

Hydrinden-Derivate. V

5,6- und 6,7-Trimethylen-chinaldin

Von

J. LINDNER, A. BERGER und W. MIGNON

Aus dem pharmaz.-chem. Institut d. Universität Innsbruck

(Eingegangen am 29. 3. 1939. Vorgelegt in der Sitzung vom 20. 4. 1939)

Bei den Untersuchungen über die Bildung linearer oder angulärer trizyklischer Basen aus dem β -Amino-tetrahydro-chinolin¹ und β -Aminotetralin² wurde von Anfang der Chinaldinreaktion der Vorzug vor der Chinolinreaktion gegeben, weil es sich bei der ersteren gleichsam um einen Vorgang unter milderer Umständen handelt. Es war insbesondere, da die Synthese ohne Anwendung eines Oxydationsmittels vorgenommen wird, nicht zu befürchten, daß eine Dehydrierung des aliphatischen Ringes eintreten und durch diese Nebenreaktion eine Bildung des rein aromatischen angulären trizyklischen Derivates bewirkt werden könnte.

J. VON BRAUN und H. GRUBER³ erhielten indessen aus β -Aminotetralin in guter Ausbeute die beiden Tetramethylen-chinoline, und zwar das lineare 6,7- und das anguläre 5,6-Tetramethylen-chinolin im ungefähren Verhältnis 2:1. Von J. LINDNER und M. STAUFER⁴ wurde das lineare und anguläre Tetramethylen-chinaldin im umgekehrten Verhältnis, etwa 1:2, erhalten. Bei der Ausdehnung der Versuche auf die homologen Trimethylenverbindungen galt es daher, den Verlauf der Chinolin- und den der Chinaldinreaktion zu verfolgen.

Das Reaktionsschema der Chinaldinbildung und die theoretischen Erwägungen stimmen mit jenen überein, die in der vorangegangenen Mitt. IV über die Chinolinsynthese⁵ gebracht wurden: Das Auftreten des Chinaldins III läßt eine Anordnung der Doppelbindung nach Formel I, das Auftreten von IV eine An-

¹ J. LINDNER, Mh. Chem. **42** (1921) 421.

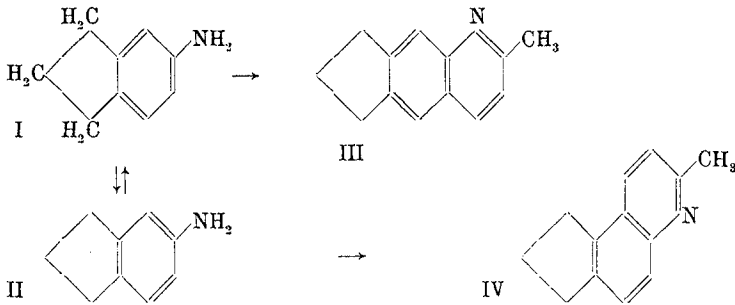
² J. LINDNER und Mitarbeiter, Mh. Chem. **44** (1923) 337 und **46** (1925) 231.

³ Ber. dtsch. chem. Ges. **55** (1922) 1710.

⁴ Mh. Chem. **46** (1925) 231.

⁵ Mh. Chem. **72** (1939) 335, bzw. S.-B. Akad. Wiss. Wien (II b) **148** (1939) 33.

ordnung nach II annehmen. Im Sinne dieser Erwägungen geht aus der Bildung von angulärem 7,8-Trimethylen-chinolin und -chinaldin aus α -Aminohydrinden⁶ bereits hervor, daß die An-



ordnung der Doppelbindungen nach II zumindestens neben jener von I möglich sein muß. Der Reaktionsverlauf beim β -Amin nach III oder IV soll die bevorzugte Anordnung erkennen lassen.

Eine mit A. BERGER vor einer Reihe von Jahren durchgeführte Untersuchung lieferte als Chinaldinderivat eine Base vom Schmp. 93—94°. Diese ließ sich, wie in der folgenden VI. Mitteilung beschrieben wird, in das bei 79—80° schmelzende Trimethylenchinolin (vgl. Mitt. IV) überführen und besitzt daher die Konstitution III. Langwierige Versuche, in den Nebenprodukten eine zweite isomere Base nachzuweisen, blieben erfolglos und erst eine zweite, auf diese besondere Frage abzielende Arbeit mit W. MIGNON führte zur Isolierung eines zweiten Trimethylenchinaldins vom Schmp. 53—54°, das mit dem ersteren gemischt eine Schmelzpunktserniedrigung zeigte, aber nur in sehr geringer Menge gebildet wird. Diesem Körper war folgerichtig die Konstitution IV zuzuschreiben und es war damit endgültig festgestellt, daß die Chinaldinreaktion beim β -Aminohydrinden fast ausschließlich, noch vollständiger als die Chinolinreaktion, im Sinne obiger Formeln nach I \rightarrow III verläuft. Die theoretische Auslegung dieser Tatsache soll in einer späteren Abhandlung versucht werden. Man vergleiche die Hinweise in Mitteilung II⁷.

Als experimentelles Ergebnis der einschlägigen Untersuchungen liegt die Kenntnis der sechs möglichen Chinolin- und Chinaldinderivate des α - und β -Aminohydrindens vor. Die Schmelzpunkte der freien Basen und ihrer Pikrate seien übersichtlich in einer Tabelle zusammengestellt.

⁶ Mh. Chem. 72, (1939) 330, bzw. S.-B. Akad. Wiss. Wien (II b) 148 (1939) 28.

⁷ Mh. Chem. 72, (1939) 216, bzw. S.-B. Akad. Wiss. Wien (II b) 147 (1939) 292.

	Stellung der Trimethylengruppe		
	5,6	6,7	7,8
Chinolin-Base	43—44 ⁵ °	79 ⁵ —80 ⁵ °	51—53°
Chinaldin-Base	52—54°	93—94°	88—89 ⁵ °
Chinolin-Pikrat	190—191°	~ 270°	211—212°
Chinaldin-Pikrat	193—194°	202—203°	190°

Experimenteller Teil.

Als Ausgangsmaterial diente, wie bei allen früheren einschlägigen Arbeiten, Hydrinden, aus dem durch Nitrieren, Trennen der Nitroprodukte und Reduktion das erforderliche β -Aminohydrinden gewonnen wurde. Vorgang und Erfahrungen bei der Durchführung der Chinaldinreaktion nach DÖBNER-MILLER sind in einigen Punkten in der Mitteilung III (a. a. O.) behandelt worden. Die Ausbeuten lagen bei 50 % der Theorie.

Die aus dem sauren Reaktionsgemisch frei gemachten Basen wurden stets unter Umgehung einer Wasserdampfdestillation im Vakuum destilliert, wobei das Chinaldin etwa von 162° aufwärts übergang. Restliches Aminohydrinden konnte in der Hauptsache als Vorlauf abgetrennt werden, war aber, wie die Erfahrung lehrte, auch noch in der Hauptfraktion vorhanden und erschwerte zunächst die Suche nach der zweiten Chinaldinbase.

Die Hauptfraktion erstarrte in der Vorlage mehr oder weniger vollständig. Aus der Masse konnte der feste Anteil unter Umständen durch Abkühlen und Absaugen in einer von außen gekühlten Filternutsche abgetrennt werden. Scheinbar vollständig erstarrte Fraktionen lieferten aber ebenfalls beim Umkristallisieren aus Petroläther neben einem Anteil fester Reinsubstanz merkliche Mengen öliger Produkte.

Die Aufarbeitung der öligen Anteile mit der Absicht, die Gegenwart oder Abwesenheit des zweiten Chinaldins festzustellen, gestaltete sich äußerst umständlich und mühevoll und kann nicht in allen Einzelheiten wiedergegeben werden. Auch ist es nicht möglich, auf Grund der Erfahrungen einen unmittelbar brauchbaren Weg der Trennung und zur rationellen Gewinnung der zweiten Base anzugeben.

Wiederholte Vakuumdestillation mit Unterteilung in Fraktionen führte zu keinem Erfolg.

Stufenweise Fällung mit Pikrinsäure lieferte in den ersten Niederschlägen wieder das Pikrat der Base III und ließ nur erkennen, daß diese Verbindung in weitaus überwiegender Menge vertreten sein mußte.

Fällung der Jodide hätte nach den Erfahrungen an den Tetramethylenchinaldinen⁸ in einfacher Weise zum Ziele führen müssen, da eine geringere Löslichkeit der angulären Verbindung IV zu erwarten war. Daß der Vorgang mißlang, sprach wieder dafür, daß eben dieser Bestandteil in sehr geringer, zur Fällung nicht zureichender Menge vertreten war.

Nach der Kenntnis der isomeren und homologen Basen konnte unter allen Umständen eine geringe Löslichkeit des Pikrates in Alkohol und noch mehr in Äther vorausgesetzt werden. In dieser Annahme wurden zunächst die beim Destillieren, Ausfrieren oder beim abermaligen Fraktionieren erhaltenen öligen Präparate einzeln aus Alkohol mit Pikrinsäure gefällt, filtriert und die Filtrate zur Gewinnung weiterer Fraktionen eingengt. Letzte aus den Mutterlaugen zurückgewonnene Reste der Basen wurden noch in ätherischer Lösung mit Pikrinsäure versetzt. Die Schmelzpunkte der Pikrate lagen bei den ersten Fällungen zwischen 185 und 190°, bei den folgenden tiefer bis zu 140 bis 150°. Entsprechend zeigten die mit Ammoniak freigemachten Basen Schmelzpunkte von mehr als 80° bei den ersteren und fallende Schmelzpunkte bis zur flüssigen Konsistenz bei den folgenden Pikraten.

Als Bestandteile der vorliegenden Basengemische konnten außer den beiden Trimethylenchinaldinen hauptsächlich restliches Aminohydrinden und außerdem möglicherweise die hydrierten Chinaldine angenommen werden. Zur Entfernung und zum Nachweis der beiden letztgenannten Bestandteile wurde der folgende Weg eingeschlagen: Die Basen wurden mit Ammoniak freigemacht und in Chloride übergeführt. Größere Mengen von Aminohydrinden, die in Fraktionen mit tieferem Siedepunkt reichlich vorhanden waren, konnten zum Teil in Form des schwerlöslichen Chlorides unmittelbar abgetrennt werden. Die Chloridlösung wurde vorsichtig mit Nitrit bis zum Auftreten der Salpetrigsäure-Reaktion versetzt. Hydrierte, daher sekundäre Basen sollten hiebei in das Nitrosamin übergehen und dann mit Äther aufzunehmen sein. Spuren von Substanz gingen zwar tatsächlich in Äther

⁸ Vgl. Mitteilung IV über Hydrinden-Derivate a. a. O.

über, doch konnte ein eindeutiger Nachweis eines hydrierten Chinaldins nicht erbracht werden. Die saure Lösung wurde nunmehr zur Überführung des diazotierten Aminohydrindens in das Phenol erhitzt und nach dem Abkühlen wieder ausgeäthert, wobei sich bei den tieferen Fraktionen wieder ein beträchtlicher aber auch bei höheren Fraktionen ein merklicher Gehalt des ursprünglichen Basengemisches an unversehrtem Amin durch nunmehrigen Vorhandensein von Phenol geltend machte. Die wieder freigemachten Basen, nach Vereinigung übereinstimmender Produkte ungefähr ein Dutzend Präparate, teils Bruchteile von 1 g ausmachend, zeigten oberste Schmelztemperaturen von fast 80° und unterste von 30 bis 40°. Aus den höherschmelzenden konnten durch Umkristallisieren aus Petroläther in normaler Weise wieder Reinprodukte der Base III (Schmp. 93–94°) nebst tieferschmelzenden Gemischen gewonnen werden. Wurden tieferschmelzende Produkte mit Schmelzpunkten im Bereiche von 30 bis etwa 55° fraktioniert als Pikrate oder Jodide gefällt, so gingen aus den ersten Fällungen wieder höherschmelzende, mit Base III angereicherte Gemische hervor. Es war demnach eine Anreicherung von Base IV in den letzten, tiefschmelzenden Gemischen anzunehmen.

Solche letzte Mischungen, die in größerer Zahl aber nur in Bruchteilen von Grammen vorlagen, wurden nach Feststellung ihrer Verflüssigungstemperatur auf Tonscherben aufgepreßt und in einem Luftbad vorsichtig bis zum teilweisen Schmelzen erwärmt. Es blieb als fester Anteil in ein paar Fällen wieder Base III, in ein paar anderen Fällen dagegen ein Körper übrig, dessen Schmelzpunkt durch weitere Behandlung in gleicher Art (vorsichtige Erhöhung der Temperatur des Luftbades) auf 52 bis 53° gesteigert werden konnte und der mit Base III (94°) nunmehr eine Schmelzpunktserniedrigung bis auf 30° zeigte. Die gesammelten Produkte dieser Art konnten nunmehr auch über das Jodid gereinigt und der Analyse zugeführt werden. Es lag davon aber schließlich nur 0.1 g Reinprodukt vor, während von Base III etwa 50 g gewonnen worden waren.

In welchem Verhältnis die tieferschmelzende Base (IV) im ursprünglich gebildeten Chinaldingemisch enthalten ist, kann nicht schlechthin nach der ermittelten geringen Ausbeute bemessen werden, doch sprechen auch alle oben erwähnten Anzeichen dafür, daß sie selbst in den Mutterlaugenrückständen nur die Rolle einer den Schmelzpunkt erniedrigenden Beimengung

spielt. Es konnte schließlich auch nicht angegeben werden, durch welche besondere Maßnahme bei einigen der tiefschmelzenden Basengemische eine derartige Anreicherung der Base IV erreicht worden war, daß bei der teilweisen Verflüssigung am Tonscherben die letztere fest zurückblieb. Zweifellos entsteht das anguläre 5,6-Trimethylen-chinaldin noch in beträchtlich geringerer Menge als das 5,6-Trimethylen-chinolin, dessen Anteil nach Mitteilung IV auf 5 bis 10% der Gesamtausbeute geschätzt werden konnte.

Eigenschaften der Basen und Salze.

6,7-Trimethylen-chinaldin, $C_{13}H_{13}N$, linear nach Formel III, bei der Synthese in weitaus überwiegender Menge auftretend, ist so wie die isomeren und homologen verwandten Basen in Äther, Alkohol, Benzol und dgl. leicht, in Wasser sehr schwer löslich. Zum Umkristallisieren eignet sich am besten Petroläther. Man erhält es in gut ausgebildeten Kristallen, länglich und abgeplattet, etwa in Form von Schienenstücken, aber mit deutlich abgeschrägten Enden. Der höchste erreichte Schmp. lag bei 93—95°.

a) 17'076 mg (Präparat BERGER), CO_2 24'29 n/10, H_2O 12'26 n/10.

b) 3'679 mg (Präparat MIGNON), CO_2 5'222 n/10, H_2O 2'596 n/10.

$C_{13}H_{11}N$. Ber.: C 85'19, H 7'16.

Gef.: a) „ 85'35, „ 7'24

b) „ 85'16, „ 7'11

Das Chlorid $C_{13}H_{13}N \cdot HCl$ und Bromid $C_{13}H_{13}N \cdot HBr$ sind beide leicht aus Alkohol oder auch aus Wasser beim Eindampfen kristallisiert zu erhalten, in Form von Nadeln, unter Umständen radial zu sternförmigen Gebilden geordnet. Beide sind farblos, in Wasser und Alkohol leicht löslich, bei höherer Temperatur vor dem Schmelzen sich zersetzend (Bromid bei etwa 185°).

Das Jodid $C_{13}H_{13}N \cdot HJ$ wurde durch Fällung des Chlorides mit Kaliumjodid als gelblicher Niederschlag erhalten. Es löst sich in kaltem Wasser etwa im Verhältnis 1:50, in heißem sehr leicht, leicht löslich auch in Alkohol. Beim Umkristallisieren aus Wasser wurde es in sehr feinen Nadeln erhalten. Bei etwa 190 bis 195° tritt Zersetzung ein.

Das Pikrat fällt aus alkoholischer Lösung als gelber, feinkristallinischer Niederschlag und läßt sich beim Umkristallisieren im Falle langsamer Ausscheidung in gut ausgebildeten Kristallen erhalten, die scharf abgegrenzte Platten von länglicher Sechseckform darstellen, mit ungleicher Abschrägung nach beiden Längs-

seiten. Unter Umständen wachsen aus den sonst regelmäßig abgeschrägten Schmalseiten Nadeln hervor, so daß die Platten am Ende zerfranst erscheinen. Löslichkeitsbestimmungen ergaben für Alkohol in der Kälte ungefähr 1:500, in der Wärme 1:80. In Wasser ist die Löslichkeit anscheinend noch geringer. Der Schmp. liegt bei 202—203°. Die hellgelben Kristalle nehmen beim Schmelzen eine tiefere Färbung an.

5,6-Trimethylen-chinaldin, $C_{13}H_{13}N$, angular nach Formel IV, tritt bei der Chinaldinsynthese nur in sehr geringer Menge als Begleitkörper auf. Es wurde aus Petroläther in verästelten Gebilden erhalten, bestimmte Kristallformen durch Auskristallisieren konnten nicht festgestellt werden. Auch die Löslichkeitsverhältnisse der Base und ihrer Salze konnten nicht im Einzelnen ermittelt werden, sie stehen aber ohne Zweifel jenen der beschriebenen verwandten Verbindungen nahe. Der Schmp. liegt bei 53 bis 54°.

3'641 mg Sbst.: CO_2 5'180 $n/10$, H_2O 2'591 $n/10$.

$C_{13}H_{13}N$. Ber.: C 85'19, H 7'16.

Gef.: „ 85'36, „ 7'17.

Das Pikrat von IV lieferte beim Eindunsten der alkoholischen Lösung einen feinen gelben Niederschlag, unter dem Mikroskop meist die Form von Haferkörnern zeigend. Besser ausgebildete Kristalle erschienen als längliche Platten, die am Ende nach beiden Seiten gleichmäßig abgeschrägt waren (zum Unterschied vom Pikrat der Base III). Der Schmp. liegt bei 193 bis 194°, mehrere Grade tiefer als beim Pikrat der Base III.