

Die Reaktivität des 1.2.3.4.-Tetrahydro-8-methyl-chinolins bei Kondensationsreaktionen

Von G. BUCHMANN und G. BOCHNIA

Inhaltsübersicht

Die durchgeführten Umsetzungen zur Überprüfung der Aktivität im Molekül des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolins finden bis auf eine Ausnahme am sekundären Stickstoffatom statt, obwohl drei reaktive Zentren im Molekül zu erwarten sind.

Bei der Umsetzung der Base mit Di- und Trichloressigsäure werden salzartige Anlagerungsprodukte, das 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin-hydro-dichloracetat bzw. -trichloracetat, erhalten.

Mit Chloracetylchlorid reagiert das 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin unter Bildung des N-Chloracetylderivates. Dieses wird zur Überprüfung der Stabilität der N—C-Bindung durch entsprechende Umsetzung in das N-Hydroxy-acetyl-, N-(Äthoxy-acetyl)-, N-(Amino-acetyl)- und in das N-(Phthalimido-acetyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin übergeführt. Versuche zur Darstellung von N-[1'.2'.3'.4'-Tetrahydro-8'-methyl-chinoly-(N')-acetyl]-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin verlaufen ergebnislos.

Kondensationen von 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin mit Chloressigsäure und mit ihren Derivaten führen unter Chlorwasserstoffabspaltung zu den angestrebten Verbindungen. Es werden die 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure, deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und i-Propylester, sowie deren Amid dargestellt.

Die 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure kann durch Verseifen ihrer Ester gewonnen und mit einfachen Mitteln wieder verestert werden. Sie wird ferner in ihr Natriumsalz und in ihr Chlorid übergeführt. Ihre Decarboxylierung erfolgt außerordentlich leicht. Sie kann auf diesem Wege zu N-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin zersetzt werden. Ihre N—C-Bindung ist stabiler als die der N-Chloracetyl-Verbindung.

Die Kondensation des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolins unter Wasserabspaltung mit Aldehyden wird unter verschiedenen Bedingungen versucht, führt aber nur bei Chloral und Benzaldehyd zu den entsprechenden Additionsprodukten, zum N-(1'-Hydroxy-2',2,2'-trichlor-äthyl)-derivat und zum Hydrochlorid des N-(Phenyl-hydroxymethyl)-derivats der Base.

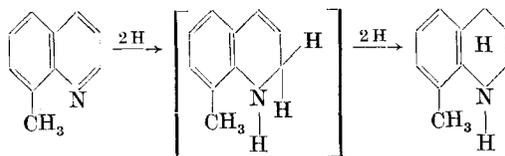
Versuche, das N-Chloracetylderivat und den N-Kohlensäure-äthylester des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolins durch intramolekulare Kondensation mit der CH₃-Gruppe unter Wasserabspaltung und Ringschluß in Vertreter der Liline zu überführen, gelingt nicht; jedoch entsteht hierbei durch eine ähnliche, bemerkenswerte Reaktion unter Chlorwasserstoffabspaltung das 2-Oxo-julolidin.

1. Darstellung und Eigenschaften des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolins

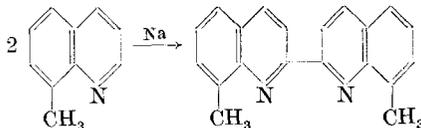
Die Darstellung des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolins erfolgt durch Reduktion von 8-Methyl-chinolin. Am besten eignen sich folgende Methoden:

1. Nach BAMBERGER und WULZ¹⁾ die Reduktion mittels Zinn und Salzsäure,
2. nach v. BRAUN, GMELIN und SCHULTHEISS²⁾ die katalytische Hydrierung und
3. nach einem französischen Patent³⁾ die Reduktion mit Natrium und Alkohol unter Wasserstoffdruck.

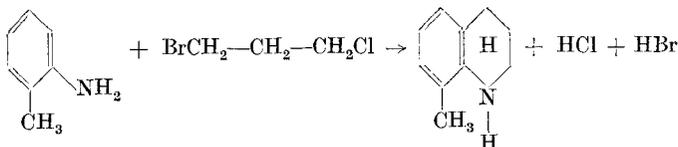
Im Verlauf der Reduktion bildet sich vermutlich erst 1.2-Dihydro-8-methyl-chinolin, das aber sofort weiterhydriert wird:



Nach CONOLLY⁴⁾ bildet sich bei der Einwirkung von Natrium auf 8-Methyl-chinolin das 8,8'-Dimethyl-dichinoly-(2.2'):



Die tetrahydrierte Base kann nach PINKUS⁵⁾ durch Ringschlußreaktion von 1-Brom-3-Chlor-propan mit o-Toluidin gewonnen werden:



Das für diese Studien verwendete 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin wurde nach anfangs erwähntem franz. Patent, jedoch ohne Druck, erhalten und durch fraktionierte Vakuumdestillation gereinigt.

Das 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin ist ein scharf riechendes Öl, das sich allmählich unter Luft- und Lichteinwirkung braun färbt.

¹⁾ E. BAMBERGER u. P. WULZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 2061 (1891).

²⁾ J. v. BRAUN, W. GMELIN u. A. SCHULTHEISS, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1341 (1923).

³⁾ H. TH. BÖHME AG., F. P. 703844 (1940); ref. Chem. Ztbl. **1931**, II, 2512.

⁴⁾ E. J. V. CONOLLY, J. chem. Soc. (London) **1926**, 2084.

⁵⁾ G. PINKUS, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 2805 (1892).

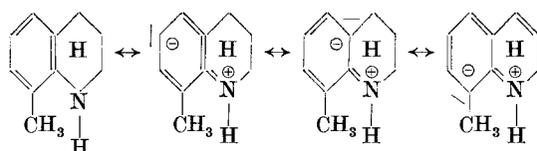
2. Aktivierte Wasserstoffatome im 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin

2.21. Aktivierung am C₆-Atom

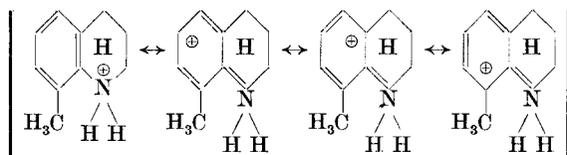
Die Reaktivität des Benzolringes im 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin läßt sich formal mit der des N.2.6-Trimethyl-anilins vergleichen, wo eine Substitution am C₄ erfolgt.

Überträgt man diese Substituentenlenkung auf 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin, so besteht wegen der vorhandenen Methylgruppe am C₈-Atom bei elektrophilen Reaktionen nur noch am C₆-Atom Aktivität.

Die vier mesomeren Grenzstrukturen dieses Chinolinringensystems werden wie folgt formuliert:

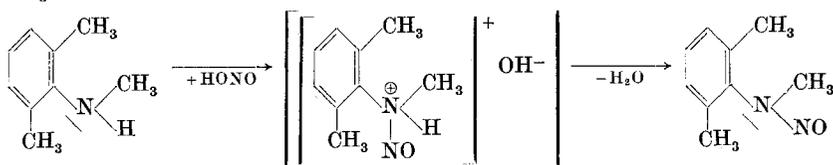


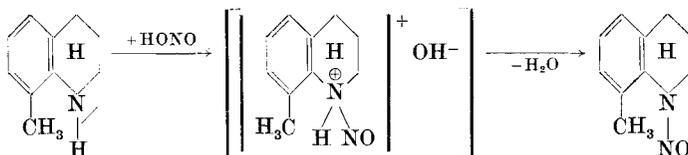
Diese Theorie wird durch dargestellte C₆-Derivate bestätigt. Demgegenüber sind die C₅- und C₇-Atome aktiviert, wenn elektrophile Reaktionen unter Einwirkung starker Säuren erfolgen. Das Stickstoffatom wird hierbei unter Anlagerung eines Protons vierbindig und übt infolge seiner positiven Ladung nun einen +E-Effekt auf den Benzolring aus. Dies führt zu folgenden mesomeren Grenzstrukturen:



2.22. Aktivität des Protons am sekundären Stickstoffatom

Elektrophile Reaktionen finden im tetrahydrierten Pyridinring in Analogie zum N.2.6-Trimethylanilin am Stickstoffatom sehr leicht statt. Die Anlagerung von kationoiden Gruppen ist wegen des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom sehr leicht möglich. Reaktionen, wie N-Acylierungen, N-Alkylierungen und die N-Nitrosierung, erfolgen am Stickstoffatom des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolinmoleküls leichter als am C₆-Atom:

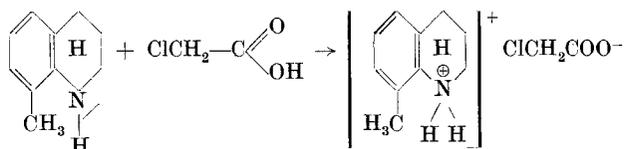




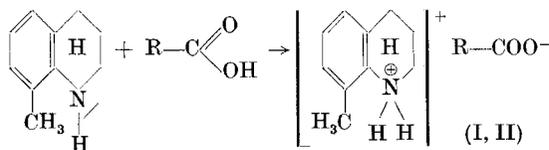
3. Additions-Verbindungen von der tetrahydrierten Base

Die Darstellung salzartiger Verbindungen des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolins mit Säuren erfolgt unter Addition eines Säureprotons an das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms. Ihre Abhängigkeit von der Stärke der Säure wird an Versuchen mit Essigsäure und ihren α -Chlorsubstitutionsderivaten studiert.

Bei der Einwirkung von Essigsäure auf die Base erfolgt keine Addition. Jedoch wird bei der Umsetzung mit Monochloressigsäure geringe Erwärmung und Konsistenzzunahme des Reaktionsgemisches beobachtet; es bildet sich auch hier bei Raumtemperatur noch keine kristalline Verbindung. Offensichtlich ist hierbei das Gleichgewicht der Reaktion



noch vorwiegend zugunsten der beiden Ausgangsstoffe verschoben. Di- und Trichloressigsäure bilden kristalline Stoffe. Die entsprechenden Verbindungen, das 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin-hydro-dichloracetat ($\text{R} = \text{CHCl}_2$) (I) und 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin-hydro-trichloracetat ($\text{R} = \text{CCl}_3$) (II), werden dargestellt.



Hieraus wird der Schluß gezogen, daß mit steigender Dissoziationskonstante der Halogenkarbonsäure der organische Charakter des Umsetzungsproduktes herabgesetzt wird und die salzähnliche Eigenschaft zunimmt. Diese Zusammenhänge gibt Tab. 1 wieder.

4. Kondensationen unter Abspaltung von Chlorwasserstoff

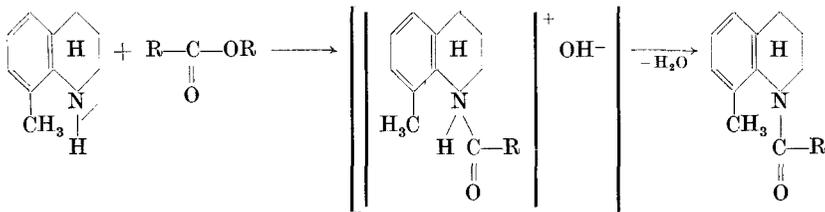
Läßt man Mono-karbonsäuren in der Siedehitze auf 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin einwirken, so entstehen die entsprechenden

Tabelle 1

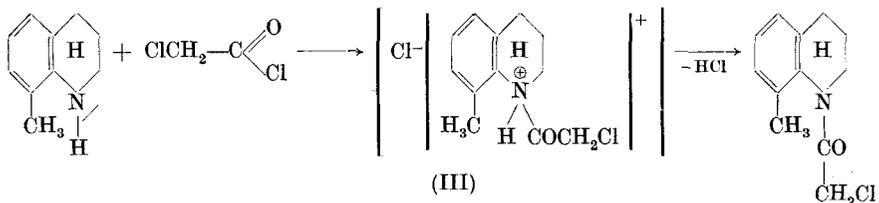
Der Salzcharakter der 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin-hydro-acetate

Reaktionskomponente	Essigsäure $K_{s(25)} = 1,8 \cdot 10^{-5}$	Monochloressigsäure $K_{s(25)} = 1,55 \cdot 10^{-3}$	Dichloressigsäure $K_{s(25)} = 5,14 \cdot 10^{-2}$	Trichloressigsäure $K_{s(25)} = 1,21 \cdot 10^{-1}$
Reaktionsgeschwindigkeit	—	zunehmend	—	—
Ausb. (% d.Th.)	—	—	40	55
Fp. (°C)	—	0	89	129 (Z)
Ätherlöslichkeit	sehr leicht	leicht	wenig	sehr wenig
Hydrolyse der Salze	—	abnehmend	—	—

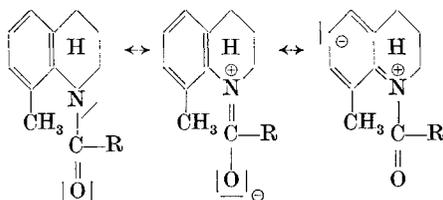
N-Acylderivate; die N-Substitution bewirkt eine Erhöhung ihrer Stabilität. Diese elektrophile Reaktion erfolgt unter Abspaltung von Wasser:



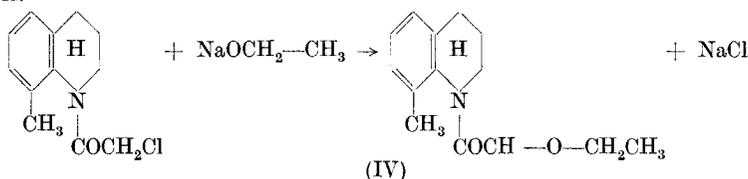
N-Acyl-derivate des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolins werden in guter Ausbeute mit Säureanhydriden oder -chloriden dargestellt; die Umsetzungen verlaufen nahezu quantitativ. Bei vorliegenden Untersuchungen wird mit Chloracetylchlorid das N-Chloracetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin (III) erhalten:



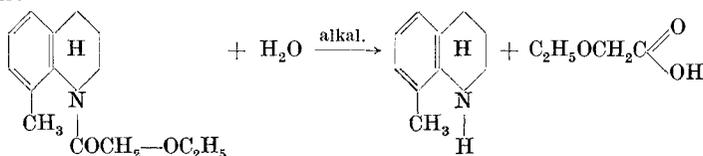
Die N-Acyl-Verbindungen sind im Gegensatz zu den N-Alkylderivaten nicht mehr in der Lage, mit Alkylhalogeniden quaternäre und mit starken Säuren salzartige Verbindungen zu bilden, da die Basizität des Stickstoffatoms vollständig aufgehoben wird.



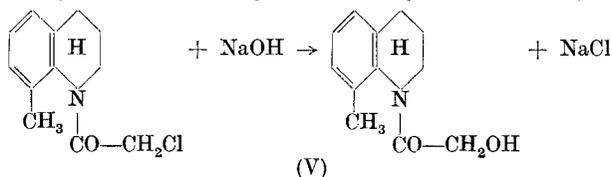
Das N-Chloracetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin wird zur Überprüfung seiner N-C-Bindungsfestigkeit und zum Studium seiner Reaktivität im alkalischen Medium umgesetzt. Bei der Einwirkung von Natriumalkoholat in Äthanol fällt in der Siedehitze sofort Natriumchlorid aus. Diese Umsetzung verläuft quantitativ. Es kann ein farbloses, viskoses Öl isoliert werden, das sich aber weder benzoylieren noch mit Natrium in wasserfreiem Benzol zum Natriumsalz umsetzen läßt. Es bildet sich der entsprechende Äthyläther und nicht das Hydroxyderivat; denn zur hydrolytischen Abspaltung des endständigen Halogenatoms reichen die im Alkohol enthaltenen Wassermengen nicht aus; das N-(Äthoxy-acetyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin (IV) wird erhalten.



Wird die alkalisch-alkoholische Lösung des Äthoxy-acetylderivates einige Stunden zum Sieden erhitzt, so tritt neben Verharzung der Reaktionslösung die Spaltung der N-C-Bindung ein. Aus dem rohen Reaktionsprodukt läßt sich das 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin isolieren:

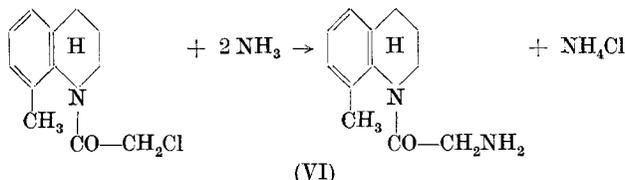


Die Hydrolyse des N-Chloracetyl-derivates in wäßriger Natronlauge unter Zusatz von wenig Alkohol ergibt nach kurzer Reaktionszeit das N-Hydroxyacetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin (V).

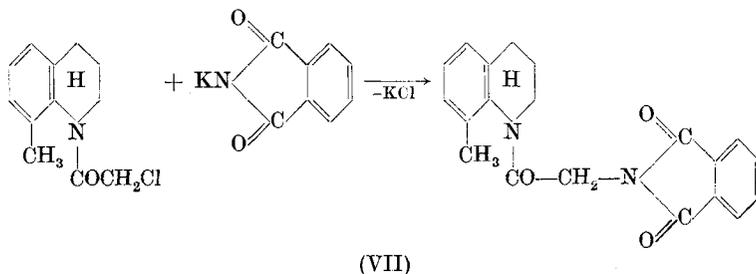


Mehrständiges Erhitzen unter Rückfluß führt in diesem Falle zur Verharzung und Spaltung der N-C-Bindung.

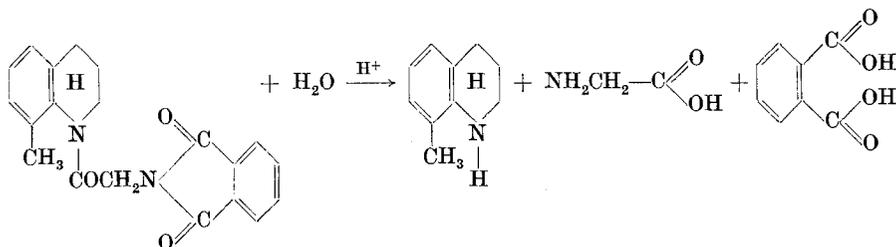
Bei der Einwirkung von wäßrigem Ammoniak auf N-Chloracetyl-1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin in alkoholischer Lösung findet kein Ersatz des Chloratoms durch die Aminogruppe statt. Verwendet man gasförmiges Ammoniak in absolutem Äthanol, so entsteht neben harzartigen Nebenprodukten N-Aminoacetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin (VI).



Zur Verbesserung der Ausbeute wird diese Umsetzung nach GABRIEL mit Phthalimidkalium versucht. Das Zwischenprodukt N-(Phthalimido-acetyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin (VII) wird in guter Ausbeute gewonnen, jedoch läßt es sich nicht zum Aminoderivat spalten.



Beim Erhitzen mit verdünnter oder konzentrierter Salzsäure erfolgt vielmehr vollständige Aufspaltung des Molekülkomplexes; o-Phthalsäure und tetrahydriertes 8-Methyl-chinolin lassen sich nachweisen:

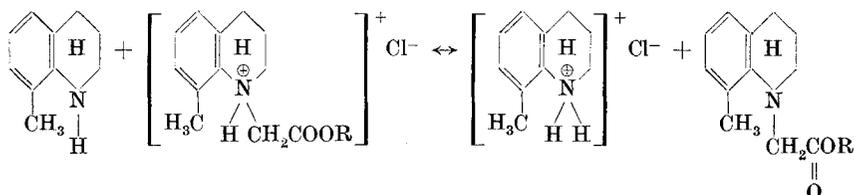


Ebenso wie Alkylhalogenide mit Tetrahydrochinolinen unter N-Substitution reagieren, gelingen Umsetzungen mit Halogencarbonsäuren, insbesondere mit Halogenessigsäuren und ihren Derivaten.

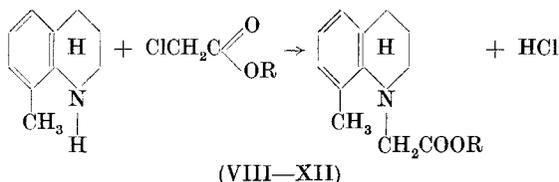
Die N-Essigsäurederivate des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolins entstehen beim Erhitzen der Base mit den Verbindungen der Monochlor-essigsäure.

Es ist zweckmäßig, die doppelte molare Basenmenge einzusetzen, wodurch die Reaktion wesentlich begünstigt und beschleunigt wird.

Die Ursache hierfür besteht in der doppelten Umsetzung zwischen dem Hydrochlorid des jeweiligen N-Essigsäurederivates und der Ausgangsbasis:



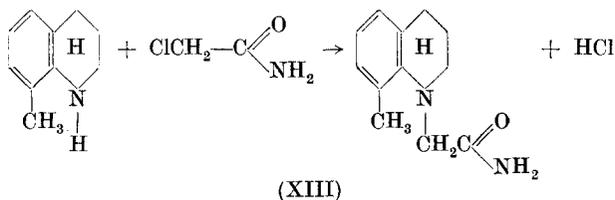
Bei dieser Umsetzung wird das Gleichgewicht der Hauptreaktion ständig verschoben, so daß sich hauptsächlich das Umsetzungsprodukt bildet:



Führt man diese Umsetzung nach SCHOTTEN-BAUMANN in wäßriger Natronlauge aus, so wird das Halogenatom der Monochloroessigsäure und ihrer Ester schneller hydrolytisch abgespalten, als die Umsetzung der Base mit diesen Chloroessigsäurederivaten unter N-Substitution erfolgt. Nur Chloracetamid ergibt in alkalisch-alkoholischer Lösung das gewünschte Umsetzungsprodukt in geringer Ausbeute.

Es werden folgende Verbindungen dargestellt:

- 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolyl-(N)-essigsäure (R = H) (VIII)
 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolyl-(N)-essigsäure-methylester (R = CH₃) (IX)
 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolyl-(N)-essigsäure-äthylester (R = C₂H₅) (X)
 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolyl-(N)-essigsäure-n-propylester (R = n-C₃H₇) (XI)
 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolyl-(N)-essigsäure-i-propylester (R = CH(CH₃)₂) (XII)
 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolyl-(N)-acetamid (XIII)

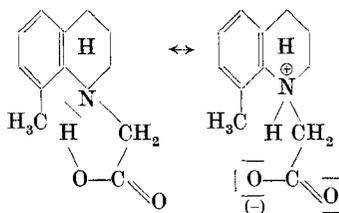


Die Reindarstellung von VIII erfolgt am besten durch Verseifen der dargestellten Ester. Es ist möglich, daß Spuren von Verunreinigungen das Kristallwachstum verhindern.

Die Reihe der dargestellten Ester bietet eine gute Vergleichsmöglichkeit der Eigenschaften und Reaktivitäten von 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure-derivaten.

Auffallend ist, daß der Schmelzpunkt des Äthylesters weit höher liegt als der seiner benachbarten Homologen (IX und XI). Die allen Estern gemeinsame Eigenschaft, unter vermindertem Druck zu sublimieren, ist ebenfalls beim Äthylester am ausgeprägtesten.

Die 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure gleicht in ihrer Struktur den tertiären Aminen und den α -Aminosäuren, hiervon besonders der N,N-Dialkylamino-essigsäure. Sie bildet mit Säuren und mit Basen Salze. Es ist anzunehmen, daß sie als betain-ähnliche Verbindung vorliegt:

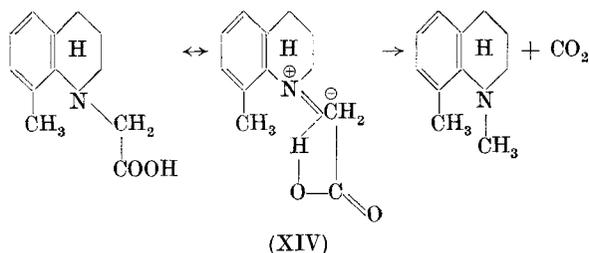


Eine bemerkenswerte Eigenschaft der Verbindung, beim Erhitzen im Vakuum durch Decarboxylierung in 1.2.3.4-Tetrahydro-N.8-dimethyl-chinolin überzugehen, findet besonders anschaulich seine Erklärung in der Struktur der β -Ketosäuren.

Tabelle 2
Eigenschaften der 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure und ihrer Derivate

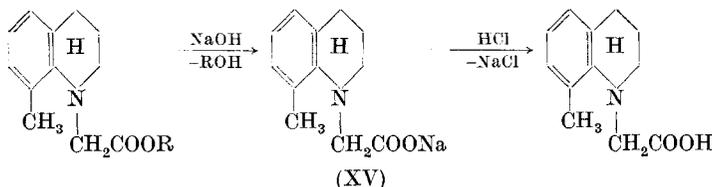
Derivat	freie Säure	Methylester	Äthylester	n-Propylester	i-Propylester	(N)-Acetamid
Kristallform	Nadeln	Blättchen	Nadeln	Nadeln	Prismen	Nadeln
Fp.	100/101°	35/36°	58/60°	38/39°	44/45°	180,5°
Kp. ₁₀	Zers.	166/68°	—	172/74°	173/75°	Zers.
leicht löslich	org. Lösgm.	org. Lösgm.	org. Lösgm.	org. Lösgm.	org. Lösgm.	Chlf. Ac., h. Bzl. W.
wenig löslich	Wasser	—	Propanol	Propanol	Propanol	A., Meth.
unlöslich	Petroläther	Wasser	Wasser	Wasser	Wasser	Ä., Petroläther
Hydrochlorid; Fp.	269/70°	149 °(Z)	114°	188°	188°	160°
Verseifungsgeschwindigkeit	abnehmend					

Das von FREUND⁶⁾ dargestellte N-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin (XIV) ist durch Decarboxylierung der 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure erhalten worden:



Die Decarboxylierung findet bereits unter milden Bedingungen statt, wodurch die Reindarstellung und die Aufbewahrung der 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure erheblich erschwert wird. Das Hydrochlorid dieser Verbindung ist dagegen beständig. Es schmilzt bedeutend höher als das Hydrochlorid der Ester bzw. des Amids und ist in wäßriger Lösung zum größten Teil hydrolytisch gespalten; es reagiert also sauer. Die Verseifung der Ester findet bereits unter milden Bedingungen statt.

Die Darstellung der freien Säure aus dem Ester erfolgt mit verdünnter Natronlauge. Das ist deshalb zweckmäßig, da sich das Verseifungsprodukt, das Natriumsalz der Säure, vollständig in Wasser löst und somit den Endpunkt der Reaktion anzeigt. Nach Zugabe von Mineralsäure scheidet sich sofort die freie Chinoly-(N)-essigsäure wieder ab.



Das dargestellte Natriumsalz der 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure (XV) ist ein farbloses, wenig hygroskopisches Kristallisat; seine wäßrige Lösung reagiert sehr stark alkalisch.

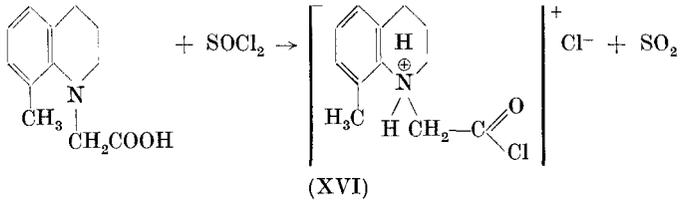
Die Veresterung der freien Säure findet ohne Spaltung der N-C-Bindung statt; sie erfolgt in Gegenwart von gasförmigem Chlorwasserstoff.

Die 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure läßt sich in ihr Säurechlorid überführen. Ebenso wie alle Aminosäurechloride, so

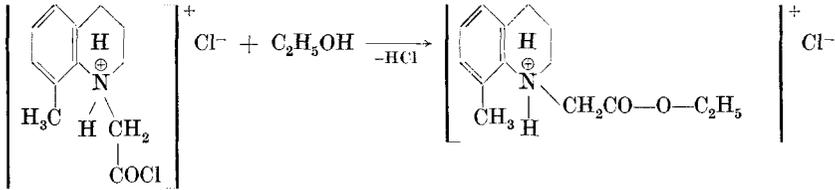
⁶⁾ M. FREUND, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 22 (1904) u. Arch. Pharm., Ber. dtsch. pharm. Ges. **256**, 48 (1918).

ist auch dieses nur als Hydrochlorid beständig. Diese kristalline Substanz ist sehr hygroskopisch.

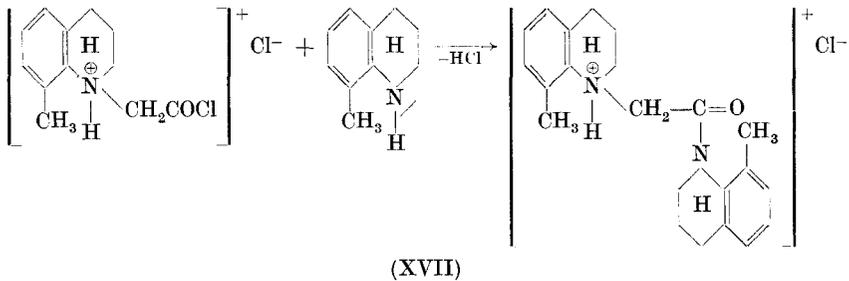
Im Rahmen dieser Arbeit führt die Umsetzung der 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure mit Thionylchlorid in wasserfreiem Chloroform zwar zum gewünschten Produkt, zum 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-acetylchlorid-hydrochlorid (XVI), aber es kann wegen seiner leichten Zersetzlichkeit nicht isoliert werden. Gasförmiges Schwefeldioxyd wird als Nebenprodukt entsprechend der Reaktionsgleichung festgestellt:



Die Umsetzung des schwefeldioxydfreien Reaktionsproduktes mit absolutem Äthanol führt zum 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäureäthylester:



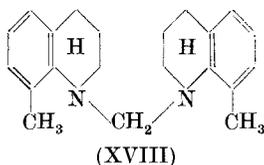
Nach Hinzufügen von 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin bildet sich in der Kälte das im voranstehenden Abschnitt erwähnte N-(1'.2'.3'.4'-Tetrahydro-8'-methyl-chinoly-(N')-acetyl)1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin (XVII). Dieser Dichinolylkomples wird entsprechend der Reaktionsgleichung



über das Säurechlorid dargestellt. Sein Aufbau aus dem N-Chloracetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin ist nicht möglich, weil das Chlor-

atom in α -Chlorkarbonsäuren wesentlich weniger aktiv ist als in Acylchloriden.

Wird bei der Darstellung des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-acetylchlorid-hydrochlorids die Reaktionslösung zum Sieden erhitzt, so zersetzt sich das Kristallisat unter heftiger Gasentwicklung. Nach Hinzufügen von 1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin entsteht die gleiche Verbindung, die als Nebenprodukt bei der Darstellung von (VIII), (IX) und (X) isoliert werden kann. Ihre Elementaranalyse ergibt die Summenformel $C_{21}H_{26}N_2$. Dieser elementaren Zusammensetzung kann das Di-1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-methan (XVIII) entsprechen, jedoch ist die Bildungsweise in allen Fällen recht unübersichtlich. Die Bildung dieses Dichinoly-Komplexes läßt sich nur unter der Annahme, daß Abspaltung von Kohlenmonoxyd erfolgt, formulieren.



Bei der Umsetzung von Dichloressigsäure mit 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin entsteht nicht das Monosubstitutionsprodukt, die 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-chloroessigsäure und auch nicht das Disubstitutionsprodukt, die Bis-(1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N,N'))-essigsäure. Der Äthylester der Monochloressigsäure reagiert ebenfalls nicht.

Es bildet sich stets das Hydrochlorid der eingesetzten Base, wodurch bewiesen wird, daß die Dichloressigsäure mit 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin unter Abspaltung von Chlorwasserstoff reagiert.

5. Kondensationen unter Wasserabspaltung

5.1. Kondensationen mit Aldehyden

Wie Kondensationen von Chinolinen mit Aldehyden zeigen, finden die Umsetzungen mit nicht hydrierten und mit hydrierten N-substituierten Chinolinbasen am C_6 ⁷⁾ und mit tetrahydrierten Chinolinen am sekundären Stickstoffatom statt⁸⁾. Ausnahmen bilden Kondensationen mit Chinaldin und mit dessen Tetrahydroderivat wegen der aktiven Methylgruppe am C_2 -Atom⁹⁾. Methylgruppen an den übrigen Kohlen-

⁷⁾ RAJENDA NATH SEN u. RHOLA NATH SEN, J. Indian. chem. Soc. **7**, 965 (1930).

⁸⁾ W. KÖNIG, K. HEY, FR. SCHULZE, E. SILBERKWEIT u. K. TRAUTMAANN; Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 1274 (1934).

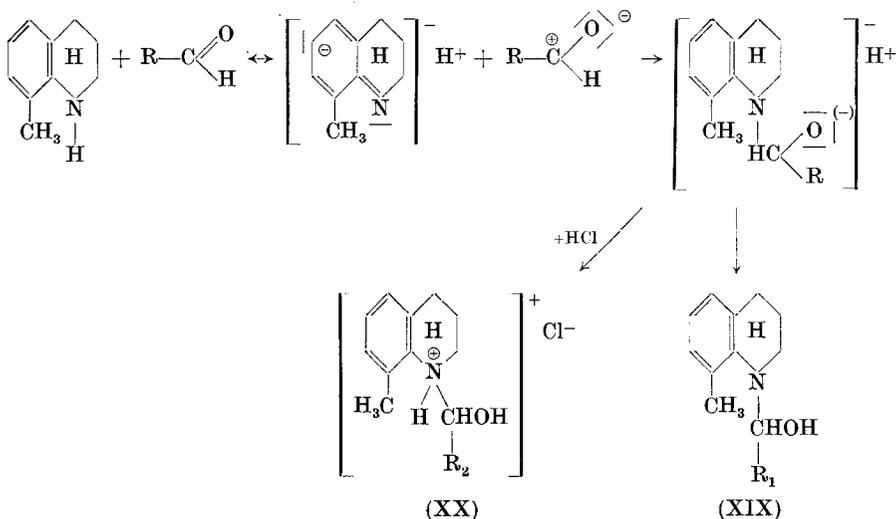
⁹⁾ G. M. BENNETT u. G. WILLIS, J. chem. Soc. (London) **1928**, 1960.

stoffatomen des Chinolinringsystems sind bei Kondensationen mit Aldehyden inaktiv.

Im Rahmen dieser Reaktivitätsstudien werden Umsetzungen des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolins mit Chloral, Benzaldehyd, Salicylaldehyd, Zimtaldehyd, p-Dimethylaminobenzaldehyd und mit o-Nitrobenzaldehyd ausgeführt.

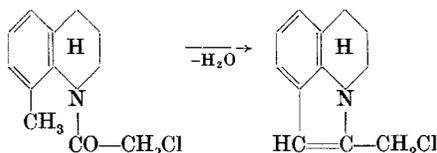
Nur Kondensationen mit Chloral und Benzaldehyd ergeben einheitliche Verbindungen.

Es entstehen N-(1'-Hydroxy-2'.2'.2'-trichlor-äthyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin ($R_1 = \text{CCl}_3$) (XIX) und N-(Phenyl-hydroxy-methyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin-hydrochlorid ($R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$) (XX):

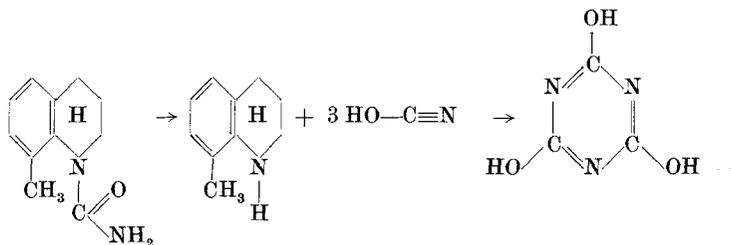


5.2. Intramolekulare Kondensation der N-Acylderivate unter Bildung tricyclischer Systeme

Wegen theoretischer Voraussetzungen wird die intramolekulare Kondensation des N-Chloracetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolins versucht, um ein Lilin-derivat entsprechend folgender Reaktionsgleichung zu gewinnen.



das N-Carbaminylderivat ohne Kondensationsmittel trocken erhitzt, so bildet sich Cyanursäure. In Umkehrung der Umsetzungsreaktion spaltet sich Cyanursäure ab, die sich zur Cyanursäure trimerisiert:



Der Versuch, das 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-thio-carbamid durch Oxydation oder Behandlung mit Metallverbindungen zum 8-Amino-lilin zu cyclisieren wurde nicht unternommen.

6. Beschreibung der Versuche

1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin-hydro-dichloracetat

1,47 g (0,01 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin wurden in etwa 5 ml Äther gelöst, mit 1,29 g Dichloressigsäure versetzt und etwa eine Minute zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen fällt ein Salz aus, welches abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet wird. Rohausbeute: 1,5 g; farblose Nadeln (Benzol), Fp. 88–90°; Ausbeute: 1,1 g (39,9% d. Th.).



ber.: C 52,20; gef.: 52,50;
H 5,47 5,55.

1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin-hydro-trichloracetat

1,47 g (0,01 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin wurden in etwa 5 ml Äther gelöst und allmählich unter Rühren eine Lösung von 1,63 g Trichloressigsäure in wenig Äther hinzugefügt. Hierbei fiel sofort ein Kristallinat aus, das nach voranstehender Vorschrift aufgearbeitet wurde. Farblose Kristalle (Benzol), Fp. 129° (Z); Ausbeute: 1,7 g (54,8% d. Th.).



ber.: C 46,42; gef.: 46,87;
H 4,54; 4,66.

N-Chloracetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin

Es wurde eine ätherische Lösung von 19,8 g (0,175 Mol) Chloracetylchlorid unter Rühren langsam zu einer Lösung von 51,5 g 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin in 200 ml Äther zugetropft, das Reaktionsgemisch noch etwa eine Stunde zum Sieden erhitzt, das gebildete Hydrochlorid der Ausgangsbasis sofort abgesaugt und einige Male mit Äther nachgewaschen. Aus dem Filtrat wurde das Umsetzungsprodukt durch Einengen der Lösung kristallin erhalten. Rohausbeute: 33,6 g; farblose Kristalle (Methanol), Fp. 93°; Ausbeute: 32,1 g (82,3% d. Th.).

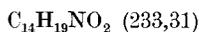
Leicht löslich in den üblichen org. Lösungsmitteln, wenig löslich in Mineralsäuren, unlöslich in Wasser und Petroläther.



ber.: C 64,42; gef.: 64,51;
 H 6,31; 6,36;
 N 6,26; 6,30.

N-(Äthoxy-acetyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin

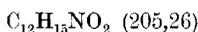
4,47 (0,02 Mol) N-Chloracetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin wurden in wenig abs. Alkohol gelöst und hierzu die Lösung von 0,58 g Natrium in 25 ml Äthanol gegeben. Die Lösung wurde zum Sieden erhitzt, nach Abkühlen durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas neutralisiert und nach Abtrennung des als Nebenprodukt entstandenen Natriumchlorids der Vakuumdestillation unterworfen. Der Hauptanteil ging bei 183/85° (11 Torr) über. Rohausbeute: 4,0 g; farbloses, viskoses Öl, Kp_{10} 187—188°; Ausbeute: 3,0 g (64,3% d. Th.).



ber.: C 72,07; gef.: 71,75;
 H 8,21; 8,22;
 N 6,00; 6,08.

N-(Hydroxy-acetyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin

20 ml 5proz. Natronlauge wurden mit 5,6 g (0,025 Mol) N-Chloracetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin versetzt, zum Sieden erhitzt und hierzu bis zur vollständigen Lösung etwa 10 ml Äthanol hinzugefügt. Nach Verkochen des Alkohols wurde mit Äther extrahiert und die Ätherlösung eingengt. Rohausbeute: 4,2 g; farbloses, viskoses Öl, Kp_{10} 165—166°; Ausbeute: 3,1 g (60,5% d. Th.).



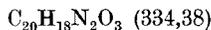
ber.: N 6,83; gef.: 6,88.

N-(Amino-acetyl)1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin-hydrochlorid

Die Lösung von 15,66 g (0,07 Mol) N-Chloracetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin in 40 ml abs. Alkohol wurde nach Kühlung auf etwa -10°C mit Ammoniakgas gesättigt, in geschlossenem Gefäß sehr langsam auf Zimmertemperatur erwärmt und noch etwa 36 Stunden umgesetzt. Nach Abdampfen der Hauptmenge des Alkohols wurde das abgeschiedene Ammoniumchlorid abgesaugt, das Filtrat mit 100 ml Äther aufgenommen und das ausgefallene, feine, farblose Kristallpulver abgesaugt. Rohausbeute: 3,5 g; farblose Kristallnadeln (Äthanol-Äther), Fp. 200—201°; Ausbeute: 2,1 g (12,5 % d. Th.).

N-(Phthalimido-acetyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin

6,85 g Phthalimid-kalium und 8,27 g (0,037 Mol) N-Chloracetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin wurden in 25 ml Aceton 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Das gebildete Kaliumchlorid wurde von der heißen Lösung abgetrennt und das Filtrat eingengt. Während der Abkühlung der Lösung kristallisierte das Produkt aus. Rohausbeute: 1 g; farblose Kristalle (Aceton), Fp. 152/153°; Ausbeute: 6,2 g (50,1% d. Th.).



ber.: C 71,80; gef.: 71,63;
H 5,42; 5,52.

1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäurederivate

Tab. 3 faßt die Ergebnisse dieser Umsetzungen zusammen. Die Ausbeuten sind auf die Hälfte der eingesetzten Base bezogen, weil diese stets zur Bindung des Chlorwasserstoffs in doppelter molarer Menge eingesetzt wurde.

1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäureester

14,7 g (0,1 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin wurden mit den Chloressigsäureestern im Mol-Verhältnis 2:1 zum Sieden erhitzt und so lange bei dieser Temperatur gehalten, bis sich das Hydrochlorid der Base nicht mehr abschied. Deshalb wurde die Reaktion zum Schluß mehrmals unterbrochen und das Hydrochlorid nach vollständiger Kristallisation abgetrennt. Das Reaktionsprodukt wurde schließlich mit Äther aufgenommen, noch vorhandenes Hydrochlorid abgetrennt, der Äther vollständig abdestilliert und das Rohprodukt der fraktionierten Destillation unterworfen, bzw. umkristallisiert.

1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-acetamid

Die Darstellung des Amids erfolgte nach voranstehender Vorschrift (s. Tab. 3); es wurde jedoch von 29,44 g (0,2 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin ausgegangen und in Eisessiglösung gearbeitet.

1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure

Die Darstellung der freien Säure erfolgte, ausgehend von 5,0 g (0,034 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin, nach voranstehender Vorschrift, führte jedoch in beiden Fällen zu Rohprodukten, 1,1 g bzw. 2,1 g, die durch Nebenprodukte stark verunreinigt waren. Ihre Reinigung über das Natriumsalz der Säure führte zu geringen Ausbeuten. Die Lösung von 3,2 g des Rohproduktes in einer Lösung von 0,35 g Natrium in 25 ml abs. Äthanol wurde eingedampft, das bei Abkühlung auskristallisierende Natriumsalz mehrmals aus abs. Alkohol umkristallisiert und in wäßriger Lösung durch langsame Zugabe von Mineralsäure in die 1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure übergeführt. Das jetzt reine, kristalline Produkt wurde abgesaugt und getrocknet; Fp. 95 bis 98°. Ausbeute: 0,4 g; 12,5% der Rohausbeute; 4,0% bzw. 7,5% d. Th.

Die Bestimmung des Stickstoffgehaltes erfolgte hierbei durch Titration mit Perchlorsäure in wasserfreiem Eisessig. Von den mit ¹⁾ bezeichneten Verbindungen wurde zur Kontrolle noch der C- und H-Gehalt elementaranalytisch ermittelt:

(N)-Essigsäureäthylester:

ber.: C 72,10; gef.: 72,38;
H 8,22; 8,03;

(N)-Acetamid:

ber.: C 70,55; gef.: 72,64;
H 7,90 8,07.

1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäures Natrium durch Verseifung des (N)-Essigsäuremethyl-esters

Die Lösung von 8,77 g (0,04 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäuremylester in 10 ml abs. Äthanol wurde mit der Lösung von 0,96 g Natrium in 20 ml Alkohol vermischt und etwa 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das entstandene, kristalline Rohprodukt wurde abgesaugt und getrocknet. Aus der Mutterlauge wurde nach Einengen eine zweite Kristallfraktion gewonnen. Rohausbeute: 8,6 g; farbloses, kristallines Pulver (Äthanol), Fp. 300° (Z); Ausbeute: 5,2 g (57,3% d. Th.).



ber.: C 63,40; gef.: 62,85;
H 6,21 6,28.

Der Kohlenstoffwert liegt etwas niedrig, da bei der Elementaranalyse der Kohlenstoff durch Bildung von Soda teilweise gebunden ist.

1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure durch Verseifung ihres Methylesters

Die Lösung von 1,0 g Ätznatron in 20 ml Wasser wurde mit 4,39 g (0,02 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäuremethylester zum Sieden erhitzt und bis zur vollständigen Lösung des Esters mit Äthanol versetzt. Der Alkohol wurde vollständig verkocht, die Lösung gekühlt und tropfenweise mit konz. Salzsäure bis zur vollständigen Abscheidung eines Öles versetzt (pH 5–6). Das Öl kristallisierte alsbald; das Kristallisat wurde abgesaugt, mit reichlich Wasser und wenig Äthanol gut nachgewaschen und getrocknet. Fp. 97–101°, feine, farblose Kristallnadeln. Wegen ungünstiger Lösungsverhältnisse konnte das Produkt nicht umkristallisiert werden. Ausbeute: 1,95 g (47,5% d. Th.). Die Analyse bestätigt die Reinheit des Produktes.



ber.: C 70,25; gef.: 70,25;
H 7,32 7,42.

Decarboxylierung von 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure zu N.8-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinolin

In einer Vakuumdestillationsapparatur wurden 14,37 g (0,07 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure allmählich erhitzt. Hierbei sank das Vakuum in der Apparatur langsam um insgesamt 2 Torr. Es ging ein farbloses Öl bei 111/116° und 12 Torr über. Schließlich wurde abgebrochen, da Zersetzung im Destillationskolben eintrat. Rohausbeute: 8,2 g; farbloses Öl, Kp.₁₀ 116–117°; Ausbeute: 4,4 g (39,1% d. Th.).



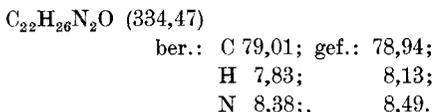
ber.: C 81,95; gef.: 82,00;
H 9,38; 9,21;
N 8,69; 9,05.

N-(1'.2'.3'.4')-Tetrahydro-8'-methyl-chinoly-(N')-acetyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin

3,08 g (0,015 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure wurden in 20 ml wasserfreiem Chloroform gelöst, im Eis-Kochsalz-Gemisch gekühlt und mit 1,8 g

Thionylchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde allmählich auf Zimmertemperatur erwärmt, 24 Stunden umgesetzt und zur Entfernung des Schwefeldioxyds im Vakuum etwas eingeengt. Das 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-acetylchlorid-hydrochlorid, das in Form feiner Nadeln in der Reaktionslösung vorlag, wurde nicht isoliert.

Das Reaktionsprodukt wurde mit 2,21 g (0,015 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methylchinolin versetzt und bei Zimmertemperatur 24 Stunden stehen gelassen. Der gebildete Kristallbrei wurde nun mit Äther aufgenommen, das Kristallpulver abgesaugt, in Wasser gelöst, mit Soda alkalisiert und das Umsetzungsprodukt mit Äther extrahiert. Rohausbeute: 1,6 g; farbloses Kristallpulver (Äthanol); Fp. 115—117°; Ausbeute: 0,65 g (13,0% d. Th.).



Bis-[1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)]-methan aus 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure

Es wurde, wie vorher beschrieben, 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäure mit Thionylchlorid umgesetzt und das Reaktionsgemisch zum Sieden erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet war. Das jetzt schwefeldioxydfreie Reaktionsgemisch wurde mit 2,21 g 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin versetzt, 15 Minuten lang auf 80° erwärmt, 24 Stunden stehen gelassen und wie beschrieben aufgearbeitet. Rohausbeute: 2,4 g; feine, farblose Kristalle (Methanol und Äthanol), Fp. 118/19°; Ausbeute: 0,4 g (8,7 % d. Th.).

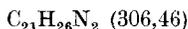
Als Nebenprodukt der Herstellung des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäuremethylesters

Das vorher beschriebene, kristalline Hydrochlorid des 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methylchinolins, das vom Reaktionsprodukt abgetrennt worden war, wurde mit Aceton extrahiert. Das isolierte, feinkristalline Produkt (Fp. 275—280°; unlöslich in Äther) wurde mit Sodalösung alkalisiert und die freie Base mit Äther extrahiert. Rohaus-

Tabelle 3
 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinoly-(N)-essigsäurederivate

(N)-Essigsäurederivate Summenformel	Methylester $C_{13}H_{17}NO_2$	Äthylester $C_{14}H_{19}NO_2$	n-Propylester $C_{15}H_{21}NO_2$	i-Propylester $C_{15}H_{21}NO_2$	Amid $C_{12}H_{16}N_2O$
Molekulargewicht	219,29	233,21	247,33	247,33	204,28
Rohausbeute (g)	8,1	8,4	8,0	11,4	18,1
Reinigung	Destillation	Umkristallisation	Destillation	Umkristallisation	Umkristallisation
Ausbeute in g	2,3	4,3	1,5	6,0	7,7
Ausbeute (% d. Th.)	21,00	36,90	12,14	48,30	37,7
Analyse N ber.	6,39	6,01	5,67	5,67	6,86
Analyse N gef.	6,25/22	5,95/96 ¹⁾	5,59/65	5,60/60	6,96/95 ¹⁾

beute: 1,2 g; feine farblose Kristalle (Alkohol), Fp. 118/119°; Ausbeute: 0,5 g (3,3% d. Th.). Mischschmelzpunkt 117–119°.



ber.:	C 82,31;	gef.:	82,16;
	H 8,55;		8,69;
	N 9,14;		9,14.

N-(1'-Hydroxy-2'.2'.2'-trichlor-äthyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin

14,72 g (0,1 Mol) 1.2.3.4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin wurden in 14,7 g Chloral und 15 g Chloroform und mit drei Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Die Umsetzung erfolgte innerhalb 24 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsprodukt wurde mit 100 ml konz. Salzsäure extrahiert. Hierbei ging unumgesetzte Ausgangsbasis als Hydrochlorid in Lösung. Die resultierende, dunkelbraune, zähe Masse wurde nach Zugabe von Äther alkalisch gemacht, wobei sich das Produkt mit grüner Farbe in Äther löste. Die ätherische Lösung wurde einige Tage unter allmählicher Verdunstung des Äthers stehen gelassen. Die sich abscheidenden Kristalle wurden abgetrennt und mit der aus der Mutterlauge noch gewonnenen Kristallfraktion vereint. Rohausbeute: 14,2 g; farblose Kristallnadeln (Alkohol), Fp. 173° (Zers.); Ausbeute: 2,2 g (7,5% d. Th.).

Leicht löslich in den üblichen org. Lösungsmitteln und in Mineralsäuren; unlöslich in Petroläther, in Wasser und in Alkalilauge.



ber.:	C 48,91;	gef.:	49,25;
	H 4,79;		4,81;
	N 4,76;		5,06.

Der Stickstoffgehalt wurde durch Titration bestimmt.

N-(Phenyl-hydroxymethyl)-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin-hydrochlorid

Das Reaktionsgemisch aus 5,0 g (0,034 Mol) 1,2,3,4-Tetrahydro-8-methyl-chinolin, 3,61 g Benzaldehyd und 35 ml abs. Alkohol wurde mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt, 24 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt, 2 Stunden zum Sieden erhitzt und der größte Anteil des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert. Aus der verbleibenden Lösung kristallisierte das Produkt aus. Rohausbeute: 2,3 g; weißes Kristallinat (Äthanol), Fp. 109°; Ausbeute: 0,8 g (8,2% d. Th.).

Leicht löslich in Methanol, Chloroform und Eisessig; wenig löslich in Äthanol, Aceton, Dimethylformamid; unlöslich in Benzol und Äther.



ber.:	C 70,45;	gef.:	70,56;
	H 6,96;		7,62;
	N 4,84;		5,24.

Der Stickstoffgehalt wurde durch Titration ermittelt.

2-Oxo-julolidin

6,71 g (0,03 Mol) N-Chloracetyl-1.2.3.4-tetrahydro-8-methyl-chinolin wurden mit 5,33 g wasserfreiem Aluminiumchlorid vermischt und zwei Stunden auf 180° erhitzt. Die anfangs stürmische Chlorwasserstoffentwicklung hörte bald auf, und es wurde ein braunes

und glasiges Reaktionsprodukt erhalten. Es wurde mit Wasser zersetzt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet. Rohausbeute: 3,2 g; hellbraune feine Nadeln (Methanol), Fp. 127/28°; Ausbeute: 1,4 g (25,0% d. Th.).

$C_{12}H_{13}NO$ (187,24)

ber.:	C 77,00;	gef.:	77,15;
	H 7,00;		7,04;
	N 7,48;		7,80.

Merseburg, Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 10. August 1961.