

Mitteilungen aus der Chemischen Abteilung des Deutschen Hygienischen Institutes, Prag

## Chinolinderivate, XLVI

### Synthese der 2-Cyclohexyl-chinolin-4-carbonsäuren

Von **Hanns John** und **Ernst Pietsch**

(Eingegangen am 17. Juni 1935)

Über die Darstellung der hydrierten 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure wurde bereits von mehreren Seiten berichtet. — Das im D.R.P. 342048 von Fr. Zuckmayer<sup>1)</sup> beschriebene Verfahren hat die Gewinnung einer 2-Phenyl-tetrahydro-chinolin-4-carbonsäure bzw. deren Substitutionsprodukte zum Gegenstand. Die dort durch Behandlung der 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure mit Eisen und Salzsäure oder Natriumamalgam oder durch Reduktion an der Quecksilberkathode erlangte Verbindung schmilzt bei 149°. A. Skita und W. Brunner<sup>2)</sup> erhielten durch Einwirkung von Wasserstoff auf die 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure bei Gegenwart von kolloidem Platin und unter Anwendung von 1 Atmosphäre Überdruck eine tetrahydrierte Säure vom Schmp. 218°. Bei 3 Atmosphären Überdruck eine bei 330° schmelzende Dekahydro-2-phenyl-chinolin-4-carbonsäure. Das D.R.P. 351464 der Chemischen Werke Grenzach<sup>3)</sup> bezweckt die Bereitung von Derivaten einer durch elektrolytische Reduktion dargestellten hydrierten 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure vom Schmp. 167°. A. Skita und C. Wulff<sup>4)</sup> gewannen später unter Anwendung der gleichen,

<sup>1)</sup> Houben, Fortschr. d. Heilstoffch. V, 329; Chem. Zentralbl. 1921, IV, 1225.

<sup>2)</sup> Ber. 49, 1597 (1916).

<sup>3)</sup> Houben, Fortschr. d. Heilstoffch. V, 423; Chem. Zentralbl. 1922, IV, 206.

<sup>4)</sup> Ber. 59, 2683 (1926).

oben erwähnten Methode aus 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure ein bei 163—165° schmelzendes Produkt, das sie durch die Liebermannsche Reaktion und durch Acetylierung als 2-Phenyl-Py-tetrahydro-chinolin-4-carbonsäure erkannten, und stellten die 2-Cyclohexyl-Py-tetrahydro-chinolin-4-carbonsäure dar, deren Decarb-oxylierung das 2-Cyclohexyl-Py-tetrahydro-chinolin ergab.

Das 2-Phenyl-Py-tetrahydro-chinolin erhielten O. Doebner und W. v. Miller<sup>1)</sup> durch Behandlung von 2-Phenyl-chinolin mit Zinn und Salzsäure, J. v. Braun, A. Petzold und J. Seemann<sup>2)</sup> durch Hydrierung der Base unter Druck bei Gegenwart von Nickelsalzen, A. Skita und C. Wulff<sup>3)</sup> durch trockne Destillation der vorstehend genannten 2-Phenyl-Py-tetrahydro-chinolin-4-carbonsäure.

Bei der Kondensation von Hexahydrobenzaldehyd, Anilin und Brenztraubensäure erlangten A. Skita und C. Wulff<sup>4)</sup> zwei Säuren, die sich durch ihre Löslichkeit in Benzol unterschieden. Die darin leicht lösliche — in einer Menge von 44% d. Th. bezogen auf Hexahydrobenzaldehyd erlangte — 2-Cyclohexyl-chinolin-4-carbonsäure schmolz bei 137°, ihr Methylester kam aus Äther in feinen, bei 54—55° schmelzenden Nadeln, Destillation der Säure mit Natronkalk lieferte das 2-Cyclohexyl-chinolin vom Sdp.<sub>20</sub> 180—183°, dieses bei der Hydrierung das 2-Cyclohexyl-Py-tetrahydro-chinolin.

Im nachfolgenden sei die Darstellung der 2-Cyclohexyl-chinolin-4-carbonsäure aus Isatin und Hexahydroacetophenon beschrieben. — Das Keton wurde in liebenswürdiger Weise von Herrn Prof. Dr. N. Zelinsky, Moskau, zur Verfügung gestellt, dem auch an dieser Stelle hierfür nochmals bestens gedankt sei. — 15-stündiges Erwärmen der Komponenten mit der 5-fachen Menge 33-prozent. Kalilauge ergab in einer Ausbeute von 90% d. Th. eine Säure vom Schmp. 198°, welche Konstante sich weder durch Umfällen noch Umkrystallisation aus Alkohol und aus Toluol änderte. Der Methyl- und Äthylester waren ölige Flüssigkeiten, die nicht zum Erstarren gebracht werden konnten. Decarboxylieren der Säure führte zu

<sup>1)</sup> Ber. 19, 1198 (1886).

<sup>2)</sup> Ber. 55, 3779 (1922).

<sup>3)</sup> a. a. O.

<sup>4)</sup> a. a. O.

einem hellbraunen Öl, das gleichfalls vorläufig nicht fest wurde. — Durch Einwirkung von Hexahydroacetophenon auf 5-Jod-isatin und auf 5,7-Dimethyl-isatin entstanden mit 91% d. Th. die 2-Cyclohexyl-6-jod-chinolin-4-carbonsäure und die in Äther lösliche 2-Cyclohexyl-6,8-dimethyl-chinolin-4-carbonsäure. Bei Kondensation des gleichen Ketons mit o-Amido-acetophenon nach P. Friedländer<sup>1)</sup> wurden 11% des angestrebten 2-Cyclohexyl-4-methyl-chinolins erlangt, das als Pikrat isoliert wurde.

### Beschreibung der Versuche

#### 2-Cyclohexyl-chinolin-4-carbonsäure

3 g Methyl-cyclohexyl-ke-ton, 3,7 g Isatin und 5 g Kali, gelöst in 10 ccm Wasser, werden auf dem Wasserbade 15 Stunden erhitzt, hierauf nochmals 0,6 g Isatin zugefügt, weitere 10 Stunden erwärmt, dann der Inhalt des Kolbens in 200 ccm Wasser gegossen und die filtrierte Lösung mit 2 n-Essigsäure neutralisiert. Nach 24-stündigem Stehen im Eisschrank wird der weiße kristallinische Niederschlag neutral gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Menge 5,5 g. Schmelzpunkt — nach Sintern bei 112° — bei 189°. Zwecks Reinigung wird zunächst in 35 ccm 7-prozent. Soda gelöst, die Lösung nach Zugabe von etwas Tierkohle filtriert, das Filtrat mit 2 n-Essigsäure neutralisiert, nach 24-stündigem Stehen im Eisschrank die Fällung wie eben beschrieben behandelt und bei 100° getrocknet. Menge: 3,7 g. Schmp. 189°. Umkrystallisation aus 20 ccm Alkohol ergibt 3,5 g lange, farblose Nadeln, die bei 189° schmelzen. Nachfolgende Umkrystallisation aus 100 ccm Toluol erhöht nicht den Schmelzpunkt. — Misch-Schmelzpunktsbestimmung mit bei 212° schmelzender 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure: 188—200°.

0,2208 g Subst.: 11,2 ccm N (22°, 739 mm).

$C_{16}H_{17}O_2N$  Ber. N 5,49 Gef. N 5,55

0,5000 g Subst.: 18,9 ccm n/10-KOH. Ber. 19,61 ccm.

Die Säure löst sich leicht in Methyl- und Äthylalkohol, Äther, Chloroform, schwerer in Amylalkohol, Benzol, Toluol, fast nicht in Wasser.

<sup>1)</sup> Ber. 15, 2574 (1882); 16, 1833 (1883); 25, 1752 (1892); dies. Journ. [2] 111, 65 (1925).

Chlorhydrat lange, farblose, prismatische, Sulfat und Nitrat farblose, seidenglänzende Nadeln. — Quecksilberchlorid fällt aus der salzsauren Lösung farblose, rhombische Prismen, Kaliumferrocyanid breite, hellgrüne, meist zu Büscheln vereinigte Nadeln, Jod-Jodkalium bewirkt in der schwefelsauren Lösung eine Abscheidung dunkelbrauner Nadeln. — Li-, Sr- und Ba-Salz sind bei Zimmertemperatur leicht löslich, das Be-, Al- und V-Salz bilden farblose, rechteckige Platten, das Mg-Salz farblose dünne, meist zu sternförmigen Drusen vereinigte Nadeln, Ca-, Cr- und Mn-Salz erscheinen als weiße, krystallinische Niederschläge, das Ni-Salz als gelbe, amorphe Fällung, das Cu-Salz als hellblauer, krystallinischer Niederschlag. Das in heißem Wasser lösliche Fe-Salz bildet braune, meist schieferartig angeordnete, derbe Platten, Ag-, Cd- und Hg-Salz weiße, krystallinische Niederschläge, das in der Hitze lösliche Pb-Salz farblose Prismen, das Bi-Salz eine weiße, amorph erscheinende Fällung.

#### 2-Cyclohexyl-chinolin-4-carbonsäure-methylester

0,5 g Säure (Schmp. 189°) werden mit 7 ccm absolutem Methyloalkohol und 0,9 ccm konz. Schwefelsäure (D. 1,84) 12 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wird in 100 ccm kalten Wassers gegossen, mit Soda alkalisiert, nach 24-stündigem Stehen im Eisschrank die ölige Fällung in Äther aufgenommen, der Auszug neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das nach Abdestillieren des Äthers erhaltene hellbraune Öl wiegt 0,6 g, es wird — in 10 ccm Alkohol gelöst — mit 5 ccm kalt gesättigter alkoholischer Pikrinsäure versetzt und die erhaltene Lösung zur Trockne gebracht. Die so erlangten hellgelben Krystalle, die 0,8 g wiegen und bei 105° schmelzen, werden mit kaltem Wasser pikrinsäurefrei gewaschen, wodurch 0,5 g eines hellgelben Pulvers vom Schmp. 135° gewonnen werden, das nach Trocknen mit 100 ccm Äther gewaschen und aus 10 ccm Benzol umgelöst wird. Es resultieren 0,5 g hellgelbe Prismen, die bei 136° schmelzen. Nachfolgendes Umlösen aus 10 ccm Chloroform erhöht nicht den Schmelzpunkt. — Misch-Schmelzpunktsbestimmung mit dem bei 160° schmelzenden Pikrat des 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure-methylesters: 126°.

0,1883 g Subst.: 19,0 ccm N (18°, 721 mm).

$C_{23}H_{22}O_3N_4$  Ber. N 11,24 Gef. N 11,30

Verreiben des Pikrates mit Ammoniak liefert ein gelbes Öl, das auch nach längerem Abkühlen nicht erstarrt. — Der Ester löst sich leicht in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

#### 2-Cyclohexyl-chinolin-4-carbonsäure-äthylester

Aus 1 g Säure in 14 ccm absolutem Alkohol und 1,8 ccm konz. Schwefelsäure wie vorstehend: 1,2 g Pikrat vom Schmp. 152—156°. Waschen mit Wasser liefert 1 g eines hellgelben Pulvers vom Schmelzpunkt 156°. Umlösen desselben aus Benzol, nachfolgend aus Chloro-

form ergibt 1 g hellgelbe Prismen, die bei 157° schmelzen. — Misch-Schmelzpunktsbestimmung mit dem bei 149° schmelzenden Pikrat des 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure-äthylesters: 134°.

0,1576 g Subst.: 15,2 ccm N (15°, 735 mm).

$C_{24}H_{24}O_8N_4$  Ber. N 10,94 Gef. N 10,86

Verreiben mit Ammoniak liefert ein hellbraunes Öl, das auch nach längerem Abkühlen nicht erstarrt. — Der Ester löst sich leicht in den üblichen organischen Lösungsmitteln.

### 2-Cyclohexyl-chinolin

1 g bei 110° getrocknete Säure wird durch vorsichtiges Erhitzen zum Schmelzen gebracht und nach beendeter Gasentwicklung das Produkt abdestilliert. Das ölige, braune Destillat — Menge: 0,6 g — wird in Äther gelöst, die Lösung erst mit 2 n-Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der nach Entfernung des Äthers erhaltene dickflüssige Rückstand wird in Alkohol gelöst und mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Die so erhaltene Fällung wiegt 0,8 g. Schmp. 157°. Umkrystallisation aus Alkohol, nachfolgend aus Toluol, liefert 0,7 g hellgelber Nadeln vom Schmelzpunkt 162°.

0,2068 g Subst.: 22,7 ccm N (16°, 755 mm).

$C_{21}H_{20}O_8N_4$  Ber. N 12,73 Gef. N 12,64

Das durch Verreiben dieses Pikrats mit Ammoniak gewonnene 2-Cyclohexyl-chinolin ist ein hellbraunes Öl, das auch nach langem Stehen im Eisschrank nicht erstarrt und sich leicht in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löst.

### 2-Cyclohexyl-6-jod-chinolin-4-carbonsäure

1 g Methyl-cyclohexyl-ke-ton und 2,5 g 5-Jod-isatin<sup>1)</sup> in 5 g 33-prozent. Kalilauge wie oben beschrieben; 2,8 g Säure vom Schmp. 218—221°. Nach Umfällen 2,4 g bei 220—223° schmelzende Substanz. Aus 50 ccm Alkohol 1,9 g farbloser Nadeln vom Schmp. 227°. Nachfolgende Umkrystallisation aus Chlorbenzol erhöht den Schmelzpunkt nicht.

0,200 g Subst.: 5,4 ccm n/10-KOH. Ber. 5,50 ccm.

<sup>1)</sup> W. Borsche, H. Weussmann u. A. Fritsche, Ber. 57, 1700 (1924).

Die Säure löst sich in Methyl-, Äthyl und Amylalkohol, Benzol, Toluol und Chlorbenzol, schwerer in Äther, fast nicht in Petroläther, Benzin, 2 n-Salzsäure und 2 n-Schwefelsäure.

Nitrat lange, gelbe, in heißem Wasser lösliche Prismen. — Be-, Mg- und Ag-Salz sind farblose Nadeln, Ce-, Bi- und Ba-Salz farblose Prismen. Das Sr- und Pb-Salz erscheinen als farblose, das Cu-Salz als hellgrüner, krystallinischer Niederschlag, das Al-, Ca-, Hg- und Cd-Salz als farblose, das Cr-Salz als graue, das Ni-Salz als grüne, amorphe Fällungen.

### 2-Cyclohexyl-6,8-dimethyl-chinolin-4-carbonsäure

1 g Methyl-cyclohexyl-ke-ton und 1,6 g 5,7-Dimethyl-isatin<sup>1)</sup> in 5 g 33-prozent. Kalilauge wie oben: 1,7 g Säure vom Schmelzpunkt 195°. Nach Umfällen 0,9 g bei 200° schmelzende Substanz. Aus Äther 0,7 g farbloser Nadeln, die bei 206° schmelzen. Nachfolgende Umkrystallisation aus 12 ccm Benzin erhöht den Schmelzpunkt nicht.

0,200 g Subst.: 6,95 ccm n/10-KOH. Ber. 7,07 ccm.

Die Säure löst sich leicht in kaltem Methyl-, Äthyl- und Amylalkohol, Äther und Chloroform, schwerer in Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol und Benzin.

Das Chlorhydrat bildet farblose, breite Nadeln, das Nitrat farblose, derbe Platten, das Sulfat ist leicht löslich. — Quecksilberchlorid fällt aus der salzsauren Lösung lange, farblose Nadeln, Kaliumchromat einen gelben, krystallinischen Niederschlag, Kaliumferrocyanid hellgrüne Blättchen. Jod-Jodkalium bewirkt in der schwefelsauren Lösung die Abscheidung eines gelben krystallinischen Niederschlages. — Be-, Sr- und Mg-Salz sind farblose Nadeln, Ca-, Pb- und Ba-Salz ein farbloser, Cu-Salz ein blauer, krystallinischer Niederschlag. Ag-, Cd- und Bi-Salz erscheint als farblose, das Al-Salz als gelbe, das Cr-Salz als graue, das Ni-Salz als grüne und das Ce-Salz als rosafarbene, amorphe Fällung.

### 2-Cyclohexyl-4-methyl-chinolin

3 g Methyl-cyclohexyl-ke-ton und 3,2 g o-Amido-acetophenon werden in 36,6 ccm Alkohol gelöst, 66,6 ccm 10-prozent. Natronlauge zugegeben und die Lösung 25 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wird der Alkohol abdestilliert, das Reaktionsgemisch mit 200 ccm Wasser verdünnt, mit Äther mehrmals extrahiert, die Auszüge neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers verbleibt ein gelbes

<sup>1)</sup> D.R.P. Anm. J. 33975, IV a (12 p) [2] (1930).

Öl. Menge: 0,8 g. Dieses Produkt wird — in 10 ccm Alkohol gelöst — mit 10 ccm einer alkoholischen Pikrinsäure versetzt. Nach 24-stündigem Stehen im Eisschrank wird der Niederschlag filtriert und so 1 g gelber Krystalle erhalten, die bei  $171^{\circ}$  schmelzen. Umkrystallisation aus 50 ccm Alkohol ergibt 0,8 g hellgelber Nadeln vom Schmp.  $178^{\circ}$ . Nochmalige Umkrystallisation aus Benzol erhöht den Schmelzpunkt nicht.

0,1620 g Subst.: 17,5 ccm N ( $14^{\circ}$ , 746 mm).

$C_{22}H_{22}O_7N_4$  Ber. N 12,34 Gef. N 12,41

Das durch Verreiben dieses Pikrates mit Ammoniak gewonnene 2-Cyclohexyl-4-methyl-chinolin ist ein hellbraunes Öl, das auch nach langem Stehen im Eisschrank nicht erstarrt und sich leicht in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löst.