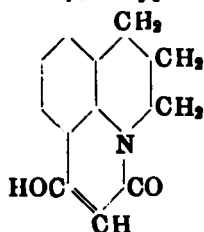


175. W. Kayser und Arnold Reissert: Ueber Julole..

(IV. Mittheilung.)

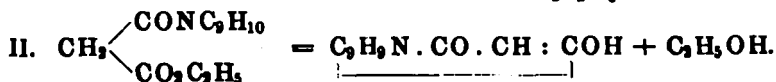
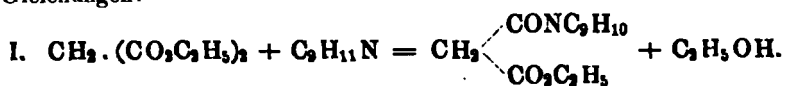
[Aus dem I. Berliner Univ.-Laborator. No. DCCCLXXXVI.]

(Eingegangen am 30. März.)

Einwirkung von Malonsäureäthylester auf Tetrahydrochinolin: α_1 -Keto- γ_1 -oxyjulolin,

Während man bei der Condensation des Acetessigesters mit Tetrahydrochinolin nur etwa 12 pCt. von der theoretisch zu erwartenden Menge an Ketomethyljulolin erhält, und während bei den Homologen des Acetessigesters diese Ausbeute sich noch viel ungünstiger stellt, verläuft die Einwirkung des Malonsäureesters auf Tetrahydrochinolin verhältnissmässig leicht und glatt, und man kann bei einigermaassen sorgfältigem Arbeiten bis zu 50 pCt. von der berechneten Menge des zu erwartenden Julolderivates erhalten.

Die Reaction vollzieht sich gemäss den beiden folgenden Gleichungen:

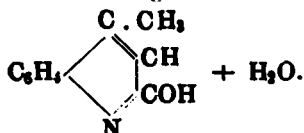


Das bei der ersten Phase entstehende Zwischenproduct liess sich auch hier nicht als solches isoliren, doch zeigte die Untersuchung mit Sicherheit die Bildung von 1 Mol. Alkohol an.

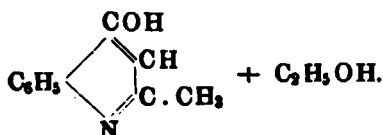
Ein wesentlicher Unterschied von den früher beschriebenen Julolsynthesen ergab sich bei der Ausführung der zweiten Phase der Reaction. Dieselbe wird nämlich in diesem Falle mit grosser Leichtigkeit durch blosses Erhitzen erreicht, während bei den mit Acetessigestern ausgeführten Synthesen concentrirte Schwefelsäure als Condensationsmittel zu Hülfe genommen werden musste. Diese Verschiedenheit hat ihren Grund offenbar darin, dass in dem vorliegenden Falle Alkohol abgespalten werden soll, während zur Entstehung eines Julolinabkömmlings aus Acetessigsäurehydrochinolid der Austritt eines Moleküls Wasser erforderlich ist, was durch die wasserent-

ziehende Schwefelsäure naturgemäss am besten erreicht wird. Wir haben hier zwei Fälle, welche der Synthese des Knorr'schen α -Oxylepidins¹⁾ und des Conrad-Limpach'schen γ -Oxychinaldins²⁾ analog sind:

$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CONHC}_6\text{H}_5$ giebt mit concentrirter Schwefelsäure



$\text{CH}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5$ liefert beim Erhitzen
 NC_6H_5



Als beste Darstellungsmethode des α_1 -Keto- γ_1 -Oxyjulolins ist folgende zu bezeichnen:

Man lässt in einem kleinen Kölbchen am Rückflusskühler gleiche Moleküle beider Körper ca. 7 Stunden gelinde sieden, sodass keine merkliche Dunkelfärbung der Flüssigkeit eintritt. Darauf wird am absteigenden Kühler weiter erhitzt. Es geht zuerst Alkohol über, dann folgt noch unangegriffener Malonsäureester. Nach ungefähr einer halben Stunde tritt eine Reaction durch die ganze Flüssigkeit ein und es geht von Neuem Alkohol über. Die Flamme wird jetzt möglichst klein gemacht, um Ueberhitzung zu vermeiden. Es scheiden sich schon in der Hitze gelbe Nadeln ab, und beim Erkalten erstarrt der ganze Kolbeninhalt, in dem Tetrahydrochinolin nachzuweisen ist.

Um die quantitativen Reactionsverhältnisse bei diesem Process näher zu erfahren, behandelten wir 16 g malonsaures Aethyl mit 13.3 g Tetrahydrochinolin, wie oben beschrieben wurde. Wir erhielten 4 g malonsaures Aethyl zurück, die nicht angegriffen waren. Der Rest, welcher circa $\frac{3}{4}$ von der gesammten Reactionsmasse betrug, hätte bei der zweiten Condensation 15 g Ketoxyjulolin liefern sollen, statt dessen erhielten wir 9.5 g gereinigtes Product oder nahezu 50 pCt. von der aus dem gesammten angewandten Malonsäureester und Hydrochinolin zu erwartenden Menge (20.1 g). Der bei beiden Phasen der Reaction überdestillirende Alkohol betrug nach der Trennung vom Malonsäureester 5.5 g statt der berechneten 6.9 g.

Die im Kolben erstarrte Masse wurde mit Aether und Alkohol zur Entfernung des Tetrahydrochinolins und der Schmierien gewaschen

¹⁾ Knorr, diese Berichte XVI, 2593 und XX, 1397.

²⁾ Conrad und Limpach, diese Berichte XX, 944.

und abgesaugt; sie bildete eine hellgelbe Krystallmasse von kleinen Nadelchen, die gegen 300° unsharp und unter Zersetzung schmolzen. Beim Kochen mit viel Thierkohle in essigsaurer Lösung krystallisirten nach dem Filtriren wenige glänzend weisse Nadelchen von demselben ungenauen Schmelzpunkt aus. Erst als der Körper aus seinem salzsauren Salz durch Kochen mit heissem Wasser abgeschieden und so gereinigt wurde, schmolz er glatt oberhalb 300°. Wann der genaue Punkt des Schmelzens eintrat, konnte nicht ermittelt werden, da das Thermometer im Paraffin von 300° plötzlich bis über 360° stieg. Die Analysen des gelben wie des weissen Productes gaben auf das α_1 -Keto- γ_1 -Oxyjulolin stimmende Zahlen.

	Theorie		Versuch			pCt.
	I.	II.	III.	IV.	V.	
C ₁₂	144	71.64	71.55	71.54	—	•
H ₁₁	11	5.47	5.45	5.64	—	•
N	14	6.96	—	—	6.85	•
O ₂	32	15.93	—	—	—	•
	201	100.00				

Das α_1 -Keto- γ_1 -oxyjulolin ist löslich in heissem Eisessig und concentrirten Mineralsäuren, wenig löslich in heissem Alkohol, fast gar nicht in Aether und Benzol und unlöslich in Wasser, Chloroform, Ligroin und verdünnten Säuren.

Bei der Prüfung der physiologischen Eigenschaften der Substanz hat Hr. Prof. Filehne, dem wir auch hier für die freundliche Bereitwilligkeit, mit der er diese Untersuchung ausgeführt hat, unseren besten Dank aussprechen, gefunden, dass sie local ziemlich stark reizt. Sie macht am Kalt- wie am Warmblüter centrale Betäubung; beim Frosch tritt insbesondere sehr starker Filehne'scher Buckelreflex ein¹⁾.

¹⁾ An dieser Stelle möchte ich auch das Ergebniss der physiologischen Untersuchung des Ketomethyljulolins, welche Hr. Dr. Heinz in Breslau auszuführen die Güte hatte, erwähnen. Hr. Dr. Heinz, dem ich auch hier für seine freundliche Bemühung bestens danke, theilt mir darüber das Folgende mit: »Das α -Keto- γ -methyljulolin reizt local mässig; ruft auf der Zunge Brennen, am Auge lebhaftes Röthung hervor, jedoch ohne die Gewebe zu verätzen. Am Kaltblüter zeigt sich centrale Lähmung. Am Kaninchen bewirken $\frac{1}{2}$ bis 1 g einen Zustand der Betäubung, in welchem die Thiere theilnahmslos platt daliegen. Die Thiere reagiren jedoch auf Reize mit Abwehr- oder Fluchtbewegungen; die Schmerzempfindlichkeit ist nicht herabgesetzt. Auf Blutdruck, Herzschlag, Athmung sind oben genannte Dosen ohne Wirkung. Das Blut ist unverändert, ebenso sämtliche Organe. Am gesunden Menschen rufen $\frac{1}{2}$ bis 1 g keinerlei Wirkungen hervor; bei Fieberkranken erfolgt auf Dosen von $\frac{1}{2}$ bis 1 bis 2 g eine Temperatursenkung, die aber stets nur unbedeutend ist und rasch vorübergeht. Andere Wirkungen waren am Kranken nicht zu constatiren.«

Das salzsaure Salz des Ketoxyjulolins wird erhalten, wenn man den Körper in heisser concentrirter Salzsäure löst und die Lösung durch Asbest filtrirt. Beim Erkalten der Flüssigkeit scheiden sich lange, weisse, durchsichtige Nadeln ab. Die Chlorbestimmung ergab:

	Berechnet	gefunden
Cl	14.9	15.04 pCt.

Das Ketoxyjulolin charakterisirt sich durch seine Löslichkeit in fixen Alkalien als ein phenolartiger Körper, und zwar geht aus der Analyse der Salze, welche es mit den Basen bildet, hervor, dass es als ein einwerthiges Phenol anzusehen ist. Merkwürdiger Weise löst sich die Substanz auch in Carbonaten.

Baryumsalz, $(C_{12}H_{10}NO_2)_2Ba$. Die für 1 g Substanz berechnete Menge Natrium wurde in verdünntem Alkohol gelöst und dazu die Substanz gefügt. Nach dem Verdampfen des Alkohols auf dem Wasserbade wurde zu der wässrigen Lösung des Natriumsalzes Baryumchlorid gegossen. Das Baryumsalz fiel als feiner weisser Niederschlag aus, der sich, wie die anderen Salze dieses Körpers, nicht aus Wasser umkrystallisiren liess.

	Berechnet	Gefunden
Ba	25.51	25.21 pCt.

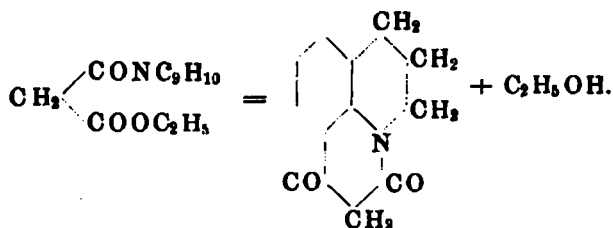
Das Silbersalz zersetzt sich zu schnell, um es analysenrein darzustellen.

Das Kupfersalz, $(C_{12}H_{10}NO_2)_2Cu$, stellt ein schön dunkelgrünes Pulver dar. Es wurde nach dem beim Baryumsalz beschriebenen Verfahren aus dem Natriumsalz und Kupfersulfat gewonnen.

Analyse:

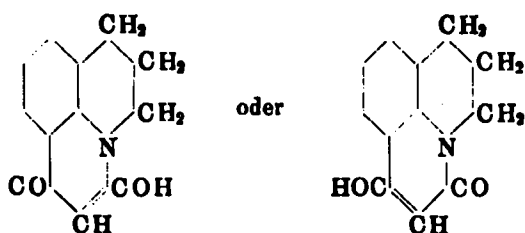
	Berechnet	Gefunden
Cu	13.68	13.46 pCt.

Dem aus dem hypothetischen ersten Condensationsproduct aus Hydrochinolin und Malonsäureester entstehenden Julolabkömmling sollte die aus der folgenden Bildungsgleichung ersichtliche Formel zukommen:



Ein solcher Körper, welcher die Gruppe $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$

enthält, wird sich aber wahrscheinlich nach einer der in den beiden Formeln



angedeuteten Richtungen umlagern. Allerdings würde auch das in obiger Gleichung formulirte α_1 - γ_1 -Diketojulolidin saure Eigenschaften besitzen müssen, doch sollte man von einer solchen Substanz erwarten, dass sie zwei durch Metall vertretbare Wasserstoffatome besäße. Das scheint aber bei unserer Verbindung wenigstens nach den bisherigen Versuchen nicht der Fall zu sein. Auch sprechen die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse der Einwirkung von Phenylhydrazin und von Phosphorpentachlorid gegen eine solche Auffassung.

Wenn wir nun dem hier behandelten Julolabkömmling eine phenolartige Structur geben, so ist noch zwischen den beiden oben angeführten Formeln des α_1 -Oxy- γ_1 -ketojulolins und des α_1 -Keto- γ_1 -oxyjulolins eine engere Wahl zu treffen.

Um diese Frage zu entscheiden, wurde die Einwirkung des Phenylhydrazins auf die Substanz studirt. Es zeigte sich hierbei ein ganz unerwartetes Ergebniss, welches zwar eine definitive Entscheidung nicht gebracht, uns aber doch veranlasst hat, unserer Verbindung einstweilen die Formel und Benennung des α_1 -Keto- γ_1 -oxyjulolins beizulegen, da es uns mit dieser Formel besser als mit der isomeren zu harmoniren scheint. Enthielte der Körper nämlich eine Ketogruppe in der γ -Stellung, so sollte man die glatte Bildung eines Hydrazons erwarten, anderenfalls war dagegen eine Indifferenz gegen Phenylhydrazin, wenigstens bei Anwendung nicht zu hoher Temperaturen und von Lösungsmitteln vorauszusehen.

Der Versuch wurde folgendermaassen ausgeführt:

Gleiche Moleküle der Substanz und von Phenylhydrazin wurden ca. 3—4 Stunden in 50procentiger Essigsäure am Rückflusskühler erhitzt. Beim Erkalten schied sich ein gelber Körper in kleinen Würfeln aus, der den Schmelzpunkt 260° ziemlich genau zeigte. Derselbe reducirt weder in der Kälte noch in der Wärme Fehling'sche Lösung, und die Analyse ergab, dass das Phenylhydrazin oxydirend gewirkt hatte; es war ein Sauerstoffatom eingetreten:

Berechnet auf die Formel: $C_{12}H_{11}NO_3$.

	Theorie		Versuch		
	I.	II.	I.	II.	III.
C_{12}	144	66.35	66.36	66.61	— pCt.
H_{11}	11	5.07	5.09	5.06	— „
N	14	6.45	—	—	6.49 „
O_3	48	22.13	—	—	— „
	217	100.00			

Der Körper löst sich leicht in Alkalien, in heissem Eisessig und zeigt auch sonst dieselben Lösungsverhältnisse wie das Ausgangsmaterial. Mit 2 Molekülen Phenylhydrazin 4—5 Stunden wieder in 50 procentiger Essigsäure erhitzt, blieb er jedoch vollständig unangegriffen. Es zeigt dies Verhalten, dass keine CO-Gruppe als solche reactionsfähig in dem Molekül sich befindet.

Die vom Körper 260° abfiltrirte Flüssigkeit wurde unter Kühlung fast neutral gemacht, doch so, dass sie noch schwach sauer war, und mit Aether extrahirt. Es blieben beim Verdunsten der ätherischen Lösung feine röthliche in Nadeln anschliessende Krystalle zurück, die aus heissem Benzol in silberglänzenden weissen Nadeln vom Schmelzpunkte 125° auskrystallisirten. Sie reduciren Fehling'sche Lösung in der Wärme und spalten, mit Natronlauge gekocht, leicht Phenylhydrazin ab. Die Analyse dieser Verbindung brachte keinen sicheren Aufschluss über ihre Zusammensetzung, doch scheint ein einfaches Hydrazon jedenfalls nicht vorzuliegen.

Der Körper löst sich in Alkohol, Aether, Benzol und verdünnten Säuren, nicht in Ligroin und Alkalien.

Die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe im Ketoxyjulolin wurde auch durch das Ergebniss der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf dasselbe bestätigt. Es bildet sich hierbei unter Ersatz einer Hydroxylgruppe durch Chlor das

α_1 -Keto- γ_1 -chlorjulolin, $C_{12}H_{10}NO \cdot Cl$.

Gleiche Moleküle vom Ausgangskörper und Phosphorpentachlorid werden tüchtig mit einander verrieben, mit Phosphoroxychlorid befeuchtet und ungefähr eine halbe Stunde im Oelbade auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten blieb eine zähe schwarze Krystallmasse zurück, die sich in concentrirter Salzsäure löste und nach dem Filtriren durch Zusatz von Wasser sich in röthlich-weissen Nadelchen vom Schmelzpunkt 135° abschied. Es war, wie die Analyse zeigte, an Stelle der Hydroxylgruppe ein Chloratom getreten.

	Theorie		Versuch.				pCt.
			I.	II.	III.	IV.	
C ₁₂	144	65.60	65.47	—	—	—	
H ₁₀	10	4.56	5.02	—	—	—	,
N	14	6.38	—	6.54	—	—	,
O	16	7.29	—	—	—	—	,
Cl	35.5	16.17	—	—	15.94	16.10	,
	219.5	100.00					

Der Körper löst sich leicht in Alkohol, Aether, Aceton, Eisessig, Benzol und concentrirten Säuren und ist unlöslich in Ligroin und Alkalien.

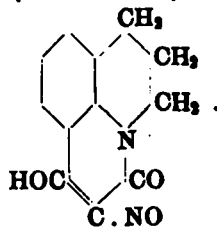
α_1 -Keto- γ_1 -benzoxyjulolin, C₁₉H₁₅NO₃.

Das Natriumsalz des Ausgangskörpers, welches, wie beim Baryumsalz beschrieben, dargestellt war, wurde in Wasser gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge Benzoylchlorid versetzt und geschüttelt. Der Körper lässt sich nur zum geringen Theil benzoyliren. Zur Trennung von nicht angegriffener Substanz wurde das abfiltrirte Reactionsproduct in Alkali gelöst und das Unlösliche aus Eisessig oftmals umkrystallisirt, bis es den constanten Schmelzpunkt 151° zeigte. Es sind lange weisse Nadeln, deren Analyse Zahlen für ein Monobenzoylproduct ergaben:

	Theorie		Versuch.			pCt.
			I.	II.	III.	
C ₁₉	228	74.75	74.16	74.34	—	
H ₁₅	15	4.92	5.58	5.37	—	,
N	14	4.59	—	—	4.73	,
O ₃	48	15.74	—	—	—	,
	305	100.00				

Der Körper ist in heissem Alkohol, Aceton, Eisessig und Benzol löslich, jedoch schwer in Aether und Ligroin. Er löst sich gar nicht in Wasser, Alkalien und verdünnten Säuren.

α_1 -Keto- β_1 -nitroso- γ_1 -oxyjulolin,



Diese Verbindung bildet sich bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf das Ketoxyjulolin gemäss der Gleichung:



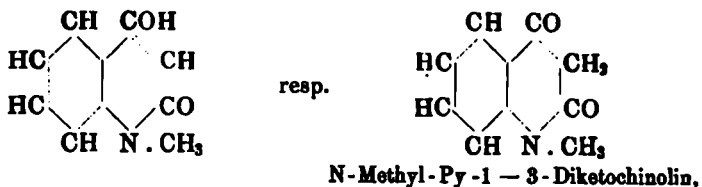
Ob der Verbindung die obige Formel oder vielleicht die eines isomeren Diketoisonitrosokörpers zukommt, muss unentschieden bleiben. Zu ihrer Darstellung wurde der Ausgangskörper in kaltem Eisessig gelöst und dazu allmählich die berechnete Menge (1 Mol.) Kaliumnitrit hinzugefügt. Auf Zusatz von Wasser fällt ungefähr $\frac{2}{3}$ der Substanz unverändert aus. Die filtrirte Lösung wurde alkalisch gemacht, wodurch sich ein prachtvoller grüner Niederschlag abschied, der in verdünnten Säuren löslich ist und durch Alkalien als grünblaues Pulver gefällt wird. Zur Analyse war die Menge dieses Farbstoffes nicht ausreichend.

Säuert man nun das Filtrat wieder schwach an und extrahirt es mit Aether, so bleiben nach dem Verdunsten des Lösungsmittels rothe Nadeln zurück, die den Schmelzpunkt 158° zeigen und bei dieser Temperatur unter Aufschäumen sich zersetzen. Aus heissem Wasser umkrystallisirt bleiben die Nadeln roth. Die Analyse zeigte, dass der Körper das Nitroso-product war.

	Theorie		Versuch		pCt.
	I.	II.	I.	II.	
C ₁₃	144	62.61	62.61	—	
H ₁₀	10	4.35	4.89	—	•
N ₂	28	12.17	—	12.30	›
O ₃	48	20.87	—	—	›
	230	100.00			

Der Körper löst sich in krassem Wasser, Alkohol, Aether, Benzol und verdünnten Säuren. In kohlensauen und fixen Alkalien ist er mit grüner Farbe löslich.

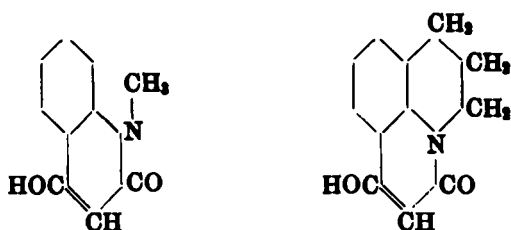
Dieselbe merkwürdige Farbenreaction zeigt auch das von P. Friedländer und Ferd. Müller¹⁾ beschriebene γ -Oxymethylpseudocarbo-
styryl von folgender Constitution:



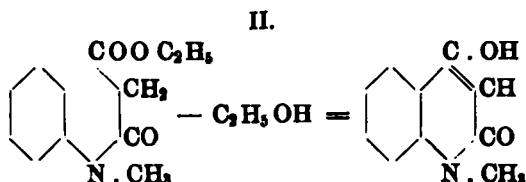
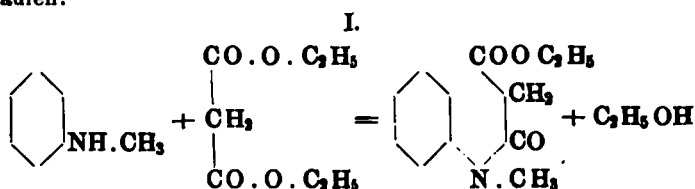
wenn dasselbe mit salpetriger Säure in die Nitrosoverbindung übergeführt wird. Auch dieser letztere Körper löst sich, wie gesagt, in kaustischen und kohlensauen Alkalien mit grüner Farbe auf.

Das γ -Oxymethylpseudocarbo-
styryl ist das vollkommene Analogon des α_1 -Keto- γ_1 -oxyjulolins in der Chinolinreihe, wie die folgende Zusammenstellung deutlich erkennen lässt.

¹⁾ Diese Berichte XX, 2014.

 γ -Oxymethylpseudocarbostyryl α_1 -Keto- γ_1 -oxyjulolin

Demgemäss lag es nahe, für dieses Chinolinderivat, dessen Darstellung bisher nur auf einem verhältnissmässig sehr umständlichen Wege erreicht worden ist, eine Darstellungsweise zu versuchen, welche derjenigen des entsprechenden Julolinabkömmlings analog wäre. Zu diesem Zweck wäre an Stelle des Hydrochinolins Methylanilin mit Malonsäureester zu condensiren. Der Process sollte folgendermaassen verlaufen:



Aequimolekulare Mengen von Methylanilin und malonsaurem Aethyl wurden genau so, wie oben bei der Condensation von Tetrahydrochinolin mit Malonsäureester beschrieben worden ist, behandelt.

Die Reaction geht auch hier in zwei Phasen nacheinander vor sich. Wir erhielten jedoch stets ein Gemisch verschiedener Körper, deren vollständige Trennung bisher nicht gelungen ist. Nach vielfachem Umkrystallisiren konnten wir allerdings ein Product erhalten, dessen Schmelzpunkt dem für das γ -Oxymethylpseudocarbostyryl angegebenen ($259-260^{\circ}$) sich näherte und welches auch bei der Analyse ziemlich gut auf diesen Körper stimmende Zahlen gab. Bei der Nitrosirung traten ferner die charakteristischen Farbreactionen ein, so dass wir nicht daran zweifeln, dass bei der beschriebenen Reaction das erwartete Product entsteht, doch scheinen die Ausbeuten daran nur sehr geringe zu sein.