässt sich o-Flavanilin und Butyryl-o-Flavanilin vom Schmp.  $104^{\circ}$  C. nachweisen, das auch aus Buttersäureanhydrid und o-Flavanilin leicht gewonnen werden kann. Weisse Krystallblätter vom Schmp.  $104^{\circ}$  C., die beim Erhitzen mit Salzsäure glatt verseift werden.

Berechnet für $C_{20}H_{20}N_2O$ . . .	N — 9,21
Gefunden . . . . .	N — 9,38.

Wenn man von der Erwägung ausgeht, dass das o-Amidoacetophenon als Amidobenzaldehyd zu betrachten ist, in dem der Wasserstoff der Aldehydgruppe durch Methyl ersetzt ist, so ist die Schlussfolgerung berechtigt, dass auch die Acidylderivate dieses Aldehyds zur Ringschliessung befähigt sein müssen.

So musste der von P. Friedlaender<sup>1)</sup> beschriebene Acetyl-o-amidobenzaldehyd durch Einwirkung von Natronlauge in  $\alpha$ -Oxychinolin übergehen.



<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 15, 2574; 17, 456.

Diese Annahme konnte durch das Experiment vollauf bestätigt werden, und die Angabe von Friedlaender und Göhring<sup>1)</sup>, dass jenes Acetylderivat „beim Kochen mit Natronlauge verseift“, also in Essigsäure und Amidobenzaldehyd zerlegt wird, erfährt also im Sinne obiger Gleichung eine Einschränkung und ist dahin zu berichtigen, dass aus ihm in einer Ausbeute von 80 %  $\alpha$ -Oxychinolin (Carbostyryl) erhalten wird. Für die Darstellung des

### Acetyl-o-amidobenzaldehyd

folgte ich mit einigen Modifikationen den nur kurzen Angaben dieser Forscher. Man erzielt fast quantitative Ausbeute ohne Bildung eines von Friedlaender beobachteten und nicht näher untersuchten Kondensationsproduktes vom Schmp. 240° C., wenn man den Aldehyd und Essigsäureanhydrid in molekularen Mengen mit je  $\frac{1}{2}$  Vol. absoluten Aethers verdünnt, ohne Anwendung von Wärme in Reaktion treten lässt.

Bei Nichtbeachtung dieser Vorsichtsmaßregeln wurde die Ausbeute durch Bildung jenes Nebenproduktes wesentlich beeinträchtigt. Im Verlauf von 24 Stunden haben sich derbe, glasglänzende Prismen vom Schmp. 71° C. abgeschieden. Nach dem Verdampfen des Aethers werden die Mutterlaugen mit wenig Wasser verdünnt, mit Soda alkalisch gemacht und die abgesaugte Krystallmasse aus heissem Wasser, dem etwas Alkohol zugesetzt ist, umkrystallisiert. Seidenglänzende Nadeln. Schmp. 71° C.

Es sei noch bemerkt, dass bei dieser letzteren Operation stets ein dem rohen Acetamid eigentümlicher Geruch wahrgenommen werden konnte. Die Ueberführung in das

### $\alpha$ -Oxychinolin

bietet keinerlei Schwierigkeiten. Lässt man auf die kochende Lösung von 7,2 g Acetylamidobenzaldehyd in 50 ccm Alkohol und 500 ccm Wasser 2,5 g Natronhydrat, in wenig Wasser gelöst, einwirken, so tritt sogleich Reaktion ein, die sich durch eine grüngelbe Färbung der Flüssigkeit bemerkbar macht und die nach zweistündigem Kochen am Rückflusskühler beendet ist.

Nachdem zuerst der Alkohol weggekocht und dann mit Wasserdampf der in geringer Menge zurückgebildete Amidobenzaldehyd abgetrieben ist, wird aus der etwas eingeengten und erkalteten Flüssigkeit, die zuvor von einem orangefelben flockigen Niederschlag durch Filtration befreit ist, das  $\alpha$ -Oxychinolin durch Essigsäure ausgefällt. 5,2 g 80 % der Theorie.

<sup>1)</sup> *ibid.* 17, 457.

Die durch Umkrystallisieren aus heissem Wasser erhaltenen langen seidenglänzenden verfilzten Nadeln schmelzen nach dem Trocknen auf  $110^{\circ}\text{C}$ . bei  $198$ — $199^{\circ}\text{C}$ . und sind in allen ihren Eigenschaften identisch mit dem Carbostyryl, welches auf zahlreichen Wegen erhalten wurde und z. B. durch Einwirkung von Chlorkalklösung auf Chinolinboratlösung<sup>1)</sup> und darauffolgende Behandlung des Reaktionsproduktes mit heisser Alkalilauge leicht zu beschaffen ist.

Berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_8(\text{OH})\text{N}$ :

C = 74,48

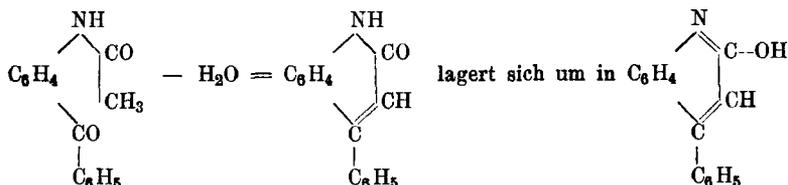
H = 4,83.

Gefunden:

74,52

4,90.

In ganz analoger Weise lässt sich aus dem Acetylorthoamidobenzophenon das noch nicht bekannte  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Phenylchinolin aufbauen.



Aus naheliegenden Gründen ist hier wie beim Acetyl-*o*-amidobenzaldehyd nur die Bildung von  $\alpha$ -Oxychinolinen möglich. Das zur Reduktion zu Amidobenzophenon verwendete *o*-Nitrobenzophenon wurde nach der Methode von Königs<sup>2)</sup> und Geigy dargestellt.

Durch Einwirkung von *o*-Nitrobenzylchlorid auf Benzol-Schwefelkohlenstoff bei Gegenwart von Aluminiumchlorid entsteht das *o*-Nitrodiphenylmethan, das durch Chromsäure zu *o*-Nitrobenzophenon oxydiert wird.

Die Acetylierung des Amidobenzophenons durch Essigsäureanhydrid zum

#### Acetyl-*o*-amidobenzophenon

verläuft unter gleichen Bedingungen wie beim Amidoacetophenon und die Angaben von A. Bischler<sup>3)</sup>, der es auf gleichem Wege zuerst darstellte, konnten auch hinsichtlich des Schmelzpunktes<sup>4)</sup> von  $88^{\circ}\text{C}$ . bestätigt werden.

#### Das $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Phenylchinolin.

Werden 6,0 g Acetyl-*o*-amidobenzophenon in 50 ccm Alkohol gelöst und unter Wärmezufuhr mit 150 ccm Wasser verdünnt und

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 21, Ref. 232.

<sup>2)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 18, 2402; 29, 1303.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 25, 3081.

<sup>4)</sup> *ibid.* 24, 2384.

die klare heisse Lösung mit 1,5 g Natronhydrat, in wenig Wasser gelöst, am Rückflusskühler gekocht, so ist die Reaktion nach 2 Stunden beendet. Die beim Erkalten sich abscheidende krystallinische Masse wird nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure abgesaugt, mit 8 % Salzsäure zur Entfernung des zurückgebildeten Amidobenzophenons digeriert und der Rückstand aus heissem Alkohol eventuell unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Ausbeute 4,3 g, 78 % der Theorie. Farblose, glasglänzende, derbe, prismatische Nadeln vom Schmp. 259° C., die bei höherer Temperatur fast unzersetzt destillieren.

Berechnet für  $C_{15}H_{10}(OH)N$ :

81,45 % C  
4,98 „ H  
6,33 „ N.

Gefunden:

81,40 % C  
5,15 „ H  
6,45 „ N.

Das  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Phenylchinolin zeigt in seinem ganzen Verhalten grosse Aehnlichkeit mit den früher beschriebenen  $\gamma$ -alkylierten  $\alpha$ -Oxychinolinen so z. B. mit dem  $\gamma$ -Methylkarbostyryl.

In heissem Wasser, Aether, Ligroin, Chloroform und Schwefelkohlenstoff ist es nur schwer löslich, in heissem Benzol scheint es leichter löslich zu sein. Von heissem Alkohol wird es leicht aufgenommen, von Eisessig schon in der Kälte gelöst und ist durch Zusatz von Wasser daraus fällbar, so dass es aus heisser verdünnter Essigsäure in schönen glasglänzenden Nadeln vom Schmp. 259° C. erhalten werden kann.

Das Oxy-Phenylchinolin besitzt gleichzeitig saueren und basischen Charakter, doch sind dieselben nur schwach ausgeprägt, denn die Salze mit Säuren oder Alkali werden schon durch Zusatz von Wasser zersetzt, so dass weder durch verdünnte Salzsäure noch Natronlauge eine merkliche Lösung bei gewöhnlicher Temperatur zu beobachten ist. Beim Erhitzen mit diesen verdünnten Lösungsmitteln tritt zwar Lösung ein, aber beim Erkalten scheidet sich die Substanz zum grössten Teil unverändert wieder ab. Erst durch Kochen mit stärkerer Salzsäure bildet sich ein Hydrochlorat in feinen Nadeln, und aus einer durch 10%ige heisse Natronlauge bewirkten Lösung des Oxychinolins fällt durch Zusatz von konzentrierter Lauge das Natronsalz als weisse krystallinische Masse aus.

In Ammoniak und kohlensaurem Alkali löst sich das Oxyphenylchinolin nicht und wird daher aus einer ätzalkalischen Lösung durch Kohlensäure ausgefällt.

Wie bei allen  $\alpha$ -Oxyderivaten des Chinolins, die von mir untersucht wurden, tritt auf Zusatz von Eisenchlorid zu der alkoholischen Lösung des Oxyphenylchinolins auch hier eine Farbenreaktion nicht ein.

Das Chloroplatinat wird beim Versetzen einer heissen salzsauren Lösung der Substanz mit Platinchlorid erhalten und krystallisiert beim Erkalten in hellgelben verfilzten Nadelchen, die nach dem Absaugen zur Entfernung der anhaftenden Platinlaugen mit verd. Salzsäure gewaschen werden müssen, da bei gleicher Behandlung mit Wasser Dissociation in das Oxyphenylchinolin eintritt.

Da Knorr<sup>1)</sup>, welcher dieses  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Phenylchinolin aus dem Benzoylessigsäureanilid durch konz. Schwefelsäure darzustellen versuchte, die Erfahrung machen musste, dass aus nicht näher erkennbaren Gründen eine Umlagerung in das  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -Phenylchinolin (cfr. Kondensation des Benzoyl-*o*-amidoacetophenon) vom Schmp. 254° C. eintrat, so musste es natürlich von grösstem Interesse sein, das oben beschriebene Oxyphenylchinolin auf den zugehörigen Kohlenwasserstoff zurückzuführen, um so mehr, als der Schmelzpunkt 259° C. nicht sehr weit von demjenigen des Knorr'schen  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -Phenylchinolin entfernt liegt..

#### Reduktion zum $\gamma$ -Phenylchinolin.

Mischt man 2 g Oxyphenylchinolin vom Schmp. 259° C. mit der zehnfachen Menge Zinkstaub und destilliert die Mischung im Wasserstoffstrome aus einer Verbrennungsröhre zwischen Zinkbimstein, so erhält man neben geringen Mengen Wassers ein öliges Destillat von chinolinartigem Geruche, das mit Wasserdampf gereinigt wird. Die ätherische Lösung hinterliess nach dem Trocknen beim Abdampfen des Aethers ein Oel, welches erst nach Wochen die ersten Anfänge einer Krystallisation erkennen liess. Kurze Zeit darauf war es vollständig zu einer strahlig krystallinischen Masse erstarrt. Aus diesem Verhalten, das für das rohe  $\gamma$ -Phenylchinolin sehr charakteristisch zu sein scheint<sup>2)</sup>, konnte schon auf dessen Gegenwart geschlossen werden. Aus wenig heissem Ligroin krystallisierte die Base alsbald in schön glasglänzenden Prismen vom Schmp. 61° C.

Sie ist in allen ihren Eigenschaften identisch mit dem  $\gamma$ -Phenylchinolin von Königs und Nef<sup>3)</sup>, das durch Erhitzen von  $\gamma$ -Phenylchinaldinsäure auf 180—190° C. erhalten wurde. Wenn die Base aus Ligroin gereinigt ist, so hat sie die Eigenschaft, im flüssigen Zustande sehr lange zu verharren, vollständig eingebüsst; beim Berühren mit einem Glasstabe tritt sofort Krystallisation der geschmolzenen Base ein. Geringe Mengen von Feuchtigkeit und Verunreinigungen dürften zu jenem Verhalten Veranlassung geben.

<sup>1)</sup> Ann. Chem. 245, 376.

<sup>2)</sup> Ann. Chem. 245, 380.

<sup>3)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 19, 2430.

Sehr charakteristisch ist die schöne blaue Fluorescenz der schwefelsauren Lösung, eine Eigenschaft dem Chininsulfat ähnlich!

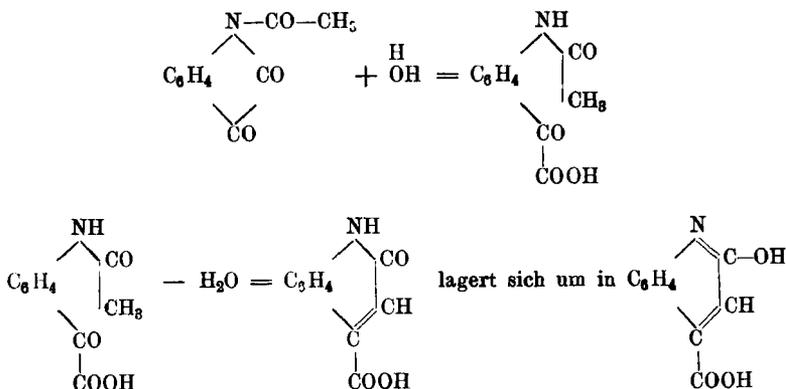
Zur weiteren Charakterisierung wurde noch das Chloroplatinat dargestellt. Gelbe Täfelchen, Schmp. 245° C.

Somit ist das durch die Zinkstaubdestillation erhaltene Phenylchinolin hinreichend als  $\gamma$ -Produkt gekennzeichnet, und damit auch jeder Zweifel an die Konstitution der Verbindung vom Schmp. 259° C. als  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Phenylchinolin beseitigt. Die Analogie seiner Bildungsweise mit den Ergebnissen der früheren Untersuchungen ( $\gamma$ -Methylcarbostyryl) lässt nicht gut eine andere Deutung zu.

Auch das fast negative Verhalten gegen Alkalien und Säuren kann als weiterer Beweis für die Konstitution herangezogen werden, denn das isomere  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -Phenylchinolin (cfr. Kondensation des Benzoyl-o-amidoacetophenon) ist wie die meisten von mir untersuchten  $\gamma$ -Oxychinoline in verdünnter Natronlauge leicht löslich und auch dessen Hydrochlorat ist beständiger.

In ganz gleicher Weise wie die Acidylderivate der o-Amidoketone und Aldehyde reagieren auch die Acidylverbindungen der o-Amidosäuren und vornehmlich der o-Amidoketonsäuren, selbst wenn sie in Form ihrer Anhydride, wie z. B. des leicht zugänglichen Isatins, zur Anwendung gelangen.

So wird der fünfgliedrige Indolring des n-Acetylisatins zuerst durch Wasseraufnahme zur Acetylisatinsäure aufgespalten und dann unter Mitwirkung der Acetylgruppe der sechsgliedrige Chinolinring unter Wasseraustritt geschlossen.



### Das n-Acetylisatin

wurde von Suida<sup>1)</sup> „durch Erhitzen“ von 1 Teil Isatin und 2 Teilen Essigsäureanhydrid am Rückflusskühler während 3—4 Stunden erhalten. Im allgemeinen entsprechen diese Angaben den Thatsachen, doch kann man über die Art des Erhitzens verschiedener Ansicht sein. Erhitzt man auf freier Flamme, so ist die Dauer der Einwirkung zu lange bemessen, denn schon nach 2 stündigem Erhitzen ist das krystallinische Reaktionsprodukt grünschwarz gefärbt und muss durch Kochen mit Tierkohle in benzolischer Lösung gereinigt werden.

Die Einwirkung beider Komponenten auf dem siedenden Wasserbade habe ich nicht versucht; vielleicht hat Suida unter dieser Bedingung gearbeitet, so dass eine 3—4 stündige Erhitzungsdauer gerechtfertigt scheint.

Ein schön kanariengelbes Produkt in guter Ausbeute konnte ich beim Erhitzen von 5 g Isatin mit 10 g Essigsäureanhydrid während einer halben Stunde auf freier Flamme bei gelindem Sieden der Flüssigkeit (Steigrohr!) erzielen. Nachdem die erkaltete krystallinische Masse scharf abgesaugt ist, wird sie mit wenig Alkohol nachgewaschen und aus Benzol umkrystallisiert. Ausbeute 5,0 g. Gelbe prismatische Nadeln vom Schmp. 141° C.

In verdünnter, kalter Natronlauge löst sich das Acetylisatin spielend leicht auf unter Bildung des Natronsalzes der Acetylisatinsäure, die auf sofortigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure als Krystallpulver ausfällt. Erhitzt man aber die alkalische Lösung des Natronsalzes auch nur kurze Zeit zum Sieden, so findet die Abspaltung der Acetylgruppe unter Bildung von isatinsaurem Natron, entgegen den Angaben von Suida, nur in untergeordnetem Mafse statt, in der Hauptsache tritt mit Hilfe der Acetylgruppe Chinolinringschluss ein, es bildet sich das Natronsalz der  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -Chinolinkarbonsäure, der  $\alpha$ -Oxy-cinchoninsäure Königs<sup>2)</sup>, welcher diese Säure durch Schmelzen der Cinchoninsäure mit Aetzkali darstellen lehrte. Die Rückbildung zu Isatinsäure bez. Isatin beträgt nur 18 % der Theorie. In diesem Sinne sind die Angaben von Suida zu deuten.

Die Darstellung der

#### $\alpha$ -Oxycinchoninsäure

ist eine sehr einfache Operation. In eine siedend heisse Lösung von 2,5 g Natriumhydroxyd in 150 ccm Wasser werden 4,7 g n-Acetylisatin

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 11, 585.

<sup>2)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 12, 99; 16, 2152.

eingetragen und die klare, schwach gelb gefärbte Lösung eine Stunde am Rückflusskühler auf freier Flamme gekocht. Auf Zusatz von verdünnter Salzsäure fällt die erwartete Säure als rötlich-gelber Krystallbrei verfilzter Nadeln aus, die nach dem Absaugen zur Entfernung des Isatins mit Aceton ausgezogen werden, in dem die Oxycinchoninsäure nur schwer löslich ist. Zur weiteren Reinigung wird sie aus viel kochendem Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 3,6 g = 77 % der Theorie. Nach dem Verdampfen der Acetonlösung hinterbleibt das Isatin. 0,8 g = 18 % der Theorie.

Analyse der bei 120—130° C. getrockneten Substanz.

Berechnet für $C_9H_5N(OH)(COOH)$ :	Gefunden:
C = 63,50	C = 63,55
H = 7,40.	H = 7,52.

Aus heissem Alkohol oder Eisessig krystallisiert die Säure in kleinen, verfilzten, gelben Nadelchen, aus heissem Wasser in langen, farblosen, seideglänzenden Nadeln. Den Angaben von Königs, die ich durchweg bei der auf diesem Wege hergestellten Säure bestätigen konnte, ist noch nachzutragen, dass die aus heissem Wasser erhaltenen farblosen Nadeln Krystallwasser enthalten, das sie beim Erhitzen auf 120—130° C. verlieren. Mit diesem Verluste büßen sie ihr glänzendes Aussehen ein, tauschen dafür aber eine gelbe Farbe ein, die namentlich den durch vorsichtiges Sublimieren erhaltenen Nadelchen eigentümlich ist.

Berechnet für $C_9H_5N(OH)(COOH) + 1 \text{ Mol. } H_2O$ :	Gefunden:
$H_2O = 8,69.$	8,78.

Da Königs und Nef einen über 310° C. liegenden Schmelzpunkt für ihre Säure angeben, ich fand ihn bei etwa 340° C., so war es angezeigt, diejenigen Abkömmlinge dieser Säure kennen zu lernen, die von diesen beiden Forschern beschrieben worden sind und die eine Schmelzpunktsvergleichung zuließen.

Zu diesem Zwecke wurde 1 Teil Oxycinchoninsäure mit 5 Teilen Phosphorpentachlorid im Oelbade auf 120° C. erhitzt, bis die Salzsäureentwicklung aufgehört hatte, und die halb feste Reaktionsmasse (Chlorcinchoninsäurechlorid scheint fest zu sein) in Wasser gegossen. Die krystallinisch erstarrte Chlorcinchoninsäure wurde nach dem Absaugen in Soda gelöst, vom Ungelösten abfiltriert und durch Salzsäure ausgefällt. Aus heissem Alkohol krystallisieren beim Erkalten feine Nadelchen, die gegen 224° C. unscharf unter Aufschäumen schmelzen. Königs giebt den Schmelzpunkt seiner Chlorcinchoninsäure nicht an.

Durch Natriumaethylat wird die gechlorte Säure leicht in die

### $\alpha$ -Aethoxycinchoninsäure

übergeführt. 1 g Chlorcinchoninsäure wurde mit einer Lösung von 0,5 g Natrium in 20 ccm absoluten Alkohol eine halbe Stunde gekocht. Der nach dem Verjagen des Alkohols verbleibende braune Rückstand wurde mit wenig Wasser und verdünnter Salzsäure unter gelindem Erwärmen aufgenommen und die filtrierte saure Lösung mit Soda nahezu neutralisiert, wobei sich die gesuchte  $\alpha$ -Aethoxycinchoninsäure abschied, die aus heissem Wasser in schwach gelb gefärbten Nadeln vom Schmp.  $146^{\circ}$  C. auskrystallisierte. Derselbe Schmelzpunkt ist auch von Königs gefunden worden. Nach demselben Autor gelingt die Umlagerung dieser Säure in den  $\alpha$ -Oxycinchoninsäureäthylester leicht beim Erhitzen im Oelbade auf  $240^{\circ}$  C. Nachdem die geschmolzene Masse etwa 10 Minuten auf diesen Punkt gehalten war, wurde der erkaltete und gepulverte Rückstand mit kalter Sodaauslösung angerieben, abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert. Feine, seideglänzende Nadeln vom Schmp.  $207^{\circ}$  C., demselben Schmelzpunkt, den Königs angegeben hat.

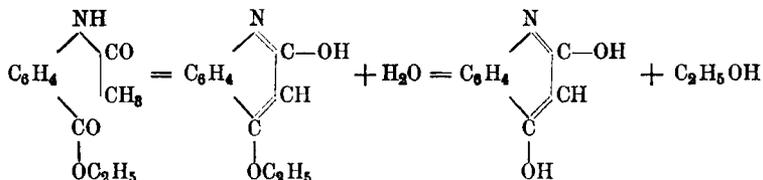
Die Umlagerung scheint, wie auch schon Königs beobachtete, nicht ganz quantitativ zu verlaufen. Aus der Sodaauslösung lässt sich durch Salzsäure eine voluminöse Fällung erhalten, die im Ueberschuss der Säure sich nicht löst, also keine Aethoxycinchoninsäure sein kann. Nach dem Absaugen wurde der Rückstand aus heissem Wasser in farblosen, seideglänzenden Nadeln erhalten, die beim Trocknen auf  $120^{\circ}$  C. gelb wurden und bei  $310^{\circ}$  C. noch nicht geschmolzen waren; vermutlich ist es zurückgebildete  $\alpha$ -Oxycinchoninsäure, wofür auch der Umstand spricht, dass beim Erhitzen der Aethoxycinchoninsäure auf  $240^{\circ}$  C. im oberen Teile des Reagensglases geringe Mengen einer Flüssigkeit beobachtet werden konnten, die für Alkoholtröpfchen anzusprechen sind.

Aus diesen Versuchen geht unzweifelhaft hervor, dass die aus n-Acetylisatin erhaltene Säure mit der  $\alpha$ -Oxycinchoninsäure von Königs identisch ist; durch den Nachweis des Carbostyrils, den er durch die Destillation des Silbersalzes führte, war die  $\alpha$ -Stellung der Hydroxylgruppe der Oxycinchoninsäure erwiesen, die neue Bildungsweise aus n-Acetylisatin liefert einen weiteren Beitrag für den Konstitutionsbeweis jener Säure.

---

In analoger Weise wie aus der Acetyl-o-Amidobenzoylameisensäure die  $\alpha$ -Oxycinchoninsäure entsteht, bildet der Acetyl-o-Amido-

benzoesäureester unter Wasseraustritt und sekundärer Abspaltung von Alkohol das  $\alpha$ - $\gamma$ -Dioxychinolin



Wenn dort wie in allen übrigen beschriebenen Versuchen die Natronlauge in prompter Weise den Chinolinringschluss herbeizuführen im stande ist, versagt sie hier, indem entweder die Estergruppe verseift wird oder selbst die Acetylgruppe Abspaltung erfährt, sodass schliesslich Amidobenzoesäure zurückerhalten wird. Auch die Kondensation mit Natriumäthylat in benzolischer Lösung zeitigte kein besseres Resultat.

Diese Beobachtungen haben gewiss nichts Auffälliges, wenn man sich daran erinnert, dass die Carbonylgruppe der Carboxäthylgruppe weit weniger leicht zur Kondensation befähigt und indifferenter ist, als die Carbonylgruppe von Ketonen, Aldehyden und Ketonensäuren.

Nur bei vollständigem Ausschluss von Wasser, durch fein vertheiltes Natrium in Toluollösung gelingt es, den Acetyl-o-Amidobenzoesäureester in das

#### $\alpha$ - $\gamma$ -Dioxychinolin

überzuführen. Trägt man in eine Lösung von 10,0 g Acetyl-o-Amidobenzoesäureester in 75 ccm Toluol 3 g sehr fein vertheiltes Natrium (Drahtform) ein, so beginnt sogleich unter Selbsterwärmung lebhaft Wasserstoffentwicklung, die durch Erhitzen der Flüssigkeit zum Sieden unterstützt wird. Dieselbe färbt sich alsbald unter Auflösung des Natriums dunkelbraun und ist im Laufe einer halben Stunde von einer gallertartigen Masse erfüllt, die sich noch stetig vermehrt. Nach 1,5 stündigem Erhitzen ist die Reaktion als beendet anzusehen. Die vom Toluol durch ein Faltenfilter befreite Masse wird scharf abgesaugt und flach ausgebreitet einige Zeit zum Trocknen beiseite gestellt. Aus der durch Wasser bewirkten und durch Filtration geklärten Lösung fällt beim Ansäuern mit Essigsäure ein hellgelber krystallinischer Niederschlag — aus Dioxychinolin und Acetylamidobenzoesäure bestehend — aus. In den essigsäuren Mutterlaugen befindet sich o-Amidobenzoesäure.

Durch Alkohol oder besser Aceton lässt sich das Dioxychinolin von der Acetylamidobenzoesäure trennen, die aus verdünntem Alkohol

unter Zusatz von Tierkohle rein erhalten und durch den Schmelzpunkt von  $185^{\circ}$  C. als solche erkannt wird.

Ansbeute an Dioxychinolin (roh) 4,8 g 60 % der Theorie.

Aus viel heissem Alkohol krystallisiert das  $\alpha$ - $\gamma$ -Dioxychinolin in kleinen, derben, glänzenden Nadeln, die bei  $320^{\circ}$  C. noch nicht geschmolzen sind.

Berechnet für $C_9H_7NO_2$ . . . . .	C — 67,08	H — 4,34	N — 8,70
Gefunden . . . . .	C — 67,14	H — 4,45	N — 8,82.

Aus verdünnter Salzsäure bildet es feine Nadeln, die an der Luft liegend nach einiger Zeit ihr glänzendes Aussehen verlieren und matt werden.

Sie sind in allen ihren Eigenschaften identisch mit dem  $\gamma$ -Oxy-carbostyryl, welches durch v. Bayer<sup>1)</sup> und Bloem aus o-Amidopropionsäure beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure auf  $145^{\circ}$  C., bald darauf von Friedlaender<sup>2)</sup> und Weinberg aus  $\gamma$ -Bromcarbostyryl durch Schmelzen mit Kali und später von Bischoff<sup>3)</sup> durch Reduktion von o-Nitrobenzoylmalonsäureester mit Zinn und Salzsäure dargestellt worden ist.

Zur näheren Charakterisierung wurde in ammoniakalischer Lösung die von Friedlaender angegebene blaue Farbstoffbildung konstatiert. Ausserdem konnte durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid das von v. Bayer und Bloem beschriebene, bei  $67^{\circ}$  C. schmelzende  $\alpha$ - $\gamma$ -Dichlorchinolin erhalten werden, wodurch das Dioxychinolin hinreichend als  $\alpha$ - $\gamma$ -Verbindung gekennzeichnet ist.

Die essigsäuren Rohmutterlaugen, die beim Eindampfen einen eigentümlichen Geruch zeigen (Wasserdampfbehandlung fiel negativ aus), wurden mit Soda schwach alkalisch gemacht, eingedampft und mit Kupferacetatlösung gefällt. Der schmutzig apfelgrüne Niederschlag liefert nach dem Zersetzen mit Schwefelwasserstoff und Auskochen mit Wasser bei Gegenwart von Tierkohle eine Lösung, aus welcher nach einiger Zeit o-Amidobenzoessäure vom Schmp.  $149^{\circ}$  C. auskrystallisiert.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Karlsruhe, Oktober 1899.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 15, 2151.

<sup>2)</sup> ibid. 15, 2683.

<sup>3)</sup> ibid. 22, 387.