

- Helv. **10**, 114 (1927) Recherches dans la série undécyclénique et de ses homologues. (II. comm.)
Chuit, Bölsing, Hausser, Malet
- Helv. **10**, 167 (1927) Sur quelques acides polyméthylène-dicarboniques mono-méthylés et quelques-uns de leurs dérivés.
Chuit, Bölsing, Hausser, Malet
- Helv. **12**, 463 (1929) Sur les acides-alcools polyméthylène-carboniques de 8 à 21 atomes de carbone.
Chuit et Hausser
- Helv. **12**, 850 (1929) Réduction des éthers diméthyliques des acides polyméthylène-dicarboniques de 15 à 21 atomes de carbone, par le sodium et l'alcool.
Chuit et Hausser
- Helv. **12**, 1906 (1929) Préparation de quelques acides polyméthylène-dicarboniques diméthylés et de quelques-uns de leurs dérivés.
Chuit, Bölsing, Malet

152. Neue Derivate des 2-Aminomethyl-tetrahydro-chinolins und -tetrahydro-isochinolins

von Alois Gassmann und H. Rupe.

(28. VIII. 39.)

Zur weiteren Charakterisierung der von uns beschriebenen Aminbasen des Tetrahydro-chinolins und Tetrahydro-isochinolins wurde eine Reihe von Verbindungen dargestellt, welche zum Teil wegen ihrer pharmakologischen Eigenschaften von Interesse waren.

Wir sind der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel, Pharmazeutische Abteilung, zu grösstem Dank verpflichtet dafür, dass sie für uns diese pharmakologischen Untersuchungen in ausgezeichneter Weise durchgeführt hat.

Es zeigte sich, dass lange nicht alle Chinolinderivate sich bei der Behandlung mit Kaliumcyanid und Benzoylchlorid in eine dem „*Reissert'schen Körper*“ analoge Verbindung überführen liessen. Nicht reagieren z. B., wie wir gefunden haben, Chinaldin, 5-Nitrochinolin, 5-Amino-chinolin¹⁾, 5-Acetamino-chinolin, 6-Dimethylamino-chinolin, 7-Nitro-chinolin, 8-Oxy-chinolin, 8-Methoxy-chinolin, 8-Benzoyloxy-chinolin und 8-Acetoxy-chinolin²⁾.

Dagegen wurde bei diesen Versuchen häufig das Bis-benzoylcyanid von *Wache*³⁾ und von *Diels* und *Pillow*⁴⁾ in mehr oder weniger grosser Menge erhalten (Formel I).

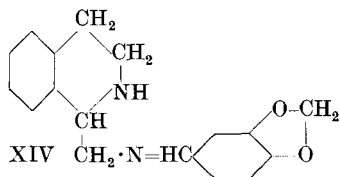
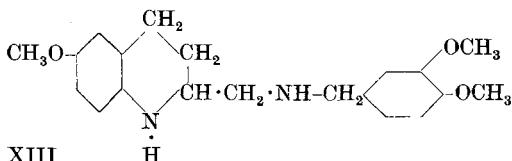
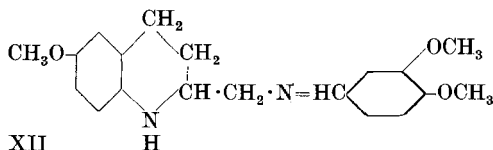
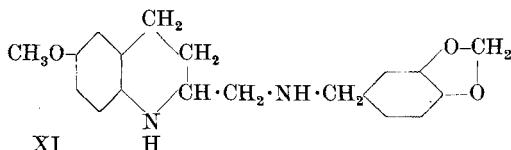
Nur mit 6-Methoxy-chinolin gelang es, eine dem „*Reissert'schen Körper*“ konforme Verbindung darzustellen.

¹⁾ Dargestellt durch Reduktion von 5-Nitro-chinolin mit Nickel als Katalysator.

²⁾ Wurde erstmals krystallin erhalten. Nadeln vom Smp. 74—75°.

³⁾ J. pr. [2] **39**, 260 (1889).

⁴⁾ B. **41**, 1894 (1908).



lässt sich aus Alkohol umkrystallisieren. Langes Kochen im Alkohol ist aber zu vermeiden, da er sich sonst stark gelb verfärbt. Die Ausbeute betrug 243 g = 89% der Theorie. Wir erhielten ihn in flächenreichen, teilweise verwachsenen Prismen, aus Benzol in scharfkantigen prismatischen Säulen. Smp. 127°. Der neue Körper ist fast unlöslich in Äther, dagegen in Alkohol, Benzol und Essigester in der Wärme leicht löslich. Er ist schwerlöslich in konz. Salzsäure und in Wasser unlöslich.

4,642; 4,168 mg Subst. gaben 12,675; 11,355 mg CO₂ und 2,085; 1,765 mg H₂O
 3,855; 4,146 mg Subst. gaben 0,333; 0,352 cm³ N₂ (20°, 736 mm; 19°, 736 mm)

C₁₈H₁₄O₂N₂ Ber. C 74,45 H 4,86 N 9,66%
 Gef. „ 74,47; 74,30 „ 5,025; 4,74 „ 9,75; 9,60%

Amidoxim (III).

5 g des 6-Methoxy-Derivates wurden in 50 cm³ Methylalkohol gelöst, bis -3° abgekühlt, und mit einer ebenfalls stark gekühlten Lösung von freiem Hydroxylamin in Methylalkohol (aus 2,1 g salzsaurem Hydroxylamin und 0,7 g Natrium) versetzt. Das Amidoxim scheidet sich als gelbliche Krystallmasse ab, ist schwerlöslich in Alkohol, und wurde daraus in schwachgelben, langen verfilzten Nadeln erhalten. Smp. 148—149° unter Zersetzung.

4,163 mg Subst. gaben 10,130 mg CO₂ und 1,865 mg H₂O
 3,063 mg Subst. gaben 0,341 cm³ N₂ (20°, 745 mm)

C₁₈H₁₇O₃N₃ Ber. C 66,84 H 5,30 N 13,00%
 Gef. „ 66,36 „ 5,01 „ 12,83%

Nebenprodukt: 2-Cyan-6-Methoxy-chinolin (?) (IV).

Bei der Aufarbeitung der Mutterlaugen des *Reissert'schen* Körpers aus 6-Methoxy-chinolin fiel beim Einengen und Erkalten

der alkoholischen Lösung ein schwerlöslicher Körper aus, der aus Alkohol umkrystallisiert in langen feinen Nadeln erhalten wurde. Smp. 176—177°. Zur Untersuchung standen uns 12 g zur Verfügung. Die Verbindung ist zweifellos das Nitril einer Methoxy-chinolin-carbonsäure. Wir haben es über das Amid bis zur Säure abgebaut, doch hatten wir nicht genügend Material, um die Stellung der Carboxylgruppe sicher zu ermitteln.

4,518; 3,923 mg Subst. gaben 11,910; 10,335 mg CO₂ und 1,895; 1,675 mg H₂O
 2,447; 4,568 mg Subst. gaben 0,333; 0,599 cm³ N₂ (21,5°, 740 mm; 20°, 745 mm)
 $C_{11}H_8ON_2$ Ber. C 71,71 H 4,38 N 15,22%
 Gef. „ 71,89; 71,85 „ 4,69; 4,78 „ 15,40; 14,98%

Überführung des 2-Cyan-6-methoxy-chinolins in das Säureamid (Formel V).

5 g des Nitrils wurden mit einer Mischung von 60 cm³ reiner Salzsäure und 100 cm³ Äther versetzt und teilweise gelöst; es trat Zitronengelbfärbung und Erwärmung bis zum beginnenden Sieden des Äthers ein. Nun wurde auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht, wobei vorübergehend vollständige Lösung eintrat. Bald aber schied sich ein dicker, gelber, krystalliner Niederschlag ab. Er wurde abgenutscht, mit Äther ausgewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert; schwachgelbe, rechteckige Platten. Aus verdünnter Salzsäure bildet die Verbindung gelbe Nadelchen. Sie erweicht bei 225° und schmilzt bei 237—238°. Dieses Chlorhydrat des erwarteten Säureamids ist in Wasser ziemlich schwerlöslich.

3,012 mg Subst. gaben 0,317 cm³ N₂ (19,5°, 741 mm)
 $C_{11}H_{11}N_2O_2Cl$ Ber. N 11,74 Gef. N 11,98%

Beim Schütteln einer Suspension des Chlorhydrates in Wasser mit Sodalösung trat Entfärbung ein, unter Bildung des Säureamids, das mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Bis 2 cm lange, asbestglänzende, harnstoffähnliche Prismen. Smp. 202—203°.

3,212 mg Subst. gaben 0,395 cm³ N₂ (17,5°, 742 mm)
 $C_{11}H_{10}N_2O_2$ Ber. N 13,86 Gef. N 14,11%

Verseifung des 2-Cyan-6-methoxy-chinolins zur Säure (VI).

3 g des Nitriles vom Smp. 176—177° wurden mit 30 cm³ reiner konz. Salzsäure unter Rückfluss im Schlifffkolben gekocht. Es trat sofort die zitronengelbe Färbung auf und es bildeten sich gelbe Nadeln, die aber nach längerem Kochen in Lösung gingen. Nach einigen Stunden schied sich ein gelber krystalliner Körper aus, dessen Menge sich beim Erkalten stark vermehrte. Aus kochendem Wasser umkrystallisiert, bildet die Verbindung lange, sich verfilzende, schwachgelbliche Nadeln, erweicht bei 233—234° und schmilzt unter Zersetzung bei 235—236°. Als Säure löst sie sich in verdünnter

Natriumcarbonatlösung; in konz. Sodalösung tritt vorübergehend Lösung ein, dann fällt das Natriumsalz als dicker, fast farbloser Niederschlag aus.

4,467; 5,409 mg Subst. gaben 0,278; 0,336 cm³ N₂ (24,5°, 739 mm; 20°, 739 mm)
 C₁₁H₉O₃N Ber. N 6,90 Gef. N 6,94; 7,04%

Hydrierung zum Benzoyl-6-methoxy-tetrahydro-chinolin-2-amino-methylamin (VII).

150 g der Methoxyverbindung wurden mit 400 cm³ Essigester und 100 g frisch reduziertem Nickelkatalysator unter 120 Atm. Anfangsdruck bei ca. 90° reduziert. Die berechnete Wasserstoffmenge (3 H₂) beträgt 34,76 Liter. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte rasch, und nach 5 Stunden war die Hydrierung beendet. Die Druckabnahme entsprach der berechneten.

Schon beim Abfiltrieren des Nickelkatalysators schied sich das Reaktionsprodukt im Filtrate in weissen Nadeln aus. Der Katalysator wurde mehrmals mit Essigester ausgekocht, die vereinigten Filtrate wurden eingedampft, wobei sich das Hydrierungsprodukt als schwachgelbe Krystallmasse abschied. Aus Alkohol umkrystallisiert, wurde der Körper in feinen Nadelchen vom Smp. 131—132° erhalten. Die Ausbeute an reinem krystallisiertem Produkt betrug 110 g. Als Rückstand wurde eine dickflüssige, braune Masse erhalten.

Das neue Tetrahydro-chinolinderivat ist leicht löslich in Pyridin, Chloroform, Aceton, Methylalkohol, Tetrachlorkohlenstoff und Dioxan, während es in Äthylalkohol, Essigester, Äther, Benzol, Benzin und Ligroin schwerlöslich ist.

3,259; 4,331 mg Subst. gaben 8,705; 11,565 mg CO₂ und 1,990; 2,655 mg H₂O
 3,189; 3,118 mg Subst. gaben 0,272; 0,261 cm³ N₂ (22,5°, 743 mm; 18,5°, 730 mm)
 C₁₈H₂₀O₂N₂ Ber. C 72,93 H 6,81 N 9,46%
 Gef. „ 72,85; 72,83 „ 6,83; 6,86 „ 9,63; 9,415%

1-Nitroso-2-benzoyl-aminomethyl-6-methoxy-tetrahydro-chinolin (VIII).

5 g des hydrierten Methoxykörpers wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst; dazu gab man 2 cm³ konz. Salzsäure und unter guter Kühlung tropfenweise eine konz. wässrige Lösung von 1,2 g Natriumnitrit. Beim ersten Tropfen trat intensive Rotfärbung auf, und die Lösung erwärmte sich; nach beendeter Zugabe war die Farbe der Lösung schwachgelb geworden. Beim Verdünnen mit Wasser fiel ein festes, etwas schmieriges Produkt aus, das sich aus Alkohol leicht umkrystallisieren liess.

Das Nitrosoderivat bildet hellgelbe Nadelchen vom Smp. 138 bis 139°. In Alkohol, Äther, Benzin und Ligroin ist es schwerlös-

lich, in den übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln dagegen leicht.

3,836 mg Subst. gaben 9,375 mg CO₂ und 2,100 mg H₂O

3,429 mg Subst. gaben 0,389 cm³ N₂ (22,5°, 743 mm)

C₁₈H₁₉O₃N₃ Ber. C 66,43 H 5,89 N 12,92%
 Gef. „ 66,65 „ 6,13 „ 12,81%

2-Aminomethyl-6-methoxy-tetrahydro-chinolin (IX).

100 g des Hydrierungsproduktes (VII) wurden in 250 cm³ konz. Salzsäure gelöst und während 15 Stunden im Schliffkolben unter Rückfluss gekocht. Die Lösung färbte sich schwach braungelb und es schieden sich grössere Mengen Benzoesäure im Kühler ab. Nach dem Erkalten wurde die ausgeschiedene Benzoesäure abfiltriert, mit etwas Wasser ausgewaschen und das Filtrat unter Kühlung vorsichtig mit Natronlauge übersättigt. Die an der Oberfläche der Lösung abgeschiedene Base wurde im Extraktionsapparat mit Äther erschöpfend ausgezogen, die ätherische Lösung mit Ätzkali getrocknet und der Äther verjagt. Der Rückstand, ein braungefärbtes dickliches Öl wurde im Vakuum destilliert.

Unter 12 mm Druck destillierte die Base bei 196—197° als fast farbloses, dickflüssiges Öl über, sie hat einen stark basischen Geruch. Gibt mit Säuren zum Teil schwerlösliche Salze, wie Tartrat (Zersp. 195°), Perchlorat (Smp. 278°). Rückstand minim. Ausbeute 45 g = 70% der Theorie.

Di-chlorhydrat. Entsteht beim Verreiben der Base mit konz. Salzsäure unter starker Wärmeentwicklung als weisse, krystalline Masse, ist in Wasser ziemlich leicht löslich und lässt sich aus mit etwas Salzsäure versetztem Alkohol umkrystallisieren. Längliche, spießige Blättchen vom Smp. 224—225°.

3,291 mg Subst. gaben 7,075 mg CO₂ und 2,435 mg H₂O

2,394 mg Subst. gaben 0,233 cm³ N₂ (27°, 743 mm)

6,022 mg Subst. gaben 5,106 mg Ag^J₁)

C₁₁H₁₈ON₂Cl₂ Ber. C 49,80 H 6,84 N 10,57 OCH₃ 11,70%
 Gef. „ 49,21 „ 6,95 „ 10,83 „ 11,20%

Kondensation der 6-Methoxybase mit Piperonal (X).

20 g 6-Methoxybase wurden mit 16 g Piperonal auf dem Wasserbade erwärmt. Es entstand vorerst eine klare, hellgelbe Lösung, die sich aber bald durch ausgeschiedenes Wasser trübte. Nach 12-stündigem Erwärmen unter Absaugen des abgespaltenen Wassers entstand eine hellgelbe harzige Masse, die sich nicht krystallisieren liess und die sofort weiterverarbeitet wurde.

2-(3,4-Methylenedioxy-benzyl-aminomethyl)-6-methoxy-tetrahydro-chinolin (XI).

Das eben erwähnte Kondensationsprodukt wurde in 350 cm³ Methanol gelöst und nach Zugabe von 25 g frisch reduziertem Nickel-

¹) Die Methoxylbestimmung wurde in freundl. Weise von Hrn. cand. phil. F. Hüfliger ausgeführt.

Katalysator unter 100 Atm. Anfangsdruck bei 65° mit Wasserstoff geschüttelt. Nach 5 Stunden war die Reduktion beendet; die beobachtete Druckabnahme entsprach der Aufnahme von 1 H₂. Der Inhalt des Autoklaven wurde vom Katalysator abgesaugt, der letztere mehrmals mit Methylalkohol ausgekocht, die vereinigten Filtrate wurden unter vermindertem Druck eingedampft, wobei ein dunkelbraunes dickflüssiges Öl zurückblieb, das auch durch starkes Unterkühlen und nach mehrtägigem Aufbewahren im Kühlschrank nicht fest erhalten werden konnte. Erst nach Reinigung über das Chlorhydrat wurde die Base beim Abkühlen krystallin. Aus Ligroin umkrystallisiert, bildet sie lange, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Smp. 53—54°. Sie ist unlöslich in Wasser, schwerlöslich in Äther, Benzin, Ligroin und Petroläther, dagegen leicht löslich in Methylalkohol, Äthylalkohol, Aceton, Essigester, Benzol und Toluol. Die Base gibt ein schwerlösliches Sulfat, Nitrat, Chlorhydrat, Phosphat, Oxalat, Perchlorat und Pikrat. Die Lösungen der Salze färben sich beim Stehen gelbbraun.

3,716 mg Subst. gaben 9,575 mg CO₂ und 2,195 mg H₂O

3,900 mg Subst. gaben 0,302 cm³ N₂ (27°, 742 mm)

C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃	Ber. C 69,90	H 6,80	N 8,59%
	Gef. „ 70,27	„ 6,61	„ 8,60%

Monochlorhydrat. Verreibt man die Piperonalbase mit Salzsäure, so entsteht ein breiartiger Niederschlag, ein Gemisch aus Dichlorhydrat und Monochlorhydrat. Krystallisiert man mehrmals aus Alkohol oder aus Wasser um, so erhält man das Monochlorhydrat in anscheinend monoklinen Tafeln oder Blättchen vom Smp. 212—213°. Das Salz zeigt grosse Schwerlöslichkeit in Wasser und Alkohol. 1 g Monochlorhydrat löst sich in ca. 50 cm³ Alkohol; in Wasser ist die Löslichkeit unter ½%; in Methylalkohol löst sich das Salz etwas besser.

3,674 mg Subst. gaben 8,490 mg CO₂ und 2,175 mg H₂O

4,378 mg Subst. gaben 0,306 cm³ N₂ (25°, 744 mm)

C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N ₂ Cl	Ber. C 62,87	H 6,39	N 7,73%
	Gef. „ 63,02	„ 6,62	„ 7,84%

Dichlorhydrat. Beim Verreiben des Monochlorhydrates mit alkoholischer Salzsäure tritt starke Erwärmung auf. Krystallisiert man das Gemisch der beiden Chlorhydrate mehrmals aus verdünnter Salzsäure oder aus alkoholischer Salzsäure um, so erhält man das Dichlorhydrat in schneeweissen, körnigen Krystallen, die bei 171° erweichen und bei 179—180° schmelzen. Die Löslichkeit dieses Körpers in Wasser ist unter 1%. Die wässrige Lösung des Dichlorhydrates reagiert stark lackmussauer, jedoch nicht kongosauer. Das Salz ist in den meisten Lösungsmitteln schwerlöslich, in Methylalkohol zeigt es mittlere Löslichkeit. Die wässrige Lösung färbt sich nach kurzem Stehen gelbbraun.

Löst man das Dichlorat in heissem Wasser und lässt erkalten, so krystallisiert das Monochlorhydrat aus.

3,673; 4,474 mg Subst. gaben 7,680; 9,425 mg CO₂ und 2,110; 2,560 mg H₂O

4,510; 4,167 mg Subst. gaben 0,291; 0,263 cm³ N₂ (19°, 741 mm; 26°, 744 mm)

C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N ₂ Cl ₂	Ber. C 57,13	H 6,06	N 7,02%
	Gef. „ 57,03; 57,45	„ 6,43; 6,40	„ 7,35; 7,05%

Kondensation der 6-Methoxybase mit Veratrumaldehyd (XII).

25 g 6-Methoxybase und 22 g Veratrumaldehyd wurden während 15 Stunden ohne Zugabe von Lösungsmitteln auf dem Wasserbad erwärmt. Es trat vorübergehende Trübung der schwachgelben Lösung ein, das abgespaltene Wasser wurde durch Absaugen entfernt. Nach dem Erkalten wurde das dickliche, harzige, schwachgelbe Öl sofort hydriert.

2-(3, 4-Dimethoxybenzyl-aminomethyl)-6-methoxy- tetrahydro-chinolin (XIII).

Die Reduktion der *Schiff'schen* Base wurde im Hydrierauto-
klaven unter 100 Atm. Anfangsdruck bei einer Temperatur von 70°
vorgenommen. Als Lösungsmittel verwendeten wir 300 cm³ Methan-
ol. Die Druckabnahme erfolgte rasch und kam nach 4 Stunden zum
Stillstand. Sie entsprach der Aufnahme von 1 H₂. Es wurde nun
vom Katalysator abgesaugt, dieser mehrmals mit Methanol ausge-
kocht und die Filtrate unter schonenden Bedingungen eingedampft.
Das dunkelbraune, dickflüssige Öl, das wir als Rückstand erhielten,
wurde über das Chlorhydrat gereinigt; nach mehrmonatigem Auf-
bewahren im Kühlschrank erstarrt die Base zu einem dicken Kry-
stallbrei.

Schwerlösliche Salze sind Sulfat, Nitrat, Chlorhydrat, Phosphat, Formiat, Oxalat,
Perchlorat und Pikrat; leichtlöslich sind Acetat, Citrat und Tartrat. Die Base ist schwer-
löslich in Petroläther, Benzin und Ligroin, in den übrigen gebräuchlichen Lösungsmitteln
ist sie leicht löslich.

Chlorhydrat. Beim Verreiben des aus der Hydrierung erhaltenen Rohproduktes
mit verdünnter Salzsäure entsteht ein dicker, breiartiger Niederschlag. Dieser wurde
abgesaugt und mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert. Das so erhaltene Monochlor-
hydrat bildet dünne, wahrscheinlich monokline Blättchen, die bei 179° erweichen und bei
182—183° schmelzen. Die Löslichkeit in Wasser ist sehr gering. Das Chlorhydrat ist
in der Kälte in den organischen Lösungsmitteln schwerlöslich. In der Wärme ist es ziem-
lich leicht löslich in Aceton, Äthylalkohol, Amylalkohol und Dioxan.

Die wässrige Lösung reagiert gegen Lackmus neutral; sie färbt sich bei längerem
Stehen rötlichbraun.

4,085 mg Subst. gaben 9,505 mg CO₂ und 2,670 mg H₂O

4,081 mg Subst. gaben 0,276 cm³ N₂ (25°, 744 mm)

C ₂₀ H ₂₇ O ₃ N ₂ Cl	Ber. C 63,38	H 7,19	N 7,40%
	Gef. „ 63,46	„ 7,31	„ 7,58%

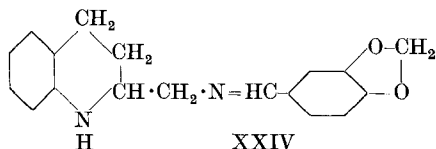
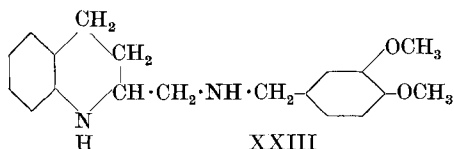
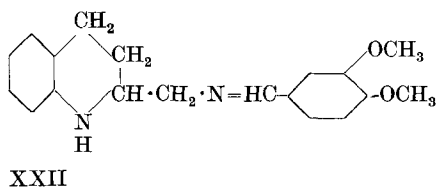
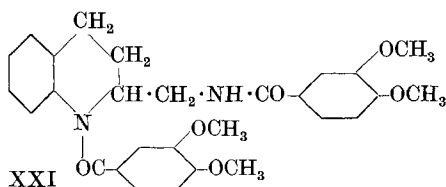
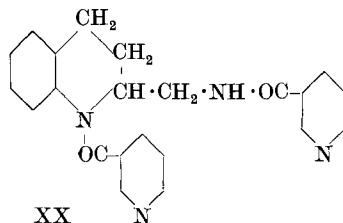
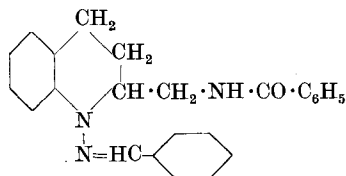
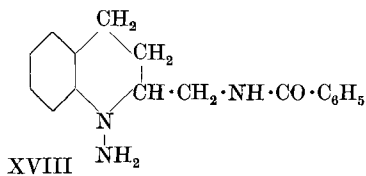
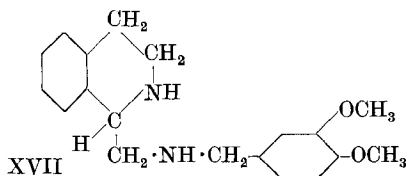
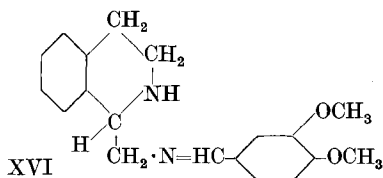
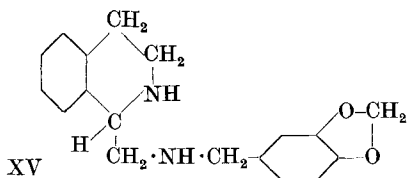
Kondensation von 1-Aminomethyl-tetrahydro-isochinolin mit Piperonal (XIV).

Ein Gemisch von 35 g Base¹⁾ und 33 g Piperonal wurden wäh-
rend 12 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Es trat vollständige
Lösung ein, die sich nach kurzem Stehen stark trübte infolge des aus-
tretenden Wassers. Nach dem Erkalten versuchten wir vergebens, das
braune, harzige, dickflüssige Öl zur Krystallisation zu bringen; des-
halb verwandten wir das Rohprodukt direkt zur Darstellung von

¹⁾ Dargestellt nach *Rupe* und *Frey*, *Helv.* **22**, 673 (1939).

1-(3,4-Methylenedioxybenzyl-aminomethyl)-tetrahydroisochinolin (XV).

Die *Schiff'sche* Base wurde in 300 cm³ Methanol gelöst und nach Zugabe von 30 g reduziertem Nickel-Katalysator im Autoklaven unter 95 Atm. Anfangsdruck bei 65° mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme war nach 4 Stunden beendet. Die Druckabnahme entspricht der Aufnahme von 1 H₂. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde dieser ausgiebig mit Methylalkohol ausgekocht und die Filtrate unter vermindertem Druck konzentriert. Als Rückstand erhielten wir ein hellbraunes Öl. Krystallisationsversuche blieben erfolglos. Wir reinigten die neue Base über das Dichlorhydrat und erhielten sie als dickflüssiges, hellgelbes Öl, das erst nach vielmonatigem Stehen im Kühlschrank die ersten Spuren von Krystallen zeigte.



Der neue Körper ist eine starke Base. Er gibt schwerlösliche Salze, wie Chlorhydrat, Sulfat, Nitrat, Bromhydrat, Pikrat, Perchlorat, Oxalat und Phosphat. Leichtlöslich sind das Formiat, Acetat, Tartrat und Citrat.

Dichlorhydrat. Das rohe Hydrierungsprodukt wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt, bis die Reaktion schwach kongosauer war, über Nacht schied sich das Dichlorhydrat aus. Ausbeute 70 g. Zur Reinigung wurde es mit Alkohol, in dem es praktisch unlöslich ist, ausgekocht, wobei wir es als schneeweisses Pulver erhielten, schwerlöslich in kaltem, leicht in kochendem Wasser, aus dem wir es in grossen, wahrscheinlich monoklinen Tafeln erhielten. Es schmilzt unter Zersetzung bei 248—249°.

4,517; 3,527 mg Subst. gaben 9,740; 7,615 mg CO₂ und 2,570; 2,000 mg H₂O
4,694 mg Subst. gaben 0,317 cm³ N₂ (23°, 746 mm)

C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₂ Cl ₂	Ber. C 58,52	H 6,01	N 7,59%
	Gef. „ 58,81; 58,88	„ 6,37; 6,34	„ 7,64%

Kondensation von 1-Aminomethyl-tetrahydro-isochinolin mit Veratrumaldehyd (XVI).

40 g Base wurden mit 40 g Veratrumaldehyd durch Erwärmen auf dem Wasserbad während 12 Stunden in die *Schiff'sche* Base übergeführt. Das Rohprodukt, ein gelbliches, dickflüssiges Öl liess sich nicht fest erhalten.

1-(3, 4-Methoxybenzyl-aminomethyl)-tetrahydro-isochinolin (XVII).

Das rohe Kondensationsprodukt in 300 cm³ Methylalkohol gelöst, wurde nach Zugabe von 35 g Nickelkatalysator hydriert; bei einer Temperatur von 65° und einem Druck von 105 Atm. erfolgte die Wasserstoffaufnahme rasch und war nach 3½ Stunden beendet. Nach der wie oben beschriebenen Aufarbeitung erhielten wir ein braunes, dickliches Öl, schwach aromatisch riechend. Es wurde über das sehr schwerlösliche Oxalat gereinigt, wobei es als hellgelbes, syrupöses Öl erhalten wurde. Durch längeres Anreiben mit Wasser konnte es in feste Form übergeführt werden, es liess sich aber wegen des tiefen Schmelzpunktes nicht umkrystallisieren.

Die neue Base gibt ein schwerlösliches Oxalat, Pikrat, Perchlorat, Sulfat und Jodhydrat. Leichtlösliche Salze sind Chlorhydrat, Bromhydrat, Nitrat, Phosphat, Acetat, Tartrat und Citrat.

Oxalat. Aus der Rohbase mit verdünnter, wässriger Oxalsäure; aus kochendem Wasser umkrystallisiert. Es bildet feine Krystallstäbchen (Nadeln) und schmilzt unter Zersetzung bei 197°. Schwerlöslich in Wasser und in Alkohol.

6,845 mg Subst. gaben 0,323 cm³ N₂ (18°, 738 mm)

C ₂₁ H ₂₆ O ₆ N ₂ Mono-Oxalat	Ber. N 6,97%
C ₂₃ H ₂₈ O ₁₀ N ₂ Di-Oxalat	Ber. „ 5,69%
	Gef. „ 5,67%

Chlorhydrat. Aus einer Lösung der Base in absolutem Alkohol mit alkoholischer Salzsäure. Aus kochendem Alkohol umkrystallisiert, derbe Krystallsäulen, die bei 221° unter Braunfärbung und Zersetzung schmelzen. Es ist leichtlöslich in Wasser, hingegen schwer in Alkohol. 50 cm³ kochender Äthylalkohol lösen 4 g Chlorhydrat.

3,846 mg Subst. gaben 8,390 mg CO₂ und 2,360 mg H₂O
 5,000 mg; 5,033 mg Subst. gaben 0,335; 0,331 cm³ N₂ (19°, 733 mm; 17°, 738 mm)

C₁₉H₂₆O₂N₂Cl₂ Ber. C 59,20 H 6,81 N 7,27%
 Gef. „ 59,50 „ 6,87 „ 7,55; 7,52%

Chinolin-Verbindungen.

Darstellung von 1-Benzoyl-2-cyan-1,2-dihydro-chinolin.

Die Darstellung des „*Reissert'schen Körpers*“ aus Chinolin¹⁾ konnte im Laufe mehrerer Versuchsreihen verbessert werden, so dass durchschnittliche Ausbeuten von 90% erreicht wurden. Die von dem einen von uns (*G.*) ausgearbeitete genaue Vorschrift findet sich in der Dissertation *H. v. Bidder*²⁾ sowie in der Arbeit des Herrn *W. Frey*³⁾.

Darstellung von 2-Benzoyl-aminomethyl-tetrahydro-chinolin.

Die Hydrierung des *Reissert'schen Körpers* konnte dank dem Entgegenkommen der Direktion der *Gesellschaft für chemische Industrie* in deren Laboratorien in einem Autoklaven von 20 Liter Inhalt durchgeführt werden⁴⁾.

2,1 kg *Reissert'scher Körper* wurden mit 11 Liter Essigester und 400 g Nickel-Katalysator eingefüllt. Für die Aufnahme von 3 H₂ berechnet sich die nötige Wasserstoffmenge zu 543 Liter und die Druckabnahme zu ca. 70 Atm., die Hydrierung verlief in 3 Stunden.

Die Ausbeute an umkrystallisiertem Hydrierungsprodukt betrug 1538 g. Daneben erhielten wir aus den Mutterlaugen eine grössere Menge nicht krystallisierender, dunkelbrauner Schmierer, die bei der Verseifung noch viel 2-Aminomethyl-tetrahydro-chinolin lieferten.

1-Nitroso-2-benzoyl-aminomethyl-tetrahydro-chinolin.

Die Angaben von *Rupe*, *Paltzer* und *Engel*⁵⁾ über den glatten Verlauf der Nitrosierung des hydrierten *Reissert'schen Körpers* können wir bestätigen; wir fügen hier nur einige Zahlenangaben über diese Reaktion bei.

Auf 45 g des hydrierten Benzoylderivates, gelöst in 300 cm³ Eisessig und 20 cm³ reiner konz. Salzsäure wurden 11,5 g Natriumnitrit in konz. wässriger Lösung unter guter Kühlung zutropfen gelassen. Es wurde intensiv gerührt, und die Nitrosierung war nach einer Stunde beendet. Die Ausbeute an reinem Nitrosoderivat betrug 42 g, also 84% der Theorie.

1-Amino-2-benzoyl-aminomethyl-tetrahydro-chinolin (Hydrazinderivat) (XVIII).

Die Reduktion wurde nach der *E. Fischer'schen* Methode durchgeführt.

Zu 20 g Nitrosoderivat in 200 cm³ Alkohol, der mit 80 cm³ 50-proz. Essigsäure versetzt war, wurde unter guter Aussenkühlung mit Eis eine alkoholische Aufschlammung von 16 g Zinkstaub im Laufe einer Stunde zugegeben und dabei gut gerührt. Das Nitroso-

¹⁾ *A. Reissert*, B. **38**, 1610 (1906); *H. Rupe*, *R. Paltzer* und *K. Engel*, Helv. **20**, 209 (1937).

²⁾ *H. v. Bidder*, Diss. Basel, 1939.

³⁾ Helv. **22**, 674 (1939).

⁴⁾ Wir sprechen der Direktion der *Gesellschaft für chemische Industrie* und speziell auch Herrn Dr. *Kägi*, unter dessen Leitung diese Versuche durchgeführt wurden, unsern verbindlichen Dank aus.

⁵⁾ loc. cit., S. 212.

derivat löste sich allmählich, dann bildete sich gegen das Ende der Reaktion eine dicke, breiartige Masse. Es wurde noch eine weitere Stunde gerührt, hierauf durch Erwärmen auf dem Wasserbad die ausgeschiedene Masse in Lösung gebracht und vom Zinkschlamm abfiltriert. Es schied sich nun im Laufe von einigen Stunden ein Produkt in einer Ausbeute von 37 g aus. Dieses war aber ein Zinkacetatdoppelsalz vom unscharfen Smp. 245°.

Der Körper wurde deshalb in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Natronlauge stark übersättigt, wobei die Base als hellbraunes Produkt ausfiel. Sie wurde nun mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert und bildete feine, schwach lachsfarbene Nadeln vom Smp. 156°. Sie ist leichtlöslich in Chloroform, Pyridin und Aceton, ferner im heißen Methylalkohol, Äthylalkohol, Essigester, Amylalkohol, Benzol, Xylol und Toluol, schwerlöslich in Äther, Petroläther und Benzin. Die Base zeigt alle charakteristischen Eigenschaften eines Hydrazinderivates, reduziert *Fehling'sche* Lösung, Silbernitratlösung und erwärmte Kupferacetatlösung. Sie reagiert mit Aldehyden und Ketonen unter Kondensation.

3,844 mg Subst. gaben 10,185 mg CO₂ und 2,440 mg H₂O
 2,500 mg Subst. gaben 0,336 cm³ N₂ (25°, 746 mm)
 C₁₇H₁₉ON₃ Ber. C 72,55 H 6,81 N 14,95%
 Gef. „ 72,26 „ 7,10 „ 15,11%

Die Ausbeute an Hydrazin-Derivat betrug 5,5 g reines Produkt, also 29% der theoretischen Menge. Um diese Ausbeute zu verbessern, unternahmen wir verschiedene, zunächst vergebliche Versuche. Es zeigte sich dann, dass durch Extraktion mit Chloroform die Base sich aus der Zinkacetatdoppelverbindung abtrennen lässt, wodurch sie in reinerer Form und in einer Ausbeute bis zu 45% erhalten wird.

Durch Behandeln der Mutterlauge aus dem Filtrat von der Zinkverbindung mit Alkali schied sich in reichlicher Menge ein schmieriges, dunkelbraunes Produkt aus, das auf dem Tonteller getrocknet und dann aus Alkohol umkrystallisiert wurde und vorerst bei 128—130° schmolz. Durch fraktionierte Krystallisation liess sich das Produkt zerlegen in das Hydrazinderivat, Smp. 156° (Mischschmelzpunktsprobe) und in einen Stoff vom Smp. 138—139°, feine, gelbe Nadelchen, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren farblos erhalten wurden. Wir vermuteten zunächst, dass analog den Arbeiten von *Hoffmann* und *Königs*¹⁾, *O. Fischer* und *E. Hepp*²⁾ und *Ziegler*³⁾ über die Reduktion von N-Nitroso-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin eine Wanderung der Nitroso- bzw. Amino-Gruppe in die 6-Stellung erfolgt sei. Eine exakte Analyse zeigte jedoch, und die Mischschmelzpunktsprobe bestätigte es, dass einfach die Nitrosogruppe abgespalten worden war und dass das Produkt identisch war mit hydriertem *Reissert'schen* Körper⁴⁾. Wir erhielten ihn in Ausbeuten bis 40%.

Bei der katalytischen Reduktion von 20 g Nitrosoderivat in 600 cm³ Alkohol unter Zusatz von 40 g Katalysator wurden rasch 4,7 Liter Wasserstoff aufgenommen (theoretisch 3,04 Liter), dann kam die Hydrierung nach 3 Stunden zum Stillstand. Es zeigte sich beim Aufarbeiten starker Ammoniakgeruch. Aus der eingeengten alkoholischen Lösung schied sich eine fast reinweisse Krystallmasse aus; durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt wurde das Produkt als hydrierter *Reissert'scher* Körper nachgewiesen. Es konnte kein Hydrazinderivat aufgefunden werden.

¹⁾ B. 16, 730 (1883).

³⁾ B. 21, 862 (1888).

²⁾ B. 20, 1251 (1887).

⁴⁾ Formel VII ohne -O·CH₃.

Pikrat.

Beim Versetzen der alkoholischen Lösung des Hydrazins mit alkoholischer Pikrinsäure löst sich das Pikrat als gelbe, krystalline Masse aus. Aus Alkohol umkrystallisiert, bildet es feine, gelbe Nadelchen, die bei 165° unter Zersetzung schmelzen. In Pyridin leichtlöslich, in den übrigen organischen Lösungsmitteln schwerlöslich.

2,190 mg Subst. gaben 0,326 cm³ N₂ (28°, 744 mm)

C₂₃H₂₂O₈N₆ Ber. N 16,47 Gef. N 16,52%

Kondensationen mit dem Hydrazinderivat.

Benzalderivat (XIX).

5 g des Hydrazinkörpers wurden in wenig siedendem Alkohol gelöst und mit 1,9 g Benzaldehyd 10 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten schied sich im Laufe weniger Stunden das Benzalderivat in grossen Krystallen aus. Umkrystallisiert aus Alkohol erhielten wir es in gutausgebildeten, anscheinend rhombischen Tafeln vom Smp. 158—159°. Es ist leichtlöslich in Chloroform, Pyridin und Aceton, ferner in der Wärme in Methylalkohol, Amylalkohol, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Toluol und Xylol. In Wasser, Äther, Petroläther und Benzin ist es fast unlöslich. Beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure wird es in die Komponenten gespalten.

3,709 mg Subst. gaben 0,384 cm³ N₂ (23°, 742 mm)

C₂₄H₂₃ON₃ Ber. N 11,38 Gef. N 11,66%

Piperonalderivat.

4 g der Hydrazinverbindung wurden mit 2,5 g Piperonal heiss in Alkohol gelöst und während zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Schon während des Kochens schied sich das Kondensationsprodukt in krystalliner Form aus. Mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert, bildet das Piperonalderivat gelbe, spiessige Nadelchen, die bei 182° sintern und bei 184—185° schmelzen. Die Löslichkeit dieses Derivates entspricht der des Benzalderivates.

3,275 mg Subst. gaben 0,303 cm³ N₂ (24°, 740 mm)

C₂₅H₂₃O₃N₃ Ber. N 10,17 Gef. N 10,35%

Kondensation mit Acetophenon.

Durch Kochen von 3 g Hydrazinderivat mit 1,3 g Acetophenon in alkoholischer Lösung während 2 Stunden, ergab sich ein gelber krystalliner Körper; aus Alkohol umkrystallisiert, gelbe, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Smp. 161—162°. Er ist leichtlöslich in Chloroform, in den übrigen organischen Lösungsmitteln ist er schwerlöslich.

Verseifung des hydrierten *Reissert'schen* Körpers, des 2-Benzoyl-aminomethyl-tetrahydro-chinolins.

Rupe, *Paltzer*, und *Engel*¹⁾ beschrieben die Verseifung des hydrierten *Reissert'schen* Körpers zum 2-Aminomethyl-tetrahydro-

¹⁾ Vgl. *Rupe* und *W. Frey*, *Helv.* **22**, 677 (1939).

chinolin, wobei sie Ausbeuten von 60—70% an reiner Base erzielen. Gemeinsam mit *H. v. Bidder* wurde von uns die Methode verbessert. Zur Verseifung von grösseren Mengen 2-Benzoyl-aminomethyl-tetrahydro-chinolin lieferte folgende Methode Ausbeuten von 93—95% Base¹⁾.

100 g Hydrierungsprodukt werden mit 250 cm³ reiner, konz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht während 16—18 Stunden. Nach dem Erkalten wird von ausgeschiedener Benzoesäure abgenutscht, diese mit wenig verdünnter Salzsäure ausgewaschen, die vereinigten Filtrate übersättigt man vorsichtig unter Kühlung mit Natronlauge, die ausgeschiedene Base wird im Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Ätzkali wird das Lösungsmittel verjagt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält so sofort ein reines, farbloses Destillat.

Einwirkung von Nicotinsäure-chlorid auf 2-Aminomethyl-tetrahydro-chinolin.

1-Nicotyl-2-(nicotyl-aminomethyl)-tetrahydro-chinolin (XX).

Nicotinsäure wurde erhalten durch Oxydation von Nicotin mit konz. Salpetersäure²⁾. Durch Kochen mit Thionylchlorid wurde sie in das Säurechlorid übergeführt und dieses unter Vermeidung jeglicher Spuren von Feuchtigkeit durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt.

15 g Base wurden in 100 cm³ absolutem Äther gelöst und nach Zugabe von 7,5 g wasserfreiem Pyridin unter starkem Rühren im Dreihalskolben 13 g Nicotinsäure-chlorid, gelöst in 50 cm³ absolutem Äther, im Laufe einer Stunde zutropfen gelassen. Sofort nach der Zugabe der ersten Tropfen bildete sich ein dicker, breiartiger Niederschlag, die Masse erwärmte sich und der Äther geriet ins Sieden. Nach beendeter Zugabe des Nicotinsäure-chlorids war der gesamte Kolbeninhalt zu einer festen Masse erstarrt. Es wurde nun während zwei weiteren Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die ätherische Lösung abgegossen, der Niederschlag abgenutscht, mehrmals mit verdünnter Natronlauge behandelt und gründlich mit Wasser und Äther ausgewaschen; das so erhaltene Rohprodukt, eine schneeweiße krystallinische Masse, wurde mehrmals aus Amylalkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute betrug 16,5 g.

Ein zweiter Versuch mit absolutem Benzol als Lösungsmittel verlief gleich. Ausbeute 16,8 g. Das neue Säureamid krystallisiert in gut ausgebildeten, farblosen Blättchen, die bei 175—176° schmelzen.

Der Körper ist leichtlöslich in Methylalkohol, Äthylalkohol, Essigester, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Pyridin, ferner in kochendem Benzol, Toluol, Xylol und Amylalkohol. Er ist schwerlöslich in Äther, Petroläther und Benzin. In kalter ver-

¹⁾ Vgl. *Rupe* und *W. Frey*, *Helv.* **22**, 677 (1939).

²⁾ *C.* **1898**, I, 677.

dünner Salzsäure löst er sich glatt und lässt sich mit Natronlauge ausfällen. Mit Pikrinsäure gibt er in konz. alkoholischer Lösung sofort einen dunkelroten Niederschlag. Das Chlorhydrat scheidet sich beim Versetzen der ätherischen Lösung mit ätherischer Salzsäure als dicker, voluminöser Niederschlag aus, es ist sehr leichtlöslich in Wasser und wird an der Luft sofort schmierig. Auch die übrigen Salze, wie Perchlorat, Citrat, Sulfat und Tartrat usw. sind ausserordentlich leichtlöslich. Aus der Analyse ergibt sich, dass zwei Nicotinsäurereste in die Base eingetreten sind.

3,526 mg Subst. gaben 9,150 mg CO₂ und 1,620 mg H₂O
 2,450; 3,340 mg Subst. gaben 0,300; 0,443 cm³ N₂ (20°, 735 mm; 21°, 734 mm)

C ₁₆ H ₁₇ ON ₃ (1 Nicotinsäure)	Ber. C 71,87	H 6,41	N 15,73%
C ₂₂ H ₂₀ O ₂ N ₄ (2 Nicotinsäure)	Ber. „ 70,93	„ 5,42	„ 15,05%
	Gef. „ 70,77	„ 5,14	„ 15,06; 14,87%

1-Veratroyl-2-veratroyl-aminomethyl-tetrahydrochinolin (XXI).

Isoeugenol-methyläther wurde durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zu Veratrumsäure oxydiert und letztere durch Behandeln mit Thionylchlorid in Veratroylchlorid übergeführt.

19 g Veratroylehlorid werden gelöst in 150 cm³ absolutem Benzol und unter intensivem Rühren 16 Base, gelöst in 50 cm³ absolutem Benzol, langsam zutropfen gelassen. Das Gemisch erwärmt sich bis fast zum Sieden des Benzols, und es scheidet sich das Chlorhydrat der Base als weisse Krystallmasse aus, die im Verlauf der Reaktion schmutzig gelbbraun wird. Es wird noch während drei Stunden unter Rückfluss und ständigem Rühren auf dem Wasserbad im Sieden erhalten, hierauf die heisse benzolische Lösung abgegossen, der Rückstand zweimal mit Benzol ausgekocht, die vereinigten benzolischen Lösungen werden durch Verdampfen des Benzols konzentriert und erkalten gelassen. Nach dem Reiben mit dem Glasstab scheidet sich spontan eine weisse Krystallmasse aus, die abgenutscht und getrocknet in einer Ausbeute von 21 g erhalten wurde (Theorie: 24,3 g). Das Filtrat wurde eingedampft, es konnte daraus in geringer Menge etwas Veratrumsäure isoliert werden. Die im Reaktionsgefäss verbliebene, benzolunlösliche, gelbbraune Krystallmasse konnte als Chlorhydrat der Ausgangsbase identifiziert werden.

Das Hauptprodukt wurde zunächst aus Benzol und dann aus Alkohol umkrystallisiert. Wir erhielten es in derben, stumpfprismatischen Krystallen, die bei 168° schmelzen. Der neue Körper ist leichtlöslich in Chloroform und Pyridin, in den übrigen organischen Lösungsmitteln löst er sich schwer. Er zeigt keine basischen Eigenschaften, ist unlöslich in Säure und gibt keine Salze.

3,185 mg Subst. gaben 7,990 mg CO₂ und 1,780 mg H₂O
 4,706 mg Subst. gaben 0,236 cm³ N₂ (22°, 741 mm)

C ₂₈ H ₃₀ O ₆ N ₂	Ber. C 68,54	H 6,17	N 5,72%
	Gef. „ 68,42	„ 6,25	„ 5,66%

Kondensationen von 2-Aminomethyl-tetrahydrochinolin mit Aldehyden.

Kondensation mit Veratrumaldehyd (XXII).

40 g Base wurden ohne Zusatz von Lösungsmitteln mit 40 g Veratrumaldehyd auf dem Wasserbad 12 Stunden erwärmt. Es trat bald klare Lösung ein. Wasser wurde durch Absaugen entfernt. Das nach dem Erkalten ausgeschiedene Öl erstarrte zu einer harzigen, halbfesten Masse, die nicht zum Krystallisieren zu bringen war. Das Kondensationsprodukt gab ein schwerlösliches Pikrat, andere Salze konnten nicht dargestellt werden.

2-(3, 4-Dimethoxybenzyl-aminomethyl)-tetrahydrochinolin (XXIII).

Das Kondensationsprodukt wurde in 300 cm³ Methylalkohol gelöst und nach Zugabe von 30 g frisch reduziertem Nickelkatalysator unter 90 Atm. Anfangsdruck mit Wasserstoff geschüttelt. Da bei Zimmertemperatur keine Druckabnahme eintrat, wurde erwärmt. Der Druckabfall begann bei einer Temperatur von ca. 55°, nach 3 Stunden kam dieser zum Stillstand und betrug 42 Atm.; er entsprach einer Aufnahme von 1 H₂. Die Aufarbeitung lieferte eine dickflüssige, gelbbraune Masse, die nach dem Stehen über Nacht im Kühlschrank zu einer festen Krystallmasse erstarrte. Ausbeute an festem, krystallisiertem Rohprodukt 61 g = 77,5% der Theorie. Das Rohprodukt wurde nun mehrmals aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert; wir erhielten es in farblosen, gut ausgebildeten, prismatischen Tafeln vom Smp. 75°. Es ist leichtlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

3,697 mg Subst. gaben 9,840 mg CO₂ und 2,650 mg H₂O

3,438; 3,602 mg Subst. gaben 0,283; 0,287 cm³ N₂ (23°, 743 mm; 23°, 743 mm)

C₁₉H₂₄O₂N₂ Ber. C 73,03 H 7,75 N 8,97%

Gef. „ 73,33 „ 8,02 „ 9,28; 8,98%

Die Base scheidet aus Goldsalzlösungen Gold aus, sie gibt mit Zinkchlorid eine schwerlösliche Verbindung, mit Säuren ferner schwerlösliche Salze, wie Chlorhydrat, Bromhydrat, Nitrat, Sulfat, Rhodanat usw. Das Acetat, durch Verdunsten einer neutralisierten wässrigen Lösung gewonnen, löst sich leicht in Wasser, erleidet dann aber Hydrolyse.

Chlorhydrat. Beim Versetzen der alkoholischen Lösung der Base mit alkoholischer Salzsäure und Reiben mit dem Glasstab scheidet sich das Chlorhydrat als dicker, weisser Niederschlag ab. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man es in gut ausgebildeten, rhombischen Tafeln vom Smp. 191—192°. Es löst sich in Wasser nur zu 1/2%. In Methylalkohol, Pyridin und Chloroform ist es leichtlöslich, in den andern organischen Lösungsmitteln aber schwerlöslich.

3,882; 4,070 mg Subst. gaben 0,271; 0,292 cm³ N₂ (20,5°, 741 mm; 21,5°, 734 mm)

C₁₉H₂₅O₂N₂Cl Ber. N 8,04 Gef. N 7,92; 8,03%

Sulfat. Das Sulfat wurde durch Eindunsten einer genau neutralisierten wässrigen Lösung der Base erhalten. Es bildet kleine körnige Krystalle aus Alkohol vom Smp. 161,5°. Die Löslichkeit in Wasser beträgt etwa 3%.

2,014 mg Subst. gaben 0,138 cm³ N₂ (24°, 743 mm)

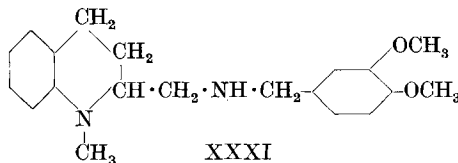
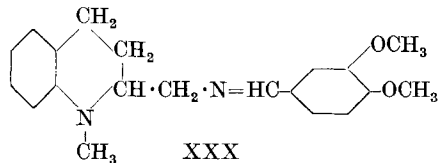
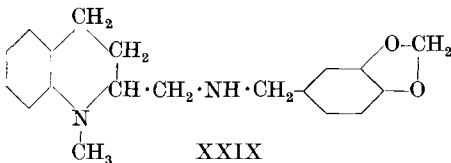
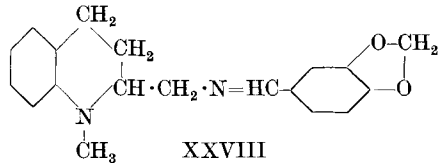
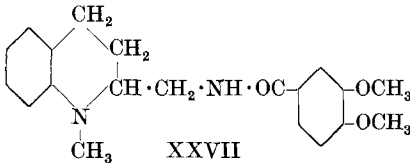
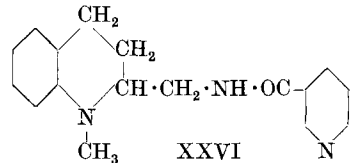
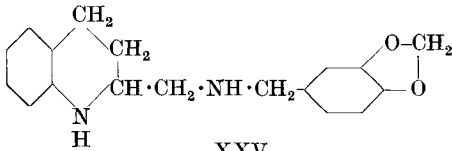
C₁₉H₂₄O₂N₂ + 1/2 H₂SO₄ Ber. N 7,76 Gef. N 7,70%

Kondensation mit Piperonal (XXIV).

20 g der Aminomethyl-Base wurden mit 19 g Piperonal während 6 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei klare Lösung eintrat. Nach dem Erkalten war das Kondensationsprodukt ein dickes, zähflüssiges, harziges Öl. Krystallisationsversuche waren erfolglos. Alkoholische Pikrinsäure gab beim Anreiben ein krystallinisches, gelbes Pikrat, mit alkoholischer Salzsäure bildete sich bald ein dicker, weisser Niederschlag. Perchlorsäure gab ein gelblich-weisses Perchlorat.

2-(3,4-Methylenedioxybenzyl-aminomethyl)-tetrahydrochinolin (XXV).

Das oben erhaltene, rohe Kondensationsprodukt wurde unter 80 Atm. Druck bei 65° unter Zusatz von 20 g Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt. Die Druckabnahme erfolgte rasch und war nach 2½ Stunden beendet. Der Wasserstoffverbrauch entsprach der Aufnahme von 1 H₂. Das Reaktionsprodukt war ein dickliches, braunes Öl, es liess sich nicht krystallin erhalten und wurde deshalb über das Chlorhydrat gereinigt. Wir erhielten es so als hellgelbes, dickliches Öl.



Chlorhydrat. Beim Versetzen der Base mit alkoholischer Salzsäure entsteht ein dicker, breiartiger Niederschlag. Er wurde mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert; körnige Prismen vom Smp. 213—214°, in Methylalkohol leicht-, in den übrigen organischen Lösungsmitteln aber schwerlöslich. In Wasser ist das Chlorhydrat zu 0,6% löslich; in sehr verdünnter Salzsäure leichtlöslich.

4,110 mg Subst. gaben 0,301 cm³ N₂ (21°, 742 mm)

C₁₈H₂₁O₂N₂Cl Ber. N 8,42 Gef. N 8,30%

Sulfat. Durch Eindunsten einer mit verdünnter Schwefelsäure genau neutralisierten Lösung der Base wurde das Sulfat als schwach gelbliche Krystallmasse erhalten. Aus Alkohol umkrystallisiert erhielten wir es in stäbchenförmigen, prismatischen Krystallen vom Smp. 177—178°. Seine Löslichkeit in Wasser liegt unter 1/2%.

3,196 mg Subst. gaben 0,229 cm³ N₂ (17°, 731 mm)

C₁₈H₂₀O₂N₂ + 1/2 H₂SO₄ Ber. N 8,12 Gef. N 8,11%

Phosphat. Verreibt man die Base mit verdünnter Phosphorsäure, so entsteht unter starker Erwärmung ein gelblich-weisser Krystallbrei, der aus verdünntem Alkohol mehrmals umkrystallisiert wurde. Körnige Krystalle, Smp. 204—205°. Sehr schwer löslich sowohl in Wasser wie auch in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

4,523 mg Subst. gaben 9,095 mg CO₂ und 2,355 mg H₂O

3,915 mg Subst. gaben 0,245 cm³ N₂ (21,5°, 742 mm)

C₁₈H₂₃O₆N₂P Ber. C 54,79 H 5,88 N 7,11%

Gef. „ 54,84 „ 5,83 „ 7,08%

1-Methyl-2-benzoyl-aminomethyl-tetrahydro-chinolin.

Die Methylierung wurde nach den Angaben von *Rupe, Paltzer und Engel*¹⁾ vorgenommen. Wir erhielten das Methylierungsprodukt in einer Ausbeute von 84% in schönen, prismatischen Krystallen, die einen schwachen Stich ins Rötliche zeigen. Smp. 136°.

1-Methyl-2-aminomethyl-tetrahydro-chinolin.

Die von den oben erwähnten Autoren angegebene Vorschrift für die Verseifung dieses Benzoylderivates wurde nach dem auf S. 1254 angegebenen Verfahren abgeändert. Wir erzielten damit Ausbeuten von ca. 90° an Monomethylbase.

1-Methyl-2-(nicotyl-aminomethyl)-tetrahydro-chinolin (XXVI).

Die Umsetzung wurde in Gegenwart von Pyridin in absolutem Äther oder absolutem Benzol vorgenommen.

24,5 g Base und 11,2 g trockenes Pyridin, gelöst in absolutem Äther (100 cm³), wurden unter starkem Rühren mit 20 g Nicotinsäure-chlorid, gelöst in absolutem Äther, versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde noch 2 Stunden unter Rückfluss zum schwachen Sieden erhitzt. Der Äther wurde dann abdestilliert und der gelbe Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst, filtriert und hierauf vorsichtig unter Kühlung mit verdünnter Natronlauge alkalisch gemacht; es fiel ein gelbes Produkt aus, das nach 24 Stunden in krystalline, filtrierbare Form übergang. Nach dem Trocknen im Vakuum wurde es unter Tierkohlezusatz aus Alkohol umkrystallisiert. Wir erhielten so das Nicotinsäurederivat in Form von gelblich-grünen Krystallen vom Smp. 154—155°. Die Ausbeute betrug 33,5 g = 85% der Theorie.

¹⁾ loc. cit.

Nach wiederholtem Umkrystallisieren wurde es in schwach gelblich-grünen Krystallen (Prismen) vom Smp. 159—160° erhalten. Es ist in Wasser schwerlöslich, ebenso in den organischen Lösungsmitteln, ausgenommen in Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff.

3,250 mg Subst. gaben 8,660 mg CO₂ und 1,975 mg H₂O

2,656 mg Subst. gaben 0,353 cm³ N₂ (20°, 734 mm)

C₁₇H₁₉ON₃ Ber. C 72,55 H 6,81 N 14,95%

Gef. „ 72,67 „ 6,80 „ 14,95%

Salze. Die meisten Salze sind in Wasser leichtlöslich. Ihre Lösungen färben sich beim Stehen indigo- oder kornblumenblau. Die Ursache und die Natur dieser Verfärbungen konnte nicht sicher festgestellt werden, möglicherweise handelt es sich um einen Cyaninfarbstoff-ähnlichen Körper. Es ist interessant, darauf hinzuweisen, dass das Chlorhydrat von 1-Methyl-2-aminomethyl-tetrahydro-chinolin, das in reinweißen, würfelförmigen Krystallen vom Smp. 242° erhalten wurde, trocken und abgeschlossen aufbewahrt, in ein tiefblaugefärbtes Produkt übergeht, ohne dass sich der Schmelzpunkt ändert. Wir haben das Verhalten der Chlorhydrate eingehender untersucht.

Mono- und Dichlorhydrat.

Beide theoretisch möglichen Chlorhydrate konnten rein dargestellt werden.

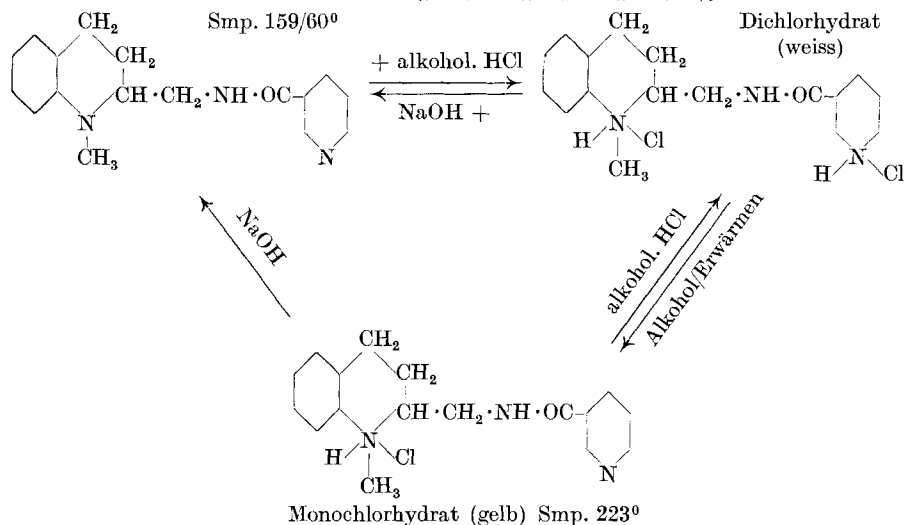
Versetzt man die alkoholische Lösung der „Monomethylnicotinbase“ mit alkoholischer Salzsäure, so scheidet sich beim Reiben mit dem Glasstab das Dichlorhydrat als dicker, breiartiger Niederschlag aus. Dieser wird aus angesäuertem Alkohol in kleinen, körnigen Krystallen erhalten. Er ist in Wasser leichtlöslich, ebenso auch in Pyridin mit gelber Farbe. In den übrigen Lösungsmitteln ist er schwerlöslich. Die wässrige Lösung des Dichlorhydrates ist stark lackmussauer. Beim Versetzen mit Lauge erhält man die „Monomethylnicotinbase“ als weissen Niederschlag. Beim Erwärmen geht das Dichlorhydrat bei ca. 150° in das gelbe Monochlorhydrat über und schmilzt dann nach vorherigem Sintern bei 223°. Beim Schütteln mit Alkohol oder beim Stehen an der Luft bildet sich ebenso das gelbe Monochlorhydrat.

3,274 mg Subst. gaben 6,900 mg CO₂ und 1,750 mg H₂O

3,255 mg Subst. gaben 0,336 cm³ N₂ (22°, 740 mm)

C₁₇H₂₁ON₃Cl₂ Ber. C 57,61 H 5,98 N 11,87%

Gef. „ 57,48 „ 5,98 „ 11,63%



Monochlorhydrat. Durch Schütteln des weissen Dichlorhydrats mit Alkohol, oder durch Auskrystallisieren aus Alkohol erhält man das in Alkohol sehr schwerlösliche, gelbe Monochlorhydrat, das in feinen Nadelchen krystallisiert und den Smp. 223° zeigt. Es ist in Wasser und in den meisten organischen Lösungsmitteln schwerlöslich. Durch Behandeln mit alkoholischer Salzsäure kann es wieder in das Dichlorhydrat übergeführt werden.

3,289 mg Subst.	gaben 7,750 mg CO ₂ und 1,870 mg H ₂ O
3,349 mg Subst.	gaben 0,384 cm ³ N ₂ (19°, 739 mm)
C ₁₇ H ₂₀ ON ₃ Cl	Ber. C 64,18 H 6,35 N 13,23%
	Gef. „ 64,26 „ 6,36 „ 13,03%

1-Methyl-2-veratroyl-aminomethyl-tetrahydro-chinolin (XXVII).

25 g Veratroyl-chlorid, gelöst in 150 cm³ absolutem Benzol, wurden zur Lösung von 26,2 g Monomethylbase und 11,7 g reinem, trockenem Pyridin, gelöst in 100 cm³ absolutem Benzol, langsam zutropfen gelassen. Nach der Aufarbeitung (vgl. S. 1255) wurde der neue Körper in einer Ausbeute von 38,5 g = 83 % der Theorie erhalten. Nach einigem Umkrystallisieren aus Alkohol war er rein und bildete in fächerförmigen Büscheln vereinigte, feine Nadeln vom Smp. 161—162°. Unlöslich in Wasser und schwerlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. In verdünnter Salzsäure löst er sich leicht, diese, wie auch alle andern Lösungen von Salzen färben sich beim Stehen. Auch die Base färbt sich bei längerem Stehen an der Luft schwach blau.

3,553 mg Subst.	gaben 9,170 mg CO ₂ und 2,280 mg H ₂ O
3,235 mg Subst.	gaben 0,234 cm ³ N ₂ (20°, 741 mm)
C ₂₀ H ₂₁ O ₃ N ₂	Ber. C 70,55 H 7,11 N 8,23%
	Gef. „ 70,39 „ 7,18 „ 8,22%

Chlorhydrat. Versetzt man die alkoholische Lösung der Base mit alkoholischer Salzsäure, so scheidet sich beim Reiben mit dem Glasstab (eventuell nach Zusatz von etwas Äther) eine weisse Fällung aus. Das Chlorhydrat wurde sofort aus etwas angesäuertem Alkohol umkrystallisiert und so in weissen, feinen, stäbchenförmigen Krystallen erhalten vom Smp. 179—180°. In Wasser löst sich das Chlorhydrat vorübergehend, dann tritt Hydrolyse ein und die freie Base fällt aus. Mit verdünnter Salzsäure löst sich der Niederschlag zu einer tiefroten Lösung. Auch beim Umkrystallisieren in nicht angesäuertem Alkohol erhält man die freie Base. Beim Stehen an der Luft wird das Chlorhydrat vorübergehend tiefrot, dann verschwindet die rote Farbe und der zurückbleibende Körper ist die freie Base vom Smp. 161—162°. Die Mutterlaugen von den Umkrystallisationen färben sich in kurzer Zeit tiefblau. Durch Kochen mit Zinkstaub verschwindet die blaue Farbe vorübergehend, beim Stehen tritt sie bald wieder auf.

3,454 mg Subst.	gaben 0,224 cm ³ N ₂ (22°, 743 mm)
C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N ₂ Cl	Ber. N 7,44 Gef. N 7,34%

Kondensation der Monomethylbase mit Piperonal (XXVIII).

35 g 1-Methyl-2-aminomethyl-tetrahydro-chinolin wurden mit 35 g Piperonal auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sofortige Lösung eintrat. Das Kondensationsprodukt ist eine starke Base, sie gibt leichtlösliche Salze.

1-Methyl-2-(3, 4-methylenedioxy-benzyl-aminomethyl)-
tetrahydro-chinolin (XXIX).

Das Kondensationsprodukt wurde in 350 cm³ Methylalkohol gelöst und nach Zugabe von 35 g frisch reduziertem Katalysator im Autoklaven unter 90 Atm. Anfangsdruck bei einer Temperatur von 65° mit Wasserstoff geschüttelt. Der Druckabfall erfolgte rasch, und nach 3 Stunden war die Hydrierung beendet. Das Hydrierungsprodukt wurde über das sehr schwerlösliche Bromhydrat gereinigt. Wir erhielten so die Base als hellgelbes, dickflüssiges Öl; sie ist leichtlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Salze, wie Chlorhydrat, Bromhydrat, Phosphat sind schwerlöslich.

Chlorhydrat. Die alkoholische Lösung wurde mit alkoholischer Salzsäure versetzt, es bildete sich unter starkem Erwärmen ein weisser Niederschlag, der zur Verhinderung der leicht eintretenden Blaufärbung in alkoholischer Lösung mit etwas Zinkstaub versetzt, umkrystallisiert wurde. Rein weisse Krystalle; die Mutterlauge färbt sich schon nach kurzem Stehen tieflau. Feine Nadeln vom Smp. 207—208°, schwerlöslich in Wasser und in den meisten organischen Lösungsmitteln.

4,044 mg Subst. gaben 9,775 mg CO₂ und 2,510 mg H₂O

4,401 mg Subst. gaben 0,307 cm³ N₂ (17,5°, 739 mm)

C₁₉H₂₃O₂N₂Cl Ber. C 65,77 H 6,69 N 8,08%

Gef. „ 65,92 „ 6,94 „ 7,97%

Um aus den intensivblauen Mutterlaugen den Farbstoff zu isolieren, wurde versucht, diesen durch Absorption an Aluminiumoxyd chromatographisch zu binden, aber ohne Erfolg. Auch andere Versuche mit Silicagel und Tontellerpulver führten nicht zum Ziel. Der blaue Körper ist ein Farbstoff; er färbt Wolle hellblau, tannierte Baumwolle tiefblau.

Kondensation der „Monomethylbase“ mit Veratrum-
aldehyd (XXX).

15 g monomethylierte Base wurden mit 15 g Veratrumaldehyd durch 12-stündiges Erwärmen auf dem Wasserbad kondensiert. Das Kondensationsprodukt war eine klare, gelbe, sirupöse, harzige Masse, sie konnte nicht krystallisiert erhalten werden. Salze waren wegen ihrer Leichtlöslichkeit nicht fällbar.

1-Methyl-2-(3, 4-dimethoxybenzyl-aminomethyl)-tetra-
hydro-chinolin (XXXI).

Das Kondensationsprodukt wurde in 250 cm³ Methylalkohol gelöst und nach Zugabe von 20 g Nickelkatalysator im Hydrierautoklaven unter einem Anfangsdruck von 85 Atm. mit Wasserstoff geschüttelt. Es wurde dabei auf 70° erwärmt. Die Hydrierung erfolgte rasch, und nach 2½ Stunden war der Druckabfall beendet. Das Reaktionsprodukt wurde über das Perchlorat gereinigt.

Die Base ist ein hellgelbes, klares, dickflüssiges Öl; mit ätherischer Salzsäure konnte ein Chlorhydrat ausgefällt werden, das aber wegen seiner Leichtlöslichkeit nicht umkrystallisiert werden konnte. Auch das Sulfat, Bromhydrat, Phosphat und die Salze mit organischen Säuren sind äusserst leichtlöslich und schwer rein zu erhalten. Die Lösungen der Salze zeigen die charakteristischen indigoblauen Verfärbungen. Als einziges schwerlösliches Salz konnte das Perchlorat dargestellt werden.

Perchlorat. Das Perchlorat wurde erhalten durch Verreiben der Base mit 20-proz. Perchlorsäure. Feine Nadeln, aus Alkohol, Smp. 193° (Zersetzung). Es ist schwerlöslich in Wasser und in den gebräuchlichen Lösungsmitteln.

4,473 mg Subst. gaben 9,270 mg CO₂ und 2,650 mg H₂O
 4,653 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N₂ (17°, 738 mm)
 C₂₀H₂₇O₆N₂Cl Ber. C 56,25 H 6,38 N 6,57%
 Gef. „ 56,52 „ 6,63 „ 6,63%

Basel, Anstalt für Organische Chemie.

153. Über Steroide

(23. Mitteilung¹⁾).

Homologe der Keimdrüsenhormone I

von K. Miescher und A. Wettstein.

(30. VIII. 39.)

Bei der Untersuchung von Homologen der Keimdrüsenhormone sind schon bisher recht interessante Ergebnisse erzielt worden. So hat sich z. B. das Androstendion²⁾, das als niedrigstes Homologes des Progesterons aufgefasst werden kann, zwar nicht als Verbindung mit Corpus-luteum-Hormon-Wirkung, wohl aber als Prototyp der insbesondere auch im Samenblasen-Test hoch wirksamen männlichen Hormone mit α, β -ungesättigter Ketongruppierung erwiesen³⁾. Im 17-Methyl-testosteron, einem Homologen des Testosterons, jedoch mit tertiärer Hydroxylgruppe⁴⁾, ist eine Verbindung aufgefunden worden, die eine der stärksten Wirkungen an der Samenblase entfaltet und im Gegensatz zu freiem Testosteron auch bei peroraler Verabreichung⁵⁾ noch gut wirksam ist.

Wir stellten nun ein weiteres Homologes des Testosterons und zugleich Strukturisomeres des 17-Methyl-testosterons, das Δ^4 -17-Oxymethyl-androsten-3-on (V) her. Die Hydroxylgruppe ist vom Kerngerüst weg in die Seitengruppe gerückt und primärer Natur. Diese Verbindung liess sich ausgehend von der Δ^5 -3-Oxy-ätio-cholensäure⁶⁾ erhalten. Durch *Bouveault*-Reduktion des Methyl-esters I gelangte man in guter Ausbeute zum entsprechenden primärsekundären Diol, dem Δ^5 -17-Oxymethyl-androsten-3-ol (II).

¹⁾ 22. Mitteilung s. Helv. **22**, 962 (1939).

²⁾ L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. **18**, 990 (1935).

³⁾ E. Tschopp, Nature **136**, 258 (1935).

⁴⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg und H. R. Rosenberg, Helv. **18**, 1487 (1935).

⁵⁾ K. Miescher und E. Tschopp, Schweiz. med. Wochschr. **68**, 1258 (1938).

⁶⁾ M. Steiger und T. Reichstein, Helv. **20**, 1040 (1937); A. Butenandt und J. Schmidt-Thomé, B. **71**, 1487 (1938).