

Synthesen von Derivaten des 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolins

Von

O. Hromatka, F. Sauter, M. Knollmüller und P. Stütz

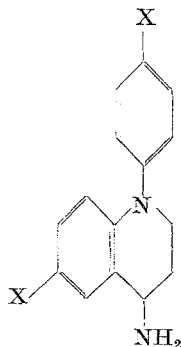
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 12. September 1966)

1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinderivate mit Substituenten (Methyl, Äthyl, Chlor, Methoxyl) in Stellung 6 und/oder 4' wurden dargestellt: Cyclisierung der entsprechenden β -(Diphenylamin-N)-propionsäuren lieferte die 4-Oxoverbindungen. Die 4-Aminoderivate wurden durch Reduktion der 4-Hydroximinoverbindungen hergestellt.

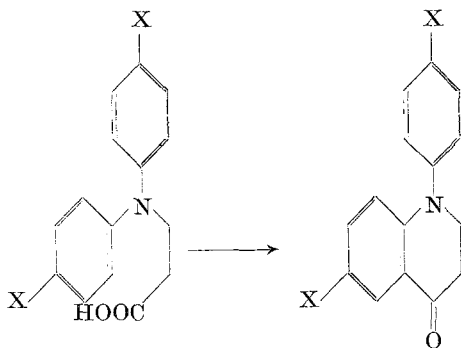
1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives with substituents (methyl, ethyl, chloro, methoxyl) in position 6 and/or 4' were synthesized: cyclization of the corresponding diphenylaminopropionic acids yielded the 4-oxo compounds. The 4-amino derivatives were prepared by reduction of the 4-hydroximinoo compounds.

In Fortsetzung unserer Arbeiten über stickstoffhaltige Heterocyklen wurden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel synthetisiert:



Dabei bedeutet X Alkyl (Methyl oder Äthyl), Chlor oder Methoxyl; auch kann eines der beiden X gleich H sein.

Der Grundkörper dieser Reihe, das unsubstituierte 1-Phenyl-4-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, wurde von uns vor einiger Zeit dargestellt¹. Die Synthese der vorliegenden Verbindungen erfolgte durch Cyclisierung der entsprechend kernsubstituierten β -(Diphenylamin-N)-propionsäuren mittels ZnCl_2 in Eisessig/Essigsäureanhydrid zu den substituierten 1-Phenyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen:



(Bedeutung von X wie oben)

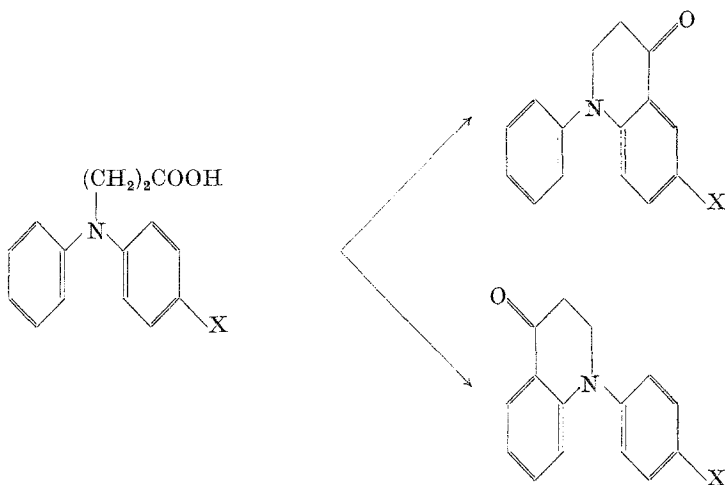
Diese wurden anschließend in die entsprechend substituierten 4-Hydroximinoverbindungen übergeführt, welche dann zu den gewünschten 4-Aminoverbindungen reduziert wurden. Die Darstellung der als Ausgangsmaterialien verwendeten β -(Diphenylamin-N)-propionsäuren wurde von uns schon früher beschrieben².

Nr.	Substituent in 4	Substituent in 6	Substituent in 4'
1	=O	—CH ₃	—CH ₃
2	=NOH	—CH ₃	—CH ₃
3	—NH ₂	—CH ₃	—CH ₃
4	=O	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅
5	=NOH	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅
6	—NH ₂	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅
7	=O	—H	—Cl
8	=O	—Cl	—H
9	=NOH	—H	—Cl
10	=NOH	—Cl	—H
11	—NH ₂	—H	—Cl
12	—NH ₂	—Cl	—H
13	=O	—H	—OCH ₃
14	=O	—OCH ₃	—H
15	=NOH	—H	—OCH ₃
16	=NOH	—OCH ₃	—H
17	—NH ₂	—H	—OCH ₃

¹ O. Hromatka und F. Sauter, Mh. Chem. **97**, 1011 (1966).

² O. Hromatka, F. Sauter, M. Knollmüller und P. Stütz, Mh. Chem. **97**, 1021 (1966).

Im Falle der Verwendung von monosubstituierten β -(Diphenylamin-N)-propionsäuren waren bei den Ringschlußreaktionen naturgemäß zwei isomere Ketone zu erwarten:



Tatsächlich konnten in allen Fällen beide Reaktionsprodukte nachgewiesen werden. Ihre Isolierung erfolgte beim Isomerenpaar **13**—**14** über Löslichkeitsunterschiede der Ketone, beim Isomerenpaar **7**—**8** ebenfalls durch Löslichkeitsunterschiede bzw. durch chromatographische Trennung der Oxime **9**—**10**.

Die Strukturzuordnung der beiden isomeren Ketone **7**—**8** und **13**—**14** sowie der daraus abgeleiteten Folgeprodukte (z. B. Oxime **9**—**10** und **15**—**16**) ergab sich aus den IR-Spektren: alle in Stellung 4' unsubstituierten Verbindungen zeigten stark ausgeprägt die für aromatische Monosubstitution charakteristische Bande bei 695 cm^{-1} , die bei den in 4' substituierten Isomeren fehlte. Als zusätzlicher Strukturbeweis diente die Synthese der einen Komponente des Isomerenpaares **13**—**14** auf chemisch eindeutigem Wege: Umsetzen von nach³ hergestelltem 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin mit p-Bromanisol ergab, wenn auch in geringer Ausbeute, 1-(4'-Methoxyphenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, das sich als mit **13** identisch erwies.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert. Alle Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

³ *W. S. Johnson, E. L. Woroch und B. G. Buell, J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 1901 (1949).

1-(p-Tolyl)-4-oxo-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (1)

5,0 g β -(4,4'-Dimethyl-diphenylamin-N)-propionsäure in 150 ml AcOH und 10 ml Ac₂O wurden bei 90° (Innentemp.) mit einer Lösung von 3,0 g wasserfr. ZnCl₂ in 30 ml Ac₂O versetzt und anschl. 7 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eingießen in etwa 3 l Wasser und Zusatz von K₂CO₃ schied sich ein bräunliches Öl an der Oberfläche ab, welches beim Stehen durchkristallisierte. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit verd. Lauge, verd. Säure und Wasser gewaschen. Trockenes Rohprodukt: 3,9 g, Schmp. 75—77°. Bei 120—130° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr destillierte **1** als gelbl., sehr viskoses Öl, welches langsam durchkristallisierte.

C₁₇H₁₇NO. Ber. C 81,24, H 6,82, N 5,57.
Gef. C 80,99, H 6,97, N 5,60.

1-(p-Tolyl)-4-hydroximino-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (2)

3,8 g **1** in 50 ml EtOH wurden mit einer Lösung von 2,0 g Hydroxylaminhydrochlorid in 2 ml Wasser sowie mit 3,0 ml Pyridin versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der schon im Laufe der Reaktion abgeschiedene Niederschlag abgesaugt, mit EtOH und Wasser gewaschen und über CaCl₂ getrocknet: 3,5 g **2**; farblose Kristalle, nach Umkrist. aus EtOH, Schmp. 200—202°.

C₁₇H₁₈N₂O. Ber. C 76,66, H 6,81, N 10,52.
Gef. C 76,49, H 6,49, N 10,65.

1-(p-Tolyl)-4-amino-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (3)

In eine Lösung von 4,3 g **2** in 500 ml EtOH wurden 250 g 2,5proz. Natriumamalgam eingetragen und im Verlauf von 2 Stdn. 50 ml AcOH bei Rückflußtemp. zugetropft. Nach Abtrennung des Quecksilbers und Einengen der Lösung wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. Eindampfen der über K₂CO₃ getrockneten Ätherlösung ergab 3,5 g Base als bräunl. Öl. Bei 170 bis 180° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr destillierte **3** als viskoses, gelbl. Öl.

Maleimat: durch Versetzen der EtOH-Lösung der Base mit einem kleinen Überschuß an Maleinsäure und Zusatz von Äther. Nach Umkrist. aus EtOH farblose Nadeln, Zersp. 177—180°.

C₁₇H₂₀N₂ · C₄H₄O₄. Ber. C 68,46, H 6,57, N 7,60.
Gef. C 68,53, H 6,56, N 7,66.

1-(4'-Äthylphenyl)-4-oxo-6-äthyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (4)

11,4 g β -(4,4'-Diäthyl-diphenylamin-N)-propionsäure in 300 ml AcOH und 20 ml Ac₂O wurden bei 90° mit 6,0 g wasserfr. ZnCl₂ in 60 ml Ac₂O versetzt und nach 7 Min. Erhitzen unter Rückfluß noch heiß in 3 l Wasser gegossen. Nach Zusatz von K₂CO₃ bis zum pH = 4 schied sich ein bräunliches Öl ab, das mit Äther extrahiert und nach wiederholtem Ausschütteln mit verd. NaOH über Na₂SO₄ getrocknet wurde. Abdest. des Äthers ergab 10,0 g Rohketon **4**, welches sofort zum Oxim weiterverarbeitet wurde.

1-(4'-Äthylphenyl)-4-hydroximino-6-äthyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (5)

6,9 g **4** (Rohprodukt) wurden in 50 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 7,0 g Hydroxylaminhydrochlorid in 7 ml Pyridin und 7 ml Wasser

4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen 5,5 g **5**, gelbliche Nadeln, Schmp. 167—169°, Umwandlung bei 162—163°. Versetzen des Filtrates mit Wasser gab weitere 1,7 g Rohoxim.

$C_{19}H_{22}N_2O$. Ber. C 77,52, H 7,53, N 9,51.

Gef. C 77,64, H 7,31, N 9,46.

1-(4'-Äthylphenyl)-4-amino-6-äthyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (6)

4,5 g **5** in 500 ml *EtOH* wurden mit 250 g 2,5proz. Na-Amalgam versetzt. Anschließend wurden im Verlauf von 2 Stdn. 50 ml *AcOH* bei Rückflußtemp. zugeotropft. Nach einer weiteren Stde. Erhitzen auf Rückflußtemp. wurde die alkohol. Phase vom Quecksilber abdekantiert und im Vak. stark eingengt. Beim Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit etwa 4 n-HCl fielen 3,85 g schwerlösliches Hydrochlorid aus (Zersp. 188°). Das Filtrat wurde mit NaOH alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert.

3,5 g Hydrochlorid wurden mit warmer 2 n-NaOH digeriert und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdest. des Äthers blieben 3,0 g gelbliches Öl zurück. **6** destillierte bei 165—170° (Luftbadtemp.) und 0,005 Torr als viskoses Öl.

Maleinat: Aus Äthanol farblose Kristalle, Zersp. 166—168°.

$C_{19}H_{24}N_2 \cdot C_4H_4O_4$. Ber. C 69,68, H 7,12, N 7,07.

Gef. C 69,81, H 7,07, N 6,93.

Gemisch aus 1-(4'-Chlorphenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (7)

und 1-Phenyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-chlor-chinolin (8)

12,4 g β -(4-Chlordiphenylamin-N)-propionsäure in 300 ml *AcOH* und 20 ml Ac_2O wurden bei 90° mit einer Lösung von 6,0 g $ZnCl_2$ in 60 ml Ac_2O versetzt. Nach 20 Min. Erhitzen unter Rückfluß wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingengt und in Wasser gegossen; das ausfallende Öl wurde in Äther aufgenommen, durch Schütteln mit verd. KOH gereinigt und die Lösung über K_2CO_3 getrocknet. Abdest. des Äthers ergab 10,0 g eines bräunlichen, viskosen Öls, welches ohne weitere Reinigung zur Oximbildung verwendet wurde.

1-(4'-Chlorphenyl)-4-hydroximino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (9)

10,0 g des obigen Gemisches, 8,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 8 ml Pyridin wurden 6 Stdn. in 160 ml *EtOH* unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in etwa 3 l Wasser gegossen und schwach angesäuert. Nach einigem Stehen wurde der Niederschlag abgesaugt, mit sehr verd. HCl und Wasser gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet. Ausb. praktisch quantitativ.

Das Isomerengemisch schmilzt langsam zwischen 80 und 170°. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Methanol konnte die höherschmelzende, in Methanol weniger lösliche Verbindung **9** rein erhalten werden: gelbliche Kristalle, Schmp. 173—176° (nach einer Veränderung der Kristallform bei etwa 170°).

$C_{15}H_{13}ClN_2O$. Ber. C 66,06, H 4,80, Cl 13,00.

Gef. C 65,92, H 4,75, Cl 13,20.

1-(Phenyl)-4-hydroximino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (10)

Das in der Mutterlauge von **9** enthaltene **10** wurde durch Abdestillieren des Methanols, Aufnehmen des Rückstandes in Benzol und Chromato-

graphie der Benzollösung an Al_2O_3 erhalten: farblose Kristalle, Schmp. 136—139°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$. Ber. Cl 13,00. Gef. 13,07.

1-(4'-Chlorphenyl)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (11)

3,5 g **9** wurden in 200 ml *EtOH* gelöst, 240 g 2,5proz. Natriumamalgam zugesetzt und innerhalb von 30 Min. bei Rückflußtemp. 30 ml *AcOH* zugepft. Nach Abtrennung des Quecksilbers wurde die Lösung stark eingeeengt, mit *HCl* angesäuert und in 1,5 l Wasser gegossen. Die dabei auftretende Trübung wurde durch Filtrieren über Hyflo Super-Cel entfernt, das Filtrat mit NH_3 alkalisch gemacht und die Base ausgeäthert. Beim Eindampfen der über K_2CO_3 getrockneten Ätherlösung verblieben 3,0 g eines viskosen, gelblichen Öls. Die reine Base destillierte bei 140—160° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr als viskoses, fast farbloses Öl.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$. Ber. Cl 13,70. Gef. Cl 13,84.

Maleinat: durch Versetzen der methanol. Lösung der Base mit einem kleinen Überschuß Maleinsäure und Fällen mit Äther. Nach Umkrist. aus Wasser farblose Kristalle, Zersp. 175—178°.

Hydrochlorid: durch Verreiben der Base in halbkonz. *HCl* und anschließendes Umkrist. aus dest. Wasser. Nach Umkrist. aus Äthanol unter Zusatz von Äther farblose Kristalle, Zersp. 248—250°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$. Ber. C 61,03, H 5,46. Gef. C 61,08, H 5,48.

1-Phenyl-4-amino-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (12)

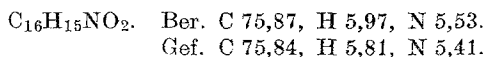
3,4 g **10** und 250 g 2,5proz. Natriumamalgam in 200 ml Äthanol wurden innerhalb von 2 Stdn. bei Rückflußtemp. mit 30 ml *AcOH* versetzt und eine weitere Stunde unter Rückfluß gerührt. Nach Abtrennen des Hg wurde die Lösung stark eingeeengt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Mehrfaches Extrahieren mit etwa *n-HCl*, Vereinigen der sauren Extrakte mit der wäßrigen Lösung und Versetzen mit konz. *HCl* lieferte **12**-Hydrochlorid; nach Umkrist. aus Äthanol 2,0 g farblose Kristalle, Zersp. 211—213° (nach einer Änderung der Kristallstruktur bei etwa 170°). Durch Alkalischnachen der stark sauren Mutterlauge und Ausäthern wurde noch 1,0 g Base **12** isoliert. Diese destillierte bei 130—150° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr als gelbliches Öl.

1-(4'-Methoxyphenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (13) und
1-Phenyl-4-oxo-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (14)

30,0 g β -(4-Methoxydiphenylamin-N)-propionsäure wurden in 900 ml *AcOH* auf 90° erhitzt und mit einer heißen Lösung von 30,0 g ZnCl_2 in 180 ml *Ac}_2\text{O}* versetzt. Es wurde 5 Min. unter Rückfluß erhitzt und in 7 l H_2O gegossen. Nach 24 Stdn. wurde dekantiert, der Bodenkörper in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit *n-NaOH* und H_2O geschüttelt, über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft: 22,6 g zum Teil kristallisierter Rückstand. Dieser lieferte nach Digerieren in 80 ml absol. Äther und längerem Stehen bei — 5° 7,5 g **13**. Durch Umkristallisieren aus absol. Äther wurden hellgelbe Plättchen vom Schmp. 124—126,5° erhalten.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Ber. C 75,87, H 5,97, N 5,53.
Gef. C 75,70, H 6,01, N 5,70.

Durch Eindampfen der Mutterlauge von **13** und Destillieren des Rückstandes bei 10^{-3} Torr und $155\text{--}170^\circ$ (Luftbadtemp.) wurde ein gelbes, zähes Öl erhalten, das bei mehrtägigem Stehen bei 30° kristallisierte (Schmp. 48 bis 70°). 10 g dieses Produktes wurden fein gepulvert, 1 Min. in 30 ml absol. Äther digeriert und schnell abgesaugt. Durch Eindampfen des Filtrates und mehrfaches Umkristallisieren aus *n*-Hexan wurden $0,51$ g **14** in Form grünlich-gelb fluoreszierender Plättchen, Schmp. $70\text{--}71,5^\circ$, erhalten.

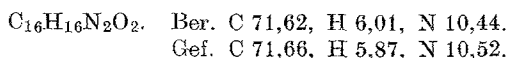


13 durch Umsetzen von 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin mit *p*-Bromanisol

$1,0$ g 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, $1,6$ g *p*-Bromanisol, $0,6$ g wasserfr. K_2CO_3 und $0,1$ g aktives Kupfer (erhalten durch Reduktion von CuO im H_2 -Strom bei 350°) wurden 90 Min. auf 200° erhitzt. Nach Aufnehmen in 50 ml Äther wurde mehrmals mit H_2O und verd. HCl extrahiert, die Ätherlösung eingedampft und bei 10^{-3} Torr die bis 142° (Luftbadtemp.) flüchtigen Bestandteile entfernt. Aus dem Rückstand wurde **13** dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel G, absol. Äther—Petroläther [1 : 1]) abgetrennt. Nach Eluieren mit Aceton wurde eingedampft, aus etwa $0,5$ ml absol. Äther bei -75° kristallisieren gelassen und zentrifugiert: $0,8$ mg hellgelbe Kristalle vom Schmp. $122\text{--}124,5^\circ$. Mischschmp. mit dem durch Cyclisierung von β -(4-Methoxy-diphenylamin-*N*)-propionsäure erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

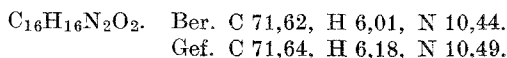
1-(4'-Methoxyphenyl)-4-hydroximino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**15**)

$9,0$ g **13** und $6,0$ g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ wurden in 80 ml *EtOH*, 15 ml H_2O und 3 ml Pyridin 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mehrere Stdn. bei -7° stehen gelassen, abgesaugt, gut mit H_2O und 1mal mit *EtOH* gewaschen: $8,45$ g gelbe Kristalle vom Schmp. $174\text{--}179^\circ$. Aus *EtOH* wurden blaßgelbe Nadeln vom Schmp. $178\text{--}180^\circ$ erhalten.



1-Phenyl-4-hydroximino-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**16**)

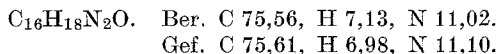
$0,40$ g **14** und $0,30$ g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ wurden in einem Gemisch von 3 ml *EtOH*, 1 ml H_2O und 1 ml Pyridin 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wurde mit H_2O verdünnt, vom ausgeschiedenen Öl abdekantiert und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung lieferte nach Waschen mit Wasser, Trocknen, Eindampfen und Umkristallisieren aus Cyclohexan $0,35$ g hellgelbe Nadeln vom Schmp. $113,5\text{--}115^\circ$.



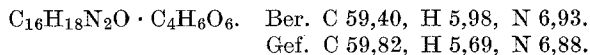
1-(4-Methoxyphenyl)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**17**)

In eine Lösung von $9,0$ g **15** in 450 ml *EtOH* wurden 300 g $2,5$ proz. Na-Amalgam eingetragen und im Verlauf von 2 Stdn. unter Schütteln 30 ml *AcOH* portionsweise zugefügt, wobei die Temp. allmählich von 55° auf 75° gesteigert wurde. Nach Abtrennen des Quecksilbers und Einengen bei vermindertem Druck wurde mit H_2O verdünnt und in der üblichen Weise auf

Base aufgearbeitet: 7,4 g **17** in Form eines schwach rötlichen Öles. Durch Destillation bei 10^{-3} Torr und $140\text{--}150^\circ$ (Luftbadtemp.) wurde ein blaßgelbes Öl erhalten, das bei mehrtägigem Stehen zu farblosen Plättchen vom Schmp. $42\text{--}47^\circ$ erstarrte.



Das *Tartrat* wurde hergestellt durch Fällen der Base mit überschüssiger Weinsäure in absol. Äther. Aus *EtOH* farblose Kristalle vom Zersp. $171\text{--}173^\circ$.



Das *Citrat* wurde durch Zutropfen einer Lösung von 4,8 g Zitronensäure in 70 ml absol. Äther und 10 ml absol. *EtOH* zu 5,7 g Base in 50 ml absol. Äther hergestellt. Durch Umkristallisieren aus absol. *EtOH*—Essigester wurden gelbliche Kristalle vom Zersp. 166° erhalten.

