

## Hydrinden-Derivate. VI

Einwirkung von Formaldehyd auf 6,7-Trimethylen-  
chinaldin und Konstitutionsnachweis

Von

J. LINDNER und J. HÄGER

Aus dem pharmaz.-chem. Institut der Universität Innsbruck

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

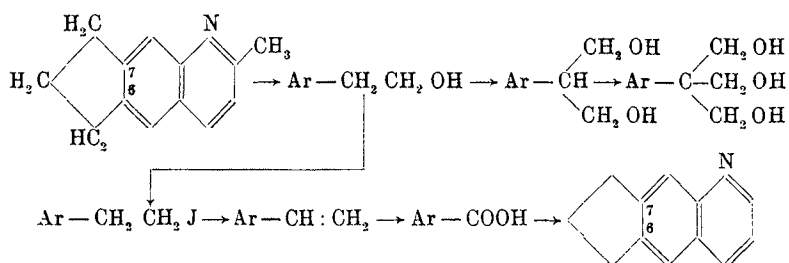
$\beta$ -Aminohydrinden kann formelmäßig bei der Chinaldinreaktion 5,6- oder 6,7-Trimethylen-chinaldin liefern. Die Durchführung der Synthese liefert nach den Angaben der vorangegangenen V. Mitteilung über Hydrinden-Derivate<sup>1</sup> fast ausschließlich eine einheitliche Chinaldinbase vom Schmp. 93—94°, nur in ganz geringer Menge konnte eine isomere Base gewonnen werden, die einen Schmp. von 53—54° zeigte. Für die Konstitutionsbestimmung konnte nur die reichlicher auftretende erstere herangezogen werden.

Die Überführung dieses Trimethylen-chinaldins in eine bekannte oder in eine auf eindeutigem Wege zugängliche Verbindung hätte durch einfache Oxydation versucht werden können. Unmittelbare Oxydation hätte jedoch voraussichtlich zu einer Chinolintricarbonsäure geführt, durch gleichzeitige Reaktion der Trimethylen- und Methylgruppe, die für einen Schmelzpunktvergleich wenig geeignet erschien. Mehr Aussicht versprach die Oxydation und Abspaltung der Methylgruppe allein und die damit verbundene Überführung des Chinaldins in das Trimethylenchinolin. Es mußte demnach die Methylgruppe unter Verschonung der Trimethylengruppe zur Carboxylgruppe oxydiert und abgespalten werden. Hierzu wurde die Kondensationsfähigkeit des  $\alpha$ -ständigen Methyls gegenüber Formaldehyd zufolge den Arbeiten von WILHELM KÖNIGS<sup>2</sup> ausgewertet. Die Einwirkung von Formaldehyd führt in drei Stufen zur Überführung des Methyls in eine Oxyäthyl-, Dioxy-isopropyl- und Trioxy-tertiärbutyl-Gruppe. Für den oxydativen Abbau sollte das primäre Kondensationsprodukt, das Trimethylen-chinolyläthanol erfaßt und über das

<sup>1</sup> J. LINDNER, A. BERGER und W. MIGNON, *Mh. Chem.* **72** (1939) 354, bzw. *S.-B. Akad. Wiss. Wien (IIb)* **148** (1939) 52.

<sup>2</sup> *Ber. dtsch. chem. Ges.*, **32** (1899) 223.

Jodäthylderivat in das  $\alpha$ -Vinyl-trimethylen-chinolin übergeführt werden, das einer Oxydation zur  $\alpha$ -Carbonsäure unter Erhaltung des Trimethylensystems zugänglich sein mußte. Die gesamte Reaktionsfolge wird durch die folgenden Formeln wiedergegeben, wobei die Anordnung des Fünfringes gemäß dem Endergebnis in 6, 7-Stellung vorausgenommen wird.



Aus der so behandelten Chinaldinbase konnte je nach dem, ob von Anfang das 6,7- oder 5,6-Trimethylenchinaldin vorlag, entweder das 6,7-Trimethylenchinolin nach obiger Formel oder das 5,6-Trimethylenchinolin hervorgehen. Beide Verbindungen waren durch eine vorangegangene Untersuchung nach Mitteilung IV<sup>3</sup> über Hydrindea-Derivate bekannt und standen für den Vergleich zur Verfügung.

Das aus dem Chinaldin auf dem angegebenen Wege erhaltene Chinolin erwies sich zuverlässig als identisch mit dem 6,7-Trimethylenchinolin der vorangegangenen Darstellung und Untersuchung. Es kommt demnach der Chinaldinbase, die aus  $\beta$ -Aminohydrinden nach DÖBNER-MILLER in überwiegender oder fast ausschließlicher Menge hervorgeht, die lineare Formel des 6,7-Trimethylenchinaldins zu.

### Experimenteller Teil.

Die Kondensation des Trimethylenchinaldins mit Formaldehyd wurde in ungefährender Anlehnung an die Versuche W. KÖNIGS (a. a. O.) durchgeführt. Um mit bekannten Mengen des Aldehyds zu arbeiten, wurden die Mischungen stets in zugeschmolzenen Glasröhren im Wasserbad erwärmt. Ein Versuch mit gleichen Mengen Chinaldin und 40%iger Formaldehydlösung, und zwar je 2 g, etwa  $2\frac{1}{2}$  Molen Aldehyd auf 1 Mol Base entsprechend, ließ erkennen, daß die Kondensation überwiegend zum sekundären und tertiären Reaktionsprodukt führte. Zur Richtschnur wurde

<sup>3</sup> Mh. Chem. 72 (1939) 335, bzw. S.-B. Akad. Wiss. Wien (IIb) 148 (1939) 33.

daher genommen, wenig Aldehyd zu verwenden, wobei ein Teil des Chinaldins unberührt blieb und zurückgewonnen wurde. Die Bildung sekundären Kondensationsproduktes konnte nicht völlig vermieden, aber doch zurückgedrängt werden. Die Trennung gelingt verhältnismäßig leicht, weil sich mit dem stufenweisen Eintreten einer, zweier oder dreier Carbinolgruppen zugleich auch die Löslichkeit in Petroläther, Äther, Alkohol und Wasser verschiebt. Als Beispiel sei angeführt:

7,8 g Trimethylen-chinaldin wurden mit 2,72 g einer 40%igen Formaldehydlösung, 0,85 Molen entsprechend, in ein birnenförmiges Glasgefäß eingeschlossen und 24 Stunden im Wasserbade erhitzt. Weil sich beim Erwärmen zwei flüssige Schichten bildeten, wurde häufig durchgeschüttelt, da die Reaktion an der Berührungsfläche die Bildung des sekundären und tertiären Produktes begünstigen würde. Der Inhalt bildete nach dem Erhitzen eine bräunliche, zähe Masse nebst einer wässerigen Schicht und noch nach Formaldehyd. Er wurde mit Wasser und etwas Alkohol in einen kleinen Scheidetrichter gespült und mit Kalilauge vorsichtig schwach alkalisch gemacht, darauf mehrmals mit je 20 cm<sup>3</sup> Petroläther ausgeschüttelt. Der Petroläther, abgegossen, filtriert, eingeengt, hinterließ beim Verdunsten hauptsächlich das unberührte Chinaldin, das im Wege des Mischschmelzpunktes identifiziert und zu rund 70% zurückgewonnen wurde.

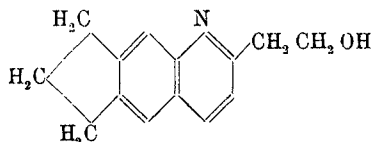
Der Inhalt des Scheidetrichters wurde nach der Behandlung mit Petroläther mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, wobei die vorhandene organische Substanz praktisch vollständig in Lösung ging (s. u.). Die gereinigten ätherischen Lösungen wurden mit geschmolzenem Calciumchlorid getrocknet und filtriert. Nach Einengen und Abkühlen kristallisierten kleine Drusen einer Substanz aus, deren Schmelzpunkte zwischen 106 und 115° lagen. Aus der weitgehend eingeengten Lösung schied sich schließlich ein bei ungefähr 70° schmelzender Körper ab, wobei hartnäckige Übersättigungserscheinungen beobachtet werden konnten. Der gleiche Körper war auch im letzten Verdunstungsrückstand enthalten.

Die erste, ober 100° schmelzende Ausscheidung wurde aus Äther umkristallisiert. Sie stellt im wesentlichen das Diol dar, das bei 121—122° schmilzt.

Der tiefer schmelzende, leichter lösliche Körper wurde unter Kochen in Petroläther gelöst. Beim Abkühlen schieden sich noch Reste des Diols aus. Aus der filtrierten, eingeengten Lösung dar-

auf eine Reinsubstanz, die nach nochmaligem Umkristallisieren bei 92—93° schmolz, mit dem ursprünglichen Chinaldin (Schmp. 93—95°) aber eine Schmelzpunktserniedrigung ergab. In dieser Verbindung lag das primäre Kondensationsprodukt vor.

War durch Verwendung größerer Mengen Aldehyd der zweiwertige Alkohol in größerer Menge oder auch der dreiwertige Alkohol entstanden, wie es insbesondere bei der erwähnten Vorprobe der Fall war, so ließ sich das mit Petroläther vorbehandelte Reaktionsgemisch mit Äther nicht oder doch nur sehr allmählich erschöpfen. Aus dem Äther wurde in diesem Falle als erste, schwerlösliche Ausscheidung eine gegen 140° schmelzende Substanz erhalten. Rascher konnte man diese durch Umlösen des letzten, schwerlöslichen Restes aus Alkohol (und Entfärben mit Tierkohle) gewinnen. Sie ließ sich schließlich auch aus Wasser umkristallisieren und auf einen Schmp. von 165° bringen und stellte den dreiwertigen Alkohol dar.



Das primäre Produkt, 2-Oxyäthyl-6,7-trimethylen-chinolin ist in Äther sehr leicht, in Petroläther ebenfalls noch löslich. Es wird in schönen Nadeln erhalten und schmilzt bei 92—93°.

3'334 mg Sbst.: CO<sub>2</sub> 4'379 n/10, H<sub>2</sub>O 2'340 n/10.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO. Ber. C 78'83, H 7'09.

Gef. „ 78'80, „ 7'08.

Das sekundäre Produkt, 2-Dimethylolmethyl-6,7-trimethylen-chinolin C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N—CH  $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$  ist in Petroläther und Wasser schwer löslich, leicht löslich in Äther, aus dem es in prismatischen Kristallen erhalten wird. Schmp. 121—122°.

3'481 mg Sbst.: CO<sub>2</sub> 4'298 n/10, H<sub>2</sub>O 2'448 n/10.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>. Ber. C 74'03, H 7'05.

Gef. „ 74'08, „ 7'09.

Das tertiäre Kondensationsprodukt, 2-Trimethylolmethyl-6,7-trimethylen-chinolin C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N—C  $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{---} \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \text{CH}_2 \text{ H} \end{matrix}$  ist in Petroläther fast unlöslich, schwer löslich auch noch in Äther, löslich in Alkohol

und auch noch in Wasser. Es wurde aus letzterem in einer lose zusammenhängenden Kristallmasse erhalten, Schmp. 165°.

3'268 mg Sbst.: CO<sub>2</sub> 3'830 n/10, H<sub>2</sub>O 2'243, n/10.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 70'19, H 7'01.

Gef. „ 70'32, „ 6'92.

Für die Überführung des Oxyäthyl-trimethylen-chinolins in das Jodäthyl- und Vinyl-Derivat konnten die Angaben JAKOB MEISENHEIMERS<sup>4</sup> ausgewertet werden, der übereinstimmende Umwandlungen mit  $\gamma$ -Pyridyläthanol und  $\gamma$ -Chinolyl-äthanol vorgenommen hat.

1 g Oxyäthyl-trimethylen-chinolin (Trimethylenchinolyl-äthanol), 4 g Jodwasserstoffsäure vom spez. Gewicht 1'96 und 0'3 g roter Phosphor wurden in einer zugeschmolzenen Glasröhre 5 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Das Jodhydrat des Jodäthyl-trimethylen-chinolins bildete nach dem Abkühlen gelbe spanartige Kristalle, die in Wasser schwer löslich waren. Die heiß filtrierte Lösung setzte beim Abkühlen kleinere, nadelförmige Kristalle ab, die bei 120° sinterten und bei 124° schmolzen, aber schon unter 100° dunklere Färbung annahmen.

Das freie 2-Jodäthyl-6,7-trimethylen-chinolin C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>J konnte durch Zusatz von Lauge zur Lösung und Ausschütteln mit Äther in Lösung erhalten werden. Die mit Calciumchlorid getrocknete und eingeeengte Lösung zeigte keine Neigung zur Kristallbildung und ließ bei vollständiger Verflüchtigung des Äthers zunächst eine ölige, gelbrote Substanz zurück, die bald unter Annahme einer hellgelben Farbe erstarrte und dann in Äther nicht mehr löslich war, wohl aber in Alkohol. Es handelte sich offenbar um den auch von MEISENHEIMER festgestellten Polymerisationsprozeß, der auf intermolekularer Anlagerung der Jodäthylgruppen an die tertiären Stickstoffatome der Pyridinringe beruht.

Zur Gewinnung des Vinyl-Derivates wurde abermals Jodhydrat des Jodäthyl-trimethylen-chinolins aus 1¼ g des Äthanol hergestellt. Dieses wurde mit einer Mischung von Wasser und Aceton gelöst, vom Phosphor abfiltriert, mit 10 g Ätznatron in konz. Lösung versetzt, wobei die Ausscheidung freier Base durch das Aceton vermieden war, und 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Darauf wurde Wasserdampf bis zur Verflüchtigung des Acetons durchgeleitet und die Base mit Äther aufgenommen.

<sup>4</sup> Liebigs Ann. Chem. 420 (1920) 190.

Das 2-Vinyl-6,7-trimethylen-chinolin trat beim Eindunsten des Äthers zunächst als gelbliche, gegen 60° sinternde und unscharf schmelzende Substanz auf. Durch Umkristallisieren aus Petroläther wurde es rein weiß erhalten in Form von kleinen, warzenartigen Kristalldrüsen. Es schmolz bei 65°.

2'907 mg Sbst.: CO<sub>2</sub> 4'179 n/10, H<sub>2</sub>O 1'910 n/10.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N. Ber. C 86'11, H 6'71.

Gef. „ 86'25, „ 6'62.

Das Vinyl-Derivat wurde behufs Überführung in die Carbonsäure in schwach schwefelsaurer Lösung mit Permanganat bei 0° oxydiert. 1 g der Base erforderte 241 cm<sup>3</sup> einer 0'8%igen Lösung. Der Braunstein wurde abfiltriert und mit Carbonatlösung ausgekocht, die Filtrate eingeeengt. Durch vorsichtiges Ansäuern konnten 0'35 g Carbonsäure unmittelbar gefällt werden, 0'12 g ließen sich noch aus dem Trockenrückstand der Lösung mit Benzol herauslösen.

Die 6,7-Trimethylen-chinolin-2-carbonsäure C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N·COOH ließ sich aus Äther, besser aus Benzol umkristallisieren und sah in feiner Verteilung weiß aus. Die aus Benzol ausfallenden prismatischen Kristalle zeigten noch gelbliche Färbung. Bei etwa 208—210° tritt Zersetzung ein.

3'196 mg Sbst.: CO<sub>2</sub> 3'898 n/10, H<sub>2</sub>O 1'665 n/10.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>. Ber. C 73'20, H 5'20.

Gef. „ 73'18, „ 5'25.

Die abschließende präparative Aufgabe bestand in der Überführung der letztbesprochenen Carbonsäure in die carboxylfreie Chinolinbase. 0'2 g der Säure wurden für den Zweck innig mit der zweifachen Menge von Bariumhydroxyd verrieben und im unteren Teil eines Glasröhrchens mit U-förmiger Einsenkung untergebracht. Das Röhrchen wurde mit dieser Stelle in ein Metallbad getaucht, auf der einen Seite mit einer feinen Kapillare versehen und unter Zuleitung eines schwachen Stickstoffstromes evakuiert. Bei einer Temperatur von 220—230° setzten sich im stromwärtigen Teil des Röhrchens Öltropfen ab, die bald fest wurden.

Das Destillat wurde mit Alkohol aufgenommen, mit Pikrinsäure gefällt und in Form des Pikrates aus Alkohol umkristallisiert. Die mit Ammoniak wieder frei gemachte Base, mit Petroläther aufgenommen, zeigte nach dem Verdunsten des Lösungsmittels zunächst einen Schmp. von 72—75°. Sie wurde zwischen

zwei Tonscherben gepreßt und samt diesen vorsichtig auf 75° erwärmt, worauf sich ein scharfer Schmp. von 79—80° ergab.

Da 5,6-Trimethylen-chinolin der Darstellung von J. LINDNER und J. SELLNER (a. a. O.) bei 43—44·5°, 6,7-Trimethylen-chinolin bei 79—80·5° schmolz, konnte die Identität mit letzterem bereits als feststehend gelten. Dieses Präparat älterer Herstellung zeigte bei neuerlicher Schmelzpunktbestimmung (unter Verwendung des gleichen Thermometers) 78·5—80° und beide Substanzen gaben im Verhältnis 1:1 gemischt keine Schmelzpunkterniedrigung.

Das Pikrat des neu gewonnenen Präparates zeigte gleichfalls das Verhalten von Pikrat des 6,7-Trimethylen-chinolins, Dunkel-färbung und undeutliches Schmelzen bei etwa 270°, während sich das Pikrat des 5,6-Trimethylen-chinolins unzersetzt bei 190° verflüssigt.