

# Über die Kondensation von Isatinsäuren mit Acylacetaldehyd-diacetalen bzw. Acylacetaldehyd-enoläthern\*

Von

K. Hohenlohe-Oehringen, A. Rhomberg und H. Bretschneider

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 27. November 1965)

Isatinsäure kondensiert nach dem Schema einer *Pfitzinger*-reaktion mit Acetylacetaldehyddimethylacetal (= Ketobutyraldehyddimethylacetal) bzw. dem daraus abgeleiteten Methoxybutenon, je nach Versuchsbedingungen, in verschiedener Weise: A) Schwach alkalische, wäßrige Isatinsäurelösungen oder alkoholische Lösungen von Isatinsäure-Kaliumsalz liefern mit Methoxybutenon beim *Ansäuern in der Kälte* ein acyclisches Zwischenprodukt (IV), welches durch Erwärmen in Sodalösung unter H<sub>2</sub>O-Abspaltung zu 3-Acetylcinchoninsäure (V) cyclisiert. B) *Mit höchstkonzentrierter, siedendheißer* Kalilauge entsteht aus denselben Komponenten die bereits beschriebene 2-Methyleinchoninsäure (VI). Versuche zur Aufklärung des Reaktionsverlaufes und der Struktur des Zwischen- und Endproduktes werden beschrieben.

Die Versuchsanordnung A) ist mit geringfügigen Abänderungen auch zur Synthese von anderen Acylcinchoninsäuren (z. B. 3-Benzoylcinchoninsäure) sowie von im Benzolkern substituierten 3-Acylcinchoninsäuren anwendbar. In Stelle 4 substituierte Isatine konnten nicht in die entsprechenden Cinchoninsäuren übergeführt werden.

Ziel unserer Versuche war es, aus Isatin bzw. Isatinsäure und Ketobutyraldehyddimethylacetal, ähnlich den von *Pfitzinger*<sup>1</sup> beschriebenen Cinchoninsäuresynthesen, zur 3-Acetylcinchoninsäure zu gelangen.

---

\* Herrn Prof. Dr. F. Kuffner mit herzlichen Grüßen zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> W. *Pfitzinger*, J. prakt. Chem. [2] **56**, 283 (1897).

Erst nach Abschluß dieser Arbeiten erhielten wir Kenntnis einer Arbeit von *Stefanović*<sup>2</sup> und Mitarbeitern, welche eine analoge Kondensation von 1,3-Diketonen mit Isatinsäure bearbeiteten; sie erhielten u. a. die 2-Methyl-3-acetylcinchoninsäure, jedoch unter anderen Versuchsbedingungen.

Besonders *Franke*<sup>3</sup> und *Teuber*<sup>4</sup> haben sich mit der Reaktion von aliphatischen und aromatischen Aminen mit Ketobutyraldehyddimethylacetal befaßt und haben, meist unter *Säure-Katalyse*, gute Ausbeuten der entsprechenden Reaktionsprodukte erhalten. Da einerseits eine *Säure-Katalyse* (wegen der schnellen Rückbildung von Isatin aus Isatinsäure in saurem Medium) in unserem Fall nicht in Frage zu kommen schien, anderseits von uns zahlreiche Amine *ohne Säurekatalyse*, einfach durch Erhitzen der Komponenten in Methanol (Vers. 1) umgesetzt werden konnten, wurden die ersten Kondensationsversuche mit Isatinsäure in *alkalischem* Medium durchgeführt.

In Vers. 2 (Reaktionslenkung A) wurde Isatinsäure-Kaliumsalz (II) in alkal. Medium unter milden Bedingungen mit überschüssigem Ketobutyraldehyddimethylacetal (III) umgesetzt; nach dem Abkühlen und Ansäuern fiel nicht die erwartete 3-Acetylcinchoninsäure (V), sondern ein gelbes Zwischenprodukt IV aus, welches sich jedoch leicht durch neuerliche, kurze Alkalibehandlung in der Wärme in das Alkalisalz von V überführen ließ. Methoxybutenon (IIIa) führte zum gleichen Ergebnis, allerdings konnte gleich nach dem Vermischen der Komponenten das Zwischenprodukt IV mit Salzsäure ausgefällt werden.

2-Methylcinchoninsäure (VI) dagegen wurde durch Versuchslenkung B (Vers. 3) erhalten, indem der in Vers. 2 beschriebene Ansatz vor dem Ansäuern mit einem größeren Überschuß siedendheißer, höchstkonzentrierter Kalilauge behandelt wurde, entweder gleich nach Vermischen der Komponenten, oder nach längerem Stehen, oder nach Erhitzen auf 70–80°. Daß dabei 2-Methylcinchoninsäure (VI) entsteht, erklärt Vers. 4, bei dem III oder IIIa mit heißer, höchstkonz. Kalilauge versetzt wurde. Im Destillat konnte u. a. Methanol und Aceton nachgewiesen werden. Das bei Vers. 3 (wie bei Vers. 4) durch Ketonspaltung resultierende Aceton reagiert dann mit Isatinsäure im Sinne der von *Pfitzinger*<sup>1</sup> beschriebenen Kondensation zu 2-Methylcinchoninsäure. In Vers. 5 wurde zu Isatinsäure-Kaliumsalz, überschüssiges Aceton hinzugefügt und dann mit siedendheißer, höchstkonz. Kalilauge behandelt; dabei zeigte sich, daß unter diesen Versuchsbedingungen — denselben wie in Vers. 4 — im Gegensatz zu den von *Pfitzinger*<sup>1</sup> angegebenen, relativ langen Reak-

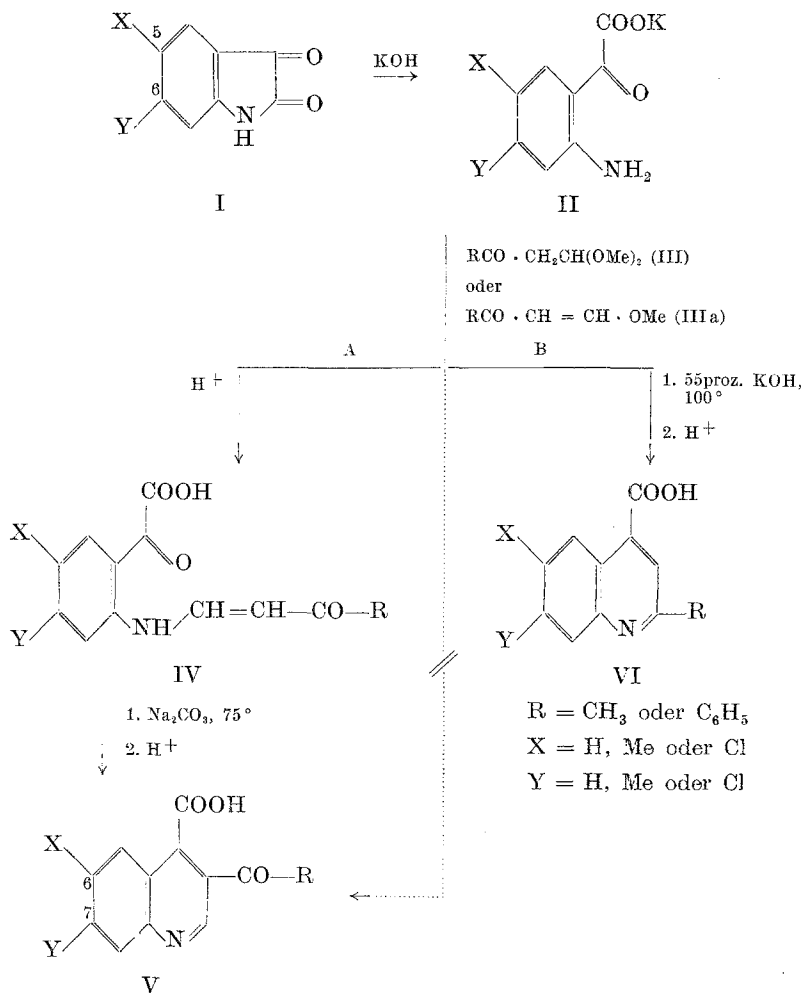
<sup>2</sup> *Gj. Stefanović, M. Pavičić-Woss, L. Lorenc und M. L. Mihailović, Tetrahedron* **6**, 97 (1959).

<sup>3</sup> *W. Franke und R. Kraft, Angew. Chem.* **67**, 395 (1955).

<sup>4</sup> *H. J. Teuber, O. Glosauer und U. Hochmuth, Chem. Ber.* **97**, 557 (1964).

tionszeiten, fast augenblicklich und sogar in besserer Ausbeute als in der Literatur angegeben, das Kaliumsalz von VI entsteht.

Die Reaktionslenkung A, welche zu der gewünschten 3-Acetylcinchoninsäure (V) mit guter Ausbeute führt, bedurfte hinsichtlich ihres



Reaktionsverlaufes einer näheren Untersuchung; wird angenommen, daß im alkalischen Medium schon Kondensation zu IV erfolge, dann wäre nicht einzusehen, warum nach dem Ansäuern nicht schon das Endprodukt (V) ausfallen sollte. IV ist nämlich bereits unter sehr milden Bedingungen (z. B. Erwärmen mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und anschließendes Ansäuern) in V überführbar und sollte daher unter den in Vers. 2 gewählten Bedingungen erst recht bis zur 3-Acetylcinchoninsäure (V)

durchreagieren. Es konnte dagegen bei keiner Abänderung der Versuchsbedingungen V direkt — ohne vorhergehendes Ausfällen von IV und abermalige Alkalibehandlung — erhalten werden, auch nicht, als Versuchsbedingungen gewählt wurden, unter denen beispielsweise p-Aminophenol oder p-Aminosalicylsäure (Vers. 1) mit Methoxybutenon (IIIa) mit 80—90% Ausbeute reagieren. So wurden isoliertes Isatinsäure-Kaliumsalz (II) und IIIa 3 Stdn. in Methanol erhitzt (Vers. 6) und auch in diesem Fall erwies sich Ansäuern mit Salzsäure als notwendig, d. h. erst nach Ausfällen des Zwischenproduktes IV konnte durch erneutes Alkalisieren und Ansäuern die 3-Acetylcinchoninsäure erhalten werden.

Diese Versuche zwangen zu der Annahme, daß Isatinsäure-Kaliumsalz weder in alkalisch-wäßrigem, noch in alkoholischem Medium mit IIIa reagiert, sondern daß die Kondensation zum acyclischen IV erst *beim Ansäuern mit Salzsäure*, u. zw. augenblicklich, erfolgt. Dies wurde durch die folgenden Versuche bewiesen: 5 Stdn. nach Zugabe von IIIa zu einer alkal.-wäßrigen Isatinsäurelösung (Molverhältnis II/IIIa = 1:1) wurde mit Äther extrahiert (Vers. 7). Im Ätherextrakt wurde nahezu die gesamte eingesetzte Menge an IIIa wiedergefunden. Auch nach 2stdg. Erhitzen von isoliertem II mit IIIa in Methanol konnte durch Ätherextraktion das Methoxybutenon (IIIa) zurückgewonnen werden. Außerdem wurde der Reaktionsverlauf durch UV-Spektroskopie verfolgt. Gleich nach dem Vermischen der Reaktionskomponenten II und IIIa in Methanol wurde ein UV-Spektrum aufgenommen. Weitere Spektren, die laufend in Abständen bis zu 48 Stdn. oder nach Erwärmen der Reaktionsmischung aufgenommen wurden, zeigten keine Veränderung. Nach Ansäuern mit Salzsäure veränderte sich aber das Spektrum augenblicklich, u. zw. wurde das gleiche Spektrum gefunden, welches auch das Zwischenprodukt IV in salzsaurer Lösung zeigt, und das vom Spektrum der Isatinsäure (II) verschieden ist.

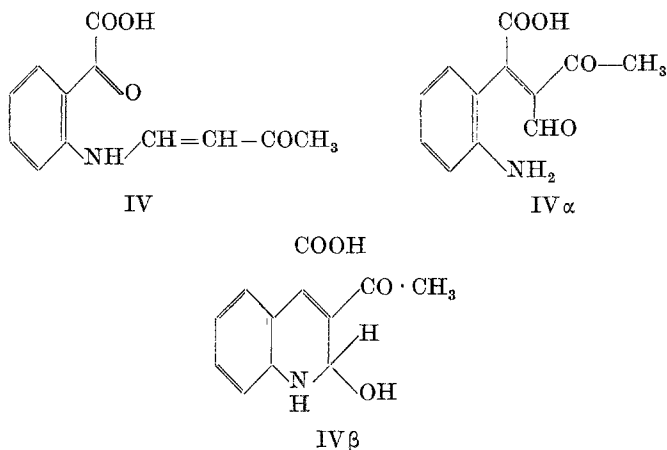
Der Versuch, *p*-Nitroanilin (mit, der Isatinsäure vergleichbarer, geringerer Basizität der Aminogruppe) durch Kochen in Methanol mit IIIa zu kondensieren (Vers. 8) führte ohne Säurekatalyse nicht zur Kondensation; die Komponenten können jedoch auch hier durch Ansäuern mit Eisessig oder Salzsäure in der Kälte augenblicklich zur Reaktion gebracht werden.

#### Zwischenprodukt IV

Das bei den Vers. 2 oder 6 isolierbare acyclische Zwischenprodukt IV ist eine intensiv gelbgefärbte Verbindung der Zusammensetzung  $C_{12}H_{11}NO_4$ ; es unterscheidet sich also von der 3-Acetylcinchoninsäure um ein Molekül Wasser.

Da sowohl der Acetylacetaldehyd bzw. dessen Diacetal oder das davon abgeleitete Methoxybutenon einerseits als auch die Isatinsäure andererseits

als zumindest bifunktionelle Verbindungen aufzufassen sind, mußten formal mehrere Strukturformeln der analysierten Zusammensetzung  $C_{12}H_{11}NO_4$  in Betracht gezogen werden:



Gegen Formel IV  $\alpha$  sprechen in erster Linie qualitative, analytische Nachweisreaktionen. Weder eine Aldehydfunktion konnte gefunden werden, noch der Beweis für eine freie Aminogruppe erbracht werden (keine Diazotierbarkeit, kein Kupplungsprodukt). Gegen Formel IV  $\beta$  sprechen Vergleiche der Infrarotspektren. Das Spektrum des Zwischenproduktes unterscheidet sich grundlegend von demjenigen der 3-Acetylcinchoninsäure, während bei einer angenommenen Struktur (IV  $\beta$ ) zumindest eine gewisse Ähnlichkeit hinsichtlich der Carboxyl- und Carbonylfrequenzen zu fordern wäre.

Da unter den Bedingungen von Vers. 2 auch Anthranilsäure, als vereinfachte Modells substanz, ein gelbes Kondensationsprodukt (VIII) (Vers. 10) liefert, dessen Infrarotspektrum demjenigen des Zwischenproduktes IV sehr ähnlich ist, kommt für letzteres praktisch nur die Struktur IV in Frage, wobei eine eventuelle Tautomerielage zwischen Enaminoketon und Iminoenolstruktur, ähnlich der von *Kotschetkow* und *Dombrowski*<sup>5</sup> beschriebenen Tautomerie bei Alkyl- $\beta$ -aminovinylketonen oder eine beim Anilino-buten-1-on-(3) (*Bowden*<sup>6</sup>) vermutete Stereoisomerie in unserem Fall nicht untersucht wurde.

#### Cyclisierung des Zwischenproduktes IV zur 3-Acetylcinchoninsäure V

Am besten wird das nach der Kondensation isolierte Zwischenprodukt IV durch kurzes Erwärmen in schwach alkalischer Lösung

<sup>5</sup> N. K. Kotschetkow und J. Dombrowski, Chem. Zbl. **1958**, 1261.

<sup>6</sup> K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. **1946**, 45.

( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , s. Vers. 2a) zu V cyclisiert, aber auch starke Mineralsäuren (6*n*-HCl) können angewendet werden, wobei jedoch geringfügige Rückspaltung zu Isatin unvermeidbar ist.

### Struktur der 3-Acetylcinchoninsäure

Die Acetylgruppe in Stellung 3 wurde durch Haloformabbau in Analogie zu dem von *Stefanović* et al.<sup>2</sup> beschriebenen Abbau der 2-Methyl-3-acetylcinchoninsäure nachgewiesen, eine Methode, die auch präparativ gut geeignet ist und z. B. in unserem Fall mit mehr als 80% Ausbeute die 3,4-Chinolindicarbonsäure liefert, deren Anhydrid (XII) analysiert wurde (Vers. 9). Die 3-Acetylcinchoninsäure liegt eindeutig als solche vor; ihr Infrarotspektrum zeigt je eine Carbonylbande bei  $1700\text{ cm}^{-1}$  und  $1745\text{ cm}^{-1}$ . Bei Derivaten der 3-Acetylcinchoninsäure hingegen, über die später berichtet werden soll, sind auch cyclische Formen anzunehmen, so wie es auch von der Acetophenoncarbonsäure und Benzophenoncarbonsäure sowie von ihren Derivaten beschrieben wird.

### Synthese von im Benzolkern substituierten 3-Acetylcinchoninsäuren

Die Versuchsbedingungen zur Darstellung der 3-Acetylcinchoninsäure aus Isatin und Methoxybutenon haben sich, ausgehend von im Benzolkern substituierten Isatinen, auch allgemein zur Darstellung von im Benzolkern substituierten 3-Acetylcinchoninsäuren bewährt. Geringfügige Abänderungen der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Vers. 2a) sind durch die verschiedenen Löslichkeitsverhältnisse der einzelnen Isatine bedingt. In einem einzelnen Fall erwies sich eine bedeutendere Abänderung als notwendig. Während nämlich im allgemeinen die beiden Reaktanten (Isatin und Methoxybutenon) im alkalischen Medium vermischt und durch Ansäuern zur Reaktion gebracht werden, muß bei der Darstellung der 3-Acetyl-7-chloreinchoninsäure (Vc) die alkalische 6-Chlorisatinsäurelösung in eine Mischung von Methoxybutenon und 6*n*-HCl eingerührt werden (Vers. 2b). Offenbar tritt die Rückbildung des 6-Chlorisatins aus 6-Chlorisatinsäure unter den Versuchsbedingungen von Vers. 2a vor der Kondensation mit Methoxybutenon ein. Unter den bei Vers. 2b gewählten Bedingungen herrscht während der Kondensation ständiger Säureüberschuß. Die Tatsache, daß es hierbei zur Reaktion kommt, könnte dadurch erklärt werden, daß infolge der verstärkten Säurekatalyse die Kondensation mit Methoxybutenon ihrerseits beschleunigt wird.

Als nicht durchführbar erwies sich die Kondensation von Methoxybutenon mit in Stelle 4 substituierten Isatinen (4-Chlor- bzw. 4-Methylisatin), so daß die entsprechenden Cinchoninsäuren weder nach der allgem. Vorschrift (Vers. 2a), noch mit Hilfe der für die Synthese der

3-Acetyl-7-chlorcinchoninsäure (Vc) getroffenen Abänderung dargestellt werden konnten. Wir vermuten, daß bei den in Stelle 4 substituierten Isatinsäuren die Isatinrückbildung aus sterischen Gründen so beschleunigt wird, daß keine Kondensation mit Methoxybutenon mehr stattfinden kann.

Dargestellt wurden folgende 3-Acetylcinchoninsäuren

| -isatin  | -3-acetylcinch. sre. | Ausb.,<br>% | Schmp.<br>(Zers.) | Vers. |
|----------|----------------------|-------------|-------------------|-------|
| 6-Methyl | 7-Methyl- (Va)       | 85          | 245—246           | 2a    |
| 5-Methyl | 6-Methyl- (Vb)       | 72          | 239,5—241         | 2a    |
| 6-Chlor  | 7-Chlor- (Vc)        | 73          | 231—235           | 2b    |
| 5-Chlor  | 6-Chlor- (Vd)        | 88          | 228—229,5         | 2a    |

#### Abwandlung der Acylacetaldehydacetal-Komponente

Durch Abwandlung der Ketobutyraldehyddimethylacetal- bzw. Methoxybutenon-Komponente können auch andere Acyl-cinchoninsäuren in guter Ausbeute synthetisiert werden. So wurde z. B. aus Isatinsäure-Kaliumsalz und dem nach *Royals*<sup>7</sup> dargestellten Formylacetophenon-enol-methyläther 3-Benzoylcinchoninsäure (Ve) (Vers. 2a) erhalten.

Die Mikroanalysen dieser Arbeit wurden im mikroanalyt. Labor des Physikal.-Chem. Universitätsinstitutes Wien, Leiter Dr. J. Zak, ausgeführt.

Für die Überlassung größerer Mengen Ketobutyraldehydimethylacetal wird den Chem. Werken Hüls, insbes. Herrn Dir. Prof. Franke, für verschiedentliche Förderung dieser Arbeit der Hoffmann La Roche AG., Basel und Wien, auch an dieser Stelle verbindlichst gedankt.

#### Experimenteller Teil

*Versuch 1:* 1-(3'-Hydroxy-4'-carboxy-phenylamino)-buten-(1)-on-(3) (VII)

10,0 g p-Aminosalicylsäure werden in 100 ml Methanol gelöst und 7,9 g Methoxybutenon (IIIa) zugegeben. Der Ansatz wird 1 Stde. zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich gelbe Kristalle ab, die nach einigen Stdn. Stehen bei 0° abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert werden. Nach Aufarbeitung der Mutterlaugen werden insgesamt ca. 13 g VII erhalten. Schmp. 170—171°.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 59,72, H 5,01. Gef. C 59,94, H 5,04.

VII ist in Alkohol mittelgut, in H<sub>2</sub>O oder Äther unlöslich.

Auf die gleiche Weise wurden mit IIIa kondensiert:

*Anthranilsäure* zu 1-(2'-Carboxy-phenylamino)-buten-(1)-on-(3) (VIII), Schmp. 146—148° (Zers.).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. N 6,83. Gef. N 6,74.

<sup>7</sup> E. E. Royals und K. C. Brannock, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2050 (1953).

*p*-Aminophenol zu 1-*p*-Hydroxyanilino-buten-(1)-on-(3) (IX), Schmp. 145°.

$C_{10}H_{11}NO_2$ . Ber. C 67,78, H 6,26, N 7,91.  
Gef. C 67,99, H 6,35, N 7,82.

*p*-Phenetidin zu 1-*p*-Äthoxyanilino-buten-(1)-on-(3) (X), Schmp. 118—127°.

$C_{12}H_{15}NO_2$ . Ber.  $C_2H_5O$  21,95. Gef.  $C_2H_5O$  22,11.

Versuch 2: (s. auch die Versuche 2a und 2b).

3-Acetylcinchoninsäure (V).

5,0 g Isatin werden in 14 ml 35proz. KOH gelöst, 9,0 g Ketobutyraldehyd-dimethylacetal (III) hinzugegeben und die Mischung zunächst 1 Stde. bei 20°, dann 30 Min. bei 70—80° stehen gelassen. Anschließend wird bei 0° mit 6*n*-HCl bis pH = 0 angesäuert; dabei fällt ein gelber Niederschlag aus, der durch Zugabe von 35proz. KOH bis zur alkal. Reakt. wieder in Lösung gebracht wird. Nach Erwärmen auf 70° (5 Min.) wird erneut mit HCl angesäuert (pH = 1,5—2). Beim Abkühlen fällt die ziemlich verunreinigte 3-Acetylcinchoninsäure aus. Nach Umkrist. aus Alkohol werden ca. 3,7 g V erhalten (50,7%). Schmp. 228—230° (Zers.).

$C_{12}H_9NO_3$ . Ber. C 66,97, H 4,22, N 6,51.  
Gef. C 67,24, H 4,60, N 6,64.

V ist mittelgut in Alkohol, in  $H_2O$  wenig, in Äther nicht löslich. Aus wäßr. Lösung werden Hydratformen abgeschieden. Infrarotspektrum: eine Ketocarbonylbande bei  $1700\text{ cm}^{-1}$  und eine Carboxyl-carbonylbande bei  $1745\text{ cm}^{-1}$ .

Versuch 2a: Verbesserte Vorschrift zur Darstellung von V und anderen

3-Acetylcinchoninsäuren unter Verw. von IIIa an Stelle von III; Cyclisierung des isolierten Zwischenprod. vom Typ IV unter milden Bedingungen.

147,1 g Isatin (1 Mol) werden in 35proz. KOH (200 ml) eingerührt, wobei unter event. leichtem Erwärmen eine klare Lösung von Isatinsäure-Kaliumsalz resultiert. Mit 6*n*-HCl wird ungefähr neutralisiert und anschließend sofort mit gesätt.  $Na_2CO_3$ -Lösung alkalisiert. Man kühlt auf 20° und gibt auf einmal 120 g (1,2 Mol) IIIa zu der klaren Lösung. Das Gemisch wird 3 Min. kräftig gerührt, dann bei 0° mit 6*n*-HCl rasch angesäuert. Es fällt ein zunächst öliges, jedoch schnell kristallisierendes, gelbes Produkt (IV) aus. Man fügt noch soviel HCl hinzu, daß die Fällung vollständig ist. Der gelbe Niederschlag (IV) wird abfiltriert und mit kaltem  $H_2O$  gewaschen. Ausb. ca. 220 g (Rohprodukt). Schmp. 135° (nach Umkrist. aus Alkohol).

$C_{12}H_{11}NO_4$ . Ber. C 61,80, H 4,75, N 6,01.  
Gef. C 61,90, H 4,92, N 5,91.

IV geht beim Erwärmen mit 6*n*-HCl, oder gesätt.  $Na_2CO_3$ -Lösung in die 3-Acetylcinchoninsäure über.

Zur Cyclisierung von IV wird das Rohprodukt verwendet.

Cyclisierung: 220 g IV (Rohprodukt) werden in 1000—1200 ml gesätt.  $Na_2CO_3$ -Lösung gelöst, die klare Lösung 30 Min. auf 75° erhitzt und noch warm mit 6*n*-HCl angesäuert. Bei pH = 2,5 fällt die freie Säure V meist kristallin aus, manchmal werden schlecht filtrierbare Hydrate abgeschieden. Bei



HCl-Überschuß (ca. 100 ml konz. HCl) fällt das gut kristalline Hydrochlorid von V aus. Ausb. an V: 190,5 g (88,7%, bez. auf Isatin).

Die gleiche Versuchsanordnung 2a kann mit geringfügigen Abweichungen zur Synthese von subst. 3-Acetylcinchoninsäuren und der 3-Benzoylcinchoninsäure angewendet werden:

3-Acetyl-7-methylcinchoninsäure (Va),

3-Acetyl-6-methylcinchoninsäure (Vb),

3-Acetyl-6-chlorcinchoninsäure (Vd).

Die entsprechend substituierten Isatine werden in 20proz. NaOH gelöst (für 50 g Isatin ca. 100 ml NaOH). IIIa (0,5—1 Mol Überschuß) wird auf einmal hinzugefügt und nach kräftiger Durchmischung bei 0° mit 6*n*-HCl angesäuert. Die abgeschiedenen Zwischenprodukte werden wie im Falle von IV in gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung cyclisiert (Tab. S. 141).

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 68,11, H 4,84, N 6,11.

(Va) Gef. C 67,98, H 5,05, N 6,27.

(Vb) Gef. C 68,25, H 4,90.

(Vd) C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>Cl. Ber. N 5,61, Cl 14,20. Gef. N 5,60, Cl 14,37.

3-Benzoylcinchoninsäure (Ve)

Gleiche Methodik wie für (Va), (Vb) und (Vd). Statt IIIa wird der nach *Royals*<sup>7</sup> dargestellte Formylacetophenon-enol-methyläther eingesetzt (1,2 Mol für 1 Mol Isatin). Kräftiges mech. Rühren beim Ansäuern mit HCl ist für die Ausb. wesentlich. Zersp. 236—237° Ausb. 60%.

C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 73,64, H 4,00, N 5,05.

Gef. C 73,70, H 4,18, N 4,98.

Versuch 2b: 3-Acetyl-7-chlorcinchoninsäure (Vc)

25,0 g 6-Chlorisatin werden in 100 ml 20proz. KOH gelöst. Die eisgekühlte klare Lösung wird in eine ebenfalls eisgekühlte Mischung von 30 g Methoxybutanon und 200 ml 6*n*-HCl unter kräftigem Rühren schnell eingetragen. Es ist zu beachten, daß IIIa in saurer Lösung der Selbstkondensation unterliegt, man darf es daher erst unmittelbar vor der Reaktion in die eisgekühlte HCl eintragen. Nach beendeter Zugabe scheidet sich ein Zwischenprodukt vom Typ IV ab, welches zunächst zur Abtrennung von unkondensiertem Isatin in 250 ml gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gelöst wird. Nach Filtration gibt man zum Filtrat 50 ml Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und cyclisiert wie in Vers. 2a. Ausb. 73%, Schmp. 231—235° (Zers.).

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>Cl. Ber. C 57,73, H 3,23, Cl 14,20.

Gef. C 57,29, H 3,68, Cl 14,13.

Versuch 3: 2-Methyleinchoninsäure (VI)

Der gleiche Ansatz wie in Vers. 2 wird auf einmal mit 15 ml siedendheißer, höchstkonz. KOH (ca. 55proz.) versetzt und bis zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen scheidet sich das Kaliumsalz von VI ab. Dieses wird abfiltriert, in möglichst wenig H<sub>2</sub>O gelöst und mit verd. HCl vorsichtig angesäuert. Ausb. 3,5 g (55%) VI, das mit der nach *Pfützinger*<sup>1</sup> hergestellten 2-Methyleinchoninsäure identisch ist.

*Versuch 4:*

10 g Ketobutyraldehyddimethylacetal, vermischt mit 15 ml 55proz. KOH werden auf 100° erwärmt. Die bei ca. 60° abdestillierenden Bestandteile werden aufgefangen. Im Destillat können Aceton als 2,4-Dinitrophenylhydrazon und Methanol als 3,5-Dinitrobenzoat nachgewiesen werden.

*Versuch 5:* 2-Methylcinchoninsäure (VI) aus Aceton und Isatin (unter den Versuchsbedingungen von Vers. 3).

5,0 g Isatin werden in 12 ml 35proz. KOH durch Erwärmen gelöst und auf einmal 15 g Aceton und 12 ml siedendheiße, höchstkonz. KOH hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. 3 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert das Kaliumsalz von VI aus, welches wie in Vers. 3 in die freie Säure übergeführt wird. Ausb. 5,1 g (80,5%).

Die *Versuche 6 und 7* bedürfen keiner experimentellen Details (siehe theoret. Teil).

*Versuch 8:* 1-(*p*-Nitrophenylamino)-buten-(1)-on-(3) (XI).

1,38 g *p*-Nitroanilin (0,01 Mol) werden in 5 ml Methanol gelöst, 1,2 g (0,012 Mol) IIIa hinzugefügt und die klare Lösung mit Eisessig oder HCl angesäuert. Dabei scheidet sich sofort ein gelber Niederschlag ab, der, aus Methanol umkristallisiert, 1,7 g XI liefert; Schmp. 186°.

$C_{10}H_{10}N_2O_3$ . Ber. N 13,58. Gef. 13,40.

Ansäuern mit HCl oder Eisessig ist für die Kondensation von *p*-Nitroanilin mit IIIa wesentlich; bei dem Versuch, die Komponenten durch Rückflußsieden in Methanol zur Reaktion zu bringen (s. Vers. 1), konnte auch nach 3 Stdn. nur unkondensiertes *p*-Nitroanilin gefunden werden.

*Versuch 9:* Kond. von Anthranilsäure mit IIIa als Modellversuch der Isatinsäure-(IIIa)-Kondensation unter den Bedingungen von Vers. 2.

5 g Anthranilsäure werden in 15 ml 30proz. KOH gelöst und 5 g IIIa zugegeben, dann wird bei 0° mit 6*n*-HCl auf pH 2—3 angesäuert. Nach Abfiltration des abgeschiedenen, gelben Niederschlages aus Alkohol werden 6,7 g VIII erhalten (s. auch Vers. 1).

*Versuch 10:* Abbau der 3-Acetylcinchoninsäure zu 3,4-Chinolindicarbonsäure und 3,4-Chinolindicarbonsäureanhydrid (XII).

Die 3-Acetylcinchoninsäure wird analog zur 2-Methyl-3-acetylcinchoninsäure (Stefanović<sup>2</sup>) mit NaOCl oder NaOBr abgebaut. Aus 21,6 g 3-Acetylcinchoninsäure werden 19,6 g Chinolindicarbonsäure erhalten. Schmp. (Zers.): 250—255°.

3,4-Chinolindicarbonsäureanhydrid (XII). 15 g 3,4-Chinolindicarbonsäure (Rohprodukt) werden in 50—60 ml  $Ac_2O$  zum Rückfluß erhitzt. Nach ca. 30 Min., wenn eine klare Lösung entstanden ist, wird der größte Teil des  $Ac_2O$  im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus absol. Aceton umkristallisiert (11,5 g XII, Schmp. 170—171°).

$C_{11}H_5NO_3$ . Ber. C 66,33, H 2,53. Gef. C 66,48, H 2,54.