

Über das β -(4-Chinoly)-äthylamin und seine Derivate.

VI. Mitteilung über die Konstitution des Calycanthins.

Von

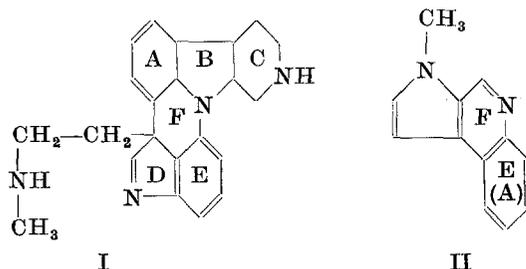
K. Eiter und E. Mrazek.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 3. Mai 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Mai 1952.)

Bei oxydativen Abbauprobeversuchen des Calycanthins mit Silberacetat wurde von dem einen von uns (K. E.) eine Verbindung $C_{12}H_{10}N_2$ ¹ erhalten, welche als 3-N-Methyl-4-pyrrochinolin (II) identifiziert werden konnte. Dieses Abbauprodukt konnte aus der Konstitutionsformel (I),



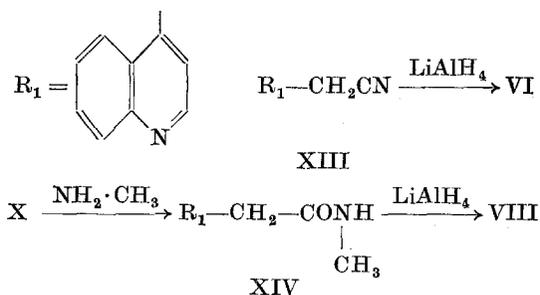
die für dieses Alkaloid seinerzeit von G. Barger und Mitarbeitern² vorgeschlagen und bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht widerlegt worden war, nur unter gewissen Annahmen verstanden werden. Die von Barger formulierte Methylaminoäthyl-Seitenkette hätte unter gleichzeitiger Zerstörung der Ringe A, B, C, D bzw. B, C, D, E und Dehydrierung zum Chinolinringsystem hin ringschließen müssen, wobei dann 3-N-Methyl-4-pyrrochinolin (II) gebildet worden wäre.

¹ Mh. Chem. 80, 607 (1949). Formel V dieser Arbeit ist durch obige Formel I zu ersetzen.

² J. chem. Soc. London 1939, 510.

Wurde dieses β -(4-Chinoly)-äthanol (XI) mit bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr umgesetzt, so resultierte hieraus ein ω -Brom-hydrobromid (XII), das als Rohprodukt sofort mit Ammoniak bzw. Methylamin zu den entsprechenden Aminen umgesetzt werden konnte. Das so gewonnene Amin (VI) war identisch mit der auf dem eingangs beschriebenen Wege hergestellten Base. Durch Formylierung des Chinolyläthylamins konnte die ω -N-Formylverbindung (VII) hergestellt werden, welche nach Reduktion mit LiAlH_4 die N-monomethylierte Base (VIII) ergab, die wieder mit der durch Umsatz des Brom-hydrobromids (XII) mit Methylamin erhaltenen Verbindung identisch war.

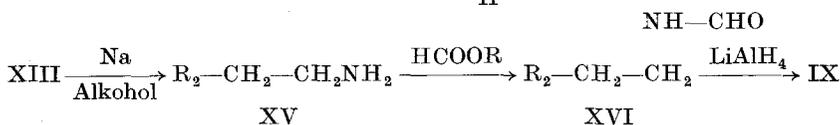
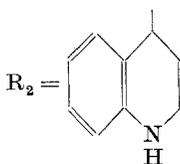
Zwei weitere Wege hätten theoretisch ebenfalls zum β -(4-Chinoly)-äthylamin (VI) und seiner ω -N-Methylverbindung (VIII) führen müssen, und zwar die Reduktion des 4-Chinoly-acetonitrils (XIII) bzw. die Reduktion des 4-Chinoly-essigsäure-N-methylamids (XIV) mit LiAlH_4 . Das gleichfalls von *W. Borsche* und *L. Bütschli*⁶ bereits beschriebene 4-Chinoly-acetonitril (XIII) wurde sowohl in Äther als auch in Tetrahydrofuran der LiAlH_4 -Reduktion unterworfen, wobei zu unserer Überraschung jedoch nur Spuren des gesuchtenamins isoliert werden konnten. Die unter gleichen Bedingungen versuchte Reduktion des 4-Chinoly-N-methyl-acetamids (XIV), das durch Umsatz des 4-Chinolyessigsäure-äthylesters mit Methylaminlösung in guter Ausbeute erhalten worden war, ergab ebenfalls nur Spuren der methylierten Base. 4-Chinoly-



acetonitril (XIII) war jedoch das gegebene Ausgangsmaterial, aus welchem durch Reduktion mit Natrium-Alkohol sofort das β -(4-1,2,3,4-Tetrahydrochinoly)-äthylamin (XV) erhalten werden konnte. Diese ölige Base zeichnet sich wie auch einige noch zu beschreibende Derivate des Tetrahydrochinolins dadurch aus, daß keine kristallisierenden Pikrate herstellbar sind. Versuche, kristallisierte N-acylierte Derivate herzustellen, waren jedenfalls bei Verwendung von Acetanhydrid und p-Nitrobenzoylchlorid erfolglos. Das Tetrahydrochinoly-äthylamin (XV) ergab nach der Formylierung mit Ameisensäureester eine destillierbare ölige Verbindung (XVI), welche nach langem Stehen Kristallisationstendenzen

zeigte. Auch diese Formylverbindung (XVI) konnte wieder durch Reduktion mit LiAlH_4 in die ω -N-methylierte Base (IX) überführt werden, die gleichfalls ölig war und kein kristallisiertes Pikrat ergab.

Auffälligerweise zeigte das β -(4-1,2,3,4-Tetrahydrochinoly)-äthylamin (XV), seine Formylverbindung (XVI) und die entsprechende N-Methylverbindung (IX) mit *Ehrlichs* Aldehyd und konz. Salzsäure eine intensive Rotviolett-färbung, wie sie sonst nur in der Pyrrol- bzw. Indolreihe beobachtet werden kann.

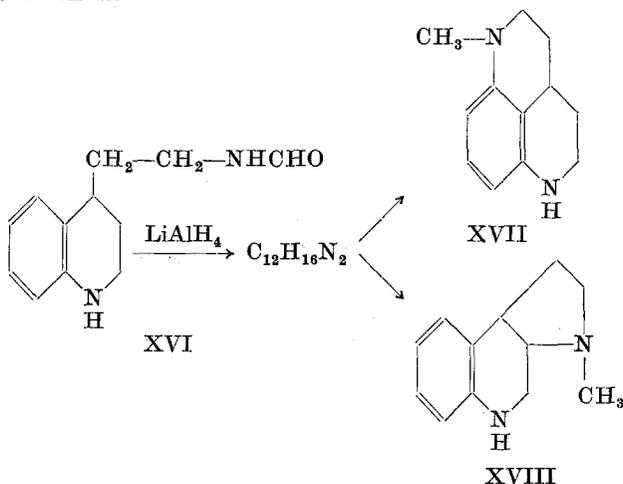


Mit dem β -(4-1,2,3,4-Tetrahydrochinoly)-N-methyläthylamin (IX) hatten wir also die für Ringschlußversuche mit Silberacetat gewünschte Verbindung in Händen; die Oxydationsversuche, welche in Analogie zum Naturstoff unter Dehydrierung Ringschluß zum 3-N-Methyl-4-pyrrochinolin (II) ergeben sollten, verliefen jedoch nicht in der als Arbeits-hypothese angenommenen Weise. Bei einem solchen Oxydationsversuch wurde nur β -(4-Chinoly)-N-methyl-äthylamin (VIII) erhalten; Silberacetat bewirkte also ausschließlich die Dehydrierung des Pyridinkernes ohne sekundäre Zyklisation. Wurde β -(4-Chinoly)-N-methyl-äthylamin (VIII) darüber hinaus nochmals längere Zeit mit Silberacetat gekocht, so konnte neben unverändertem β -(4-Chinoly)-N-methyl-äthylamin in geringen Mengen auch 4-Äthylchinolin als Pikrat isoliert werden. Diese Versuche lassen es sehr wahrscheinlich erscheinen, daß im Calycanthin das Pyrrochinolinringsystem bereits vorhanden und demnach die Strukturformel nach *Barger* unzutreffend ist.

Daß Zyklisationen der N-alkylierten β -(4-1,2,3,4-Tetrahydrochinoly)-äthylamine unter gewissen Umständen erfolgen, konnten wir, allerdings bei einer wesentlich anderen Reaktion als sie die Silberacetatoxydation darstellt, beobachten. Wird nämlich die N-Formylverbindung des β -(4-1,2,3,4-Tetrahydrochinoly)-äthylamins (XVI) in Tetrahydrofuran mit LiAlH_4 bestimmter Provenienz reduziert, so erhält man neben der erwarteten öligen N-Methylverbindung (IX) als Vorlauf bei der Hochvakuumfraktionierung des anfallenden Substanzgemisches eine Verbindung vom Schmp. 148° , welche sich überraschenderweise durch große Kristallisationsfreudigkeit auszeichnet.

Nur bei Verwendung eines Lithiumaluminiumhydrids, das äußerlich dunkelgrau und kristallin erschien, wie wir es als „Lithiumaluminiumhydrid practical“ von der Firma „Fluka“, St. Gallen (Schweiz), bezogen hatten, waren diese Versuche reproduzierbar. LiAlH_4 der gleichen Firma mit der Bezeichnung „Lithiumaluminiumhydrid purum“, welches hellgrau und pulvrig war, führte bei der Reduktion der Formylverbindung (XVI) ausschließlich zum N-Methylprodukt (IX). Eine Nachfrage bei der Erzeugerfirma erbrachte keine Angaben über die genaue analytische Zusammensetzung des einen oder anderen Lithiumaluminiumhydrids; nach Angabe der Firma „Fluka“ kommt das seinerzeitige „Lithiumaluminiumhydrid practical“ jetzt infolge seines hohen LiAlH_4 -Gehaltes nur mehr unter der Bezeichnung „Lithiumaluminiumhydrid purum“ in den Handel. Die von uns beobachtete Verschiedenheit der Präparate im äußeren Aussehen wurde ohne Erklärung bestätigt.

Die unter diesen interessanten Bedingungen erhaltene Verbindung vom Schmp. 148° besitzt die Bruttoformel $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$; die Substanz enthält eine N-Methylgruppe und ein nach *Zerevitinoff* bestimmbares aktives H-Atom. C-Methylgruppen nach *Kuhn-Roth* waren nicht nachweisbar. Für die Verbindung können zwei Konstitutionsformeln aufgestellt werden (XVII), (XVIII), die sich dadurch unterscheiden, daß der Ringschluß der Methyl-aminoäthyl-Seitenkette bzw. einer intermediären Vorstufe einmal nach Stellung 3 (XVIII), das andere Mal nach Stellung 5 (XVII) erfolgt sein müßte.



Die *Ehrlichsche* Reaktion mit Dimethylaminobenzaldehyd und konz. Salzsäure war sehr stark positiv, ein Befund, welcher angesichts der Tatsache, daß auch die hydrierten Chinolyl-äthylamine positiven Ausfall der Farbreaktion geben, nicht mehr die ursprüngliche Beweiskraft besitzt.

Das UV-Absorptionsspektrum der Verbindung vom Schmp. 148° zeigt gegenüber dem Spektrum des 3-N-Methyl-4-pyrrochinolins Ab-

weichungen, vor allem was die kurzwellige Bande des Spektrums und die Extinktionen betrifft. Die infolge weitgehender Hydrierung erwartete Verschiebung der Absorptionsbanden in den kurzwelligen Bereich konnte im Spektrum nicht beobachtet werden.

Bei Annahme einer hydrierten Pyrrochinolinstruktur für die fragliche Verbindung vom Schmp. 148° war es naheliegend zu versuchen, ob ein β -(2-1,2,3,4-Tetrahydrochinoly)-N-formyl-äthylamin (XX) bei der Reduktion mit LiAlH_4 unter den gleichen Bedingungen, wie sie beim 4-Isomeren eingehalten wurden, ebenfalls eine Zyklisierung erleidet.

Das für diese Untersuchungen benötigte β -(2-1,2,3,4-Tetrahydrochinoly)-äthylamin (XIX) haben wir nach den Angaben von R. Hupe und A. Schrammer⁹ hergestellt. Nach Formylierung mit Ameisensäureester erhielten wir eine *w*-N-Formylverbindung (XX), die bei der Reduktion mit LiAlH_4 nur eine

N-Methylverbindung (XXI) ergab. Das isomere N-Formylamin (XX) erleidet also keine Zyklisierung.

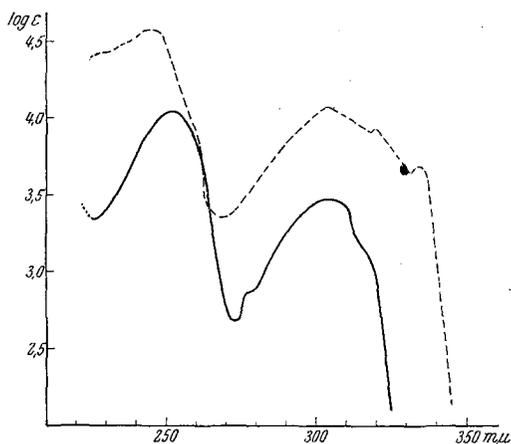
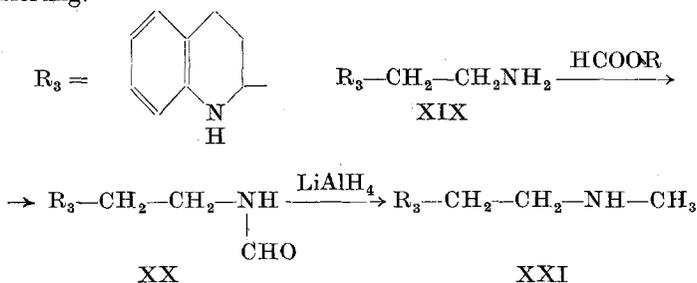


Abb. 1. ———: Verbindung von Schmp. 148° . (In Dioxan.)
-----: 3-N-Methyl-4-pyrrochinolin. (In Dioxan.)



Beim gegenwärtigen Stand der experimentellen Ergebnisse erscheint für das Reduktionsprodukt der Verbindung XVI mit LiAlH_4 die Strukturformel XVII am ehesten zutreffend zu sein; wir glauben dies um so mehr, als beim Vorliegen einer Pyrrochinolinstruktur ein ähnlicher Ringschluß

⁹ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 177, 315 (1928).

auch vom entsprechenden β -(2-1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl)-N-formyl-äthylamin hätte erfolgen müssen.

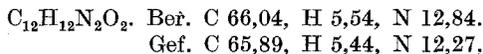
Über den Ablauf dieser eigenartigen Zyklisation kann man sich wohl mancherlei Vorstellungen machen. Endgültiges wird jedoch erst nach Beschaffung größerer Mengen Ausgangsmaterials und Beibringung weiterer experimenteller Befunde gesagt werden können.

Experimenteller Teil¹⁰.

β -(4-Chinolyl)- β -oxy-äthylamin (IV).

2,02 g des Nitroalkohols (III) wurden in 4 ml Äthanol gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 8,1 g $\text{SnCl}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$ in 15 ml konz. HCl versetzt. Die Reduktion wird durch 1stünd. Erwärmen am Wasserbad vollendet; nach dem Verdünnen mit Wasser wurde stark alkalisiert und mit Äther extrahiert. Der Extrakt ergab nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels ein Öl, das durch Vakuumdestillation gereinigt wurde. Bei 160 bis 180° Luftbadtemp. und 0,1 Torr gingen 1,35 g eines gelblichen zähen Öles über.

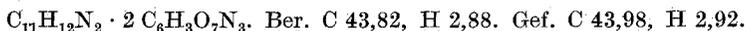
Die N-Formylverbindung (IVa) entstand beim 2stünd. Erhitzen von 110 mg des Aminoalkohols (IV) und 2 ml Ameisensäureester im Bombenrohr auf 100°; nach dem Abdampfen des überschüssigen Esters kristallisierte die N-Formylverbindung nach einigem Stehen. Aus Alkohol-Äther oder Tetrahydrofuran umgelöst besitzt die Formylverbindung den Schmp. 161°. Ausbeute 102 mg.



β -(4-Chinolyl)-äthylamin (VI).

200 mg Aminoalkohol wurden mit 3 g POCl_3 3 Stdn. am Wasserbad erwärmt, auf Eis gegossen und über Nacht stehen gelassen. Der mit Soda alkalisierten Lösung wurde durch Ausschütteln mit Chloroform die halogenierte Base entzogen. Es wurden 62 mg einer Verbindung erhalten, welche wenig stabil erschien und deshalb sogleich in 5 ml Alkohol gelöst mit 50 mg 5%igem Pd-Tierkohlekatalysator hydriert wurde. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff und Filtration des Katalysators hinterließ die alkohol. Lösung nach dem Abdunsten ein leicht bewegliches Öl, das im Vak. bei 0,1 Torr zwischen 100 und 110° Luftbadtemp. farblos überdestillierte. Ausbeute 17 mg.

Beim Versetzen der benzolischen Lösung des Amins (VI) mit benzol. Pikrinsäure fällt zuerst ein öliges Pikrat an, das nach einigem Erwärmen kristallin wird. Dieses rotgelbe, am besten aus Methanol oder Aceton unlösliche Pikrat zeigt bei 192 bis 194° einen Umwandlungspunkt und schmilzt bei 220° u. Zers.



β -(4-Chinolyl)-äthanol (XI).

Zu einer Lösung von 420 mg LiAlH_4 in 150 ml absol. Äther wurden 2,17 g Chinolyl-4-essigsäureäthylester (Schmp. 64°) in 100 ml absol. Äther gelöst

¹⁰ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

langsam zugetropft. Die heftige Reaktion wird durch weiteres $\frac{1}{4}$ stünd. Erwärmen unter Rückfluß vervollständigt. Nach dem Löschen des überschüssigen LiAlH_4 mit wenig Wasser läßt man vom Hydroxydniederschlag absitzen, filtriert unter Nachwaschen mit Äther durch ein Faltenfilter und dampft nach dem Trocknen den Äther ab. Der Eindampfrückstand wurde durch Vakuumdestillation gereinigt; der Alkohol ging bei 0,1 Torr und 150 bis 170° Luftbadtemp. als schwach gelbliches Öl in 94%iger Ausbeute über.

Mit alkohol. Pikrinsäure konnte in üblicher Weise ein rotes, in Alkohol mäßig lösliches Pikrat vom Schmp. 156 bis 157° abgetrennt werden. Dieser Schmp. ist in Übereinstimmung mit den bereits erwähnten früheren Angaben.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. C 50,75, H 3,51. Gef. C 50,55, H 3,80.

β -(4-Chinolyl)-äthylamin (VI).

2,5 g β -(4-Chinolyl)-äthanol und 5 ml bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure wurden im Bombenrohr 15 Stdn. im Wasserbad erhitzt; die überschüssige Bromwasserstoffsäure wurde im Vak. verdampft und der Rückstand in methanol. Lösung mit 8 ml gesättigtem alkohol. Ammoniak bei Gegenwart von zirka 50 mg CuSO_4 im Bombenrohr 15 Stdn. im Wasserbad erhitzt. Der mit Wasser verdünnte Bombeninhalte wurde mit Äther extrahiert und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Im Hochvak. destillierte bei einer Luftbadtemp. von 100 bis 110° ein farbloses Öl über, welches 611 mg wog. Das aus diesem Amin hergestellte Pikrat besaß einen Umwandlungspunkt bei 192 bis 194° und schmolz bei 220° u. Zers. Es war mit dem bereits beschriebenen Pikrat des β -(4-Chinolyl)-äthylamins identisch.

611 mg des Amins (VI) mit 4 ml Ameisensäureäthylester 2 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt, ergaben nach der Aufarbeitung 425 mg der N-Formylverbindung VII, die bei 0,1 Torr und 170 bis 190° Luftbadtemp. überging.

β -(4-Chinolyl)-N-methyl-äthylamin (VIII).

In einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben wurden 180 mg LiAlH_4 in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und die in eine kleine Glaskugel destillierte N-Formylverbindung mittels eines Drahtes durch den Kühler in die Dampfzone des siedenden Lösungsmittels eingehängt. Nach 12stünd. Kochen wurde die Reduktion abgebrochen, das überschüssige LiAlH_4 mit wenig Wasser gelöscht, mit Lauge alkalisiert und mit Äther extrahiert. Bei diesem Ansatz wurden 270 mg der N-Methylverbindung erhalten, die bei 110° Luftbadtemp. und 0,1 Torr als leicht bewegliches, fast farbloses Öl destillierten.

Das mit alkohol. Pikrinsäure hergestellte gelbe Pikrat schmilzt bei 183°. Die Verbindung ist in Aceton und Alkohol schwer löslich.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. C 52,05, H 4,13. Gef. C 52,27, H 4,29.

Aus 1,78 g β -(4-Chinolyl)-äthanol wurde in der bereits angegebenen Weise das Hydrobromid des β -(4-Chinolyl)-äthylbromids hergestellt, welches mit 8 ml 33%iger Methylaminlösung und zirka 50 mg CuSO_4 im Bombenrohr 8 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt wurde. Nach Extraktion und Vakuumdestillation konnten 655 mg der öligen N-Methylverbindung isoliert werden, deren Pikrat mit dem oben beschriebenen Pikrat vom Schmp. 183° identisch war.

4-Chinolylelessigsäure-N-methylamid (XIV).

1,5 g 4-Chinolylelessigsäureäthylester wurden mit 10 ml 33%iger Methylaminlösung bei Zimmertemp. unter häufigem Umschwenken umgesetzt. Nach 2 Tagen war der Ester in Lösung gegangen, worauf die überschüssige Methylaminlösung im Vak. abgedampft und der verbleibende Rückstand aus Alkohol umgelöst wurde. Man erhielt so 1,1 g einer weißen, kristallisierten Verbindung vom Schmp. 144°. Kleine Mengen dieses Säureamids lassen sich unter geringer Zersetzung bei 0,1 Torr und 140 bis 160° Luftbadtemp. destillieren.

$C_{12}H_{12}ON_2$. Ber. NCH_3 7,52. Gef. NCH_3 7,77.

 β -(4-1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl)-äthylamin (XV).

1,3 g 4-Chinolyl-acetonitril in 50 ml absol. Äthanol gelöst, wurden portionenweise mit 3 g metall. Natriums am Wasserbad versetzt. Nach vollständiger Lösung des Natriums wurde mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure schwach angesäuert und im Vak. zur Entfernung des Alkohols eingedampft; schließlich wurde die alkalisierte Lösung mit Äther extrahiert und nach einer üblichen Aufarbeitung 970 mg des Amins (XV) erhalten. Die Verbindung geht im Vak. bei 0,1 Torr und 140 bis 160° Luftbadtemp. als viskoses, leicht gelb gefärbtes Öl über.

950 mg des obigen Amins wurden mit 8 ml Ameisensäureäthylester in der bereits öfter beschriebenen Weise umgesetzt und aufgearbeitet. Hierbei wurden 870 mg Formylverbindung (XVI) erhalten, welche auch im Vak. destillierbar war.

 β -(4-1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl)-N-methyl-äthylamin (IX).

850 mg der N-Formylverbindung ergaben bei der Reduktion mit 390 mg $LiAlH_4$ purum der Firma „Fluka“, welches äußerlich weißlichgrau und mit porös gesinterten Stücken durchsetzt erschien, in 20 ml absol. Tetrahydrofuran nach der gewöhnlichen Aufarbeitung und Vakuumdestillation 645 mg eines zäheren Öles, von welchem ein Pikrat nicht darstellbar war.

$C_{12}H_{18}N_2$. Ber. C 75,74, H 9,54, NCH_3 7,90.
Gef. C 75,00, H 9,37, NCH_3 8,42.

Wurden z. B. 300 mg der gleichen N-Formylverbindung mit 125 mg „ $LiAlH_4$ pract.“, das dunkelgrau und kristallin aussah, in 15 ml Tetrahydrofuran reduziert, so erhielt man nach derselben Aufarbeitung wie oben bei der anschließenden Vakuumdestillation bei 0,1 Torr und 90 bis 100° Luftbadtemp. 99 mg eines sublimierenden Vorlaufs, während bei 110° als Öl 150 mg des β -(4-1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl)-N-methyläthylamins übergingen. Der kristallisierte Vorlauf konnte aus Äther umgelöst werden und schmolz bei 148°.

$C_{12}H_{16}N_2$. Ber. C 76,55, H 8,57, N 14,88, akt. H 0,535, NCH_3 7,99.
Gef. C 76,42, H 8,53, N 14,86, akt. H 0,562, NCH_3 8,00.

Dehydrierung des β -(4-1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl)-N-methyläthylamins mit Silberacetat.

520 mg des hydrierten Amins (IX) wurden in 100 ml 1%iger Essigsäure gelöst und mit 3 g Silberacetat am Rückfluß 6 Stdn. zum gelinden Sieden erhitzt. Die anfänglich stark schäumende Lösung färbte sich infolge ab-

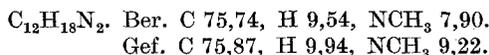
geschiedenen Silbers allmählich schwarz. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, ammoniakalisch gemacht und im Extraktor mit Äther extrahiert. Der Extrakt ergab bei der Vakuumdestillation 52 mg eines bei 0,1 Torr und 110° Luftbadtemp. übergelenden Öles, welches mit alkohol. Pikrinsäure ein Pikrat vom Schmp. 182° lieferte. Dieses gelbe Pikrat zeigte im Gemisch mit dem bei 183° schmelzenden Pikrat des β -(4-Chinoly)-N-methyl-äthylamins keine Schmp.-Depression.

β -(2-1,2,3,4-Tetrahydrochinoly)-N-formyl-äthylamin (XX).

1,6 g β -(2-1,2,3,4-Tetrahydrochinoly)-äthylamin wurden mit 8 ml Ameisensäureäthylester in die Formylverbindung überführt; bei 0,1 Torr und 160 bis 180° Luftbadtemp. kamen 1,2 g eines viskosen Öles.

β -(2-1,2,3,4-Tetrahydrochinoly)-N-methyl-äthylamin (XXI).

400 mg der vorstehenden Formylverbindung wurden in 20 ml Tetrahydrofuran mit 170 mg des gleichen LiAlH_4 pract., wie es zur Darstellung der vorhin beschriebenen Verbindung vom Schmp. 148° (XVII, XVIII) verwendet wurde, reduziert. Nach der Aufarbeitung fiel als einzige Fraktion bei der Vakuumdestillation bei 0,1 Torr und 110 bis 120° Luftbadtemp. ein schwach gelbliches Öl an. Ausbeute 250 mg.



Die C-, H-, N-Analysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.