

## 123. Paul Rabe und Richard Pasternack:

Über  $\gamma$ -Chinolylketone. I.<sup>1)</sup>[Aus dem Chemischen Institut der Universität Jena]<sup>2)</sup>.

(Eingegangen am 15. März 1913.)

Vor längerer Zeit erhielten P. Remfry und H. Decker<sup>3)</sup> durch Einwirkung von Phenyl-magnesiumbromid auf Cinchoninsäure-äthylester eine Verbindung, die sie für das  $\gamma$ -Chinolyl-phenyl-keton ansprachen und in Beziehung zum Chinin brachten. Von einer weiteren Verfolgung der Reaktion sah Hr. Decker auf Bitte des einen von uns ab. Nachdem die analytische Untersuchung der China-Alkaloide im wesentlichen beendet und die Rückverwandlung der Chinatoxine in die Chinaketone<sup>4)</sup> durchgeführt war, ergab sich als nächste Aufgabe, vom Chinolinkern ausgehend aufzubauen und dabei einfachere 1,2-Hydramine als die China-Alkaloide selbst zu synthetisieren<sup>5)</sup>.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese von  $\gamma$ -Chinolylketonen nach der Methode von Grignard hätte man sich nach den bisherigen Erfahrungen der  $\gamma$ -Cyan-chinoline bedienen müssen. Allerdings haben, wie bemerkt, Remfry und Decker zu diesem Zwecke den Cinchoninsäureester herangezogen. Sie würden damit das unseres Wissens erste Beispiel für die Brauchbarkeit der Ester zum

<sup>1)</sup> In der 15. und 16. Mitteilung »Zur Kenntnis der China-Alkaloide« (B. 44, 2088 [1911]; 45, 2163 [1912]) habe ich ein Arbeitsfeld abgesteckt. Auch A. Kaufmann hat sich an der Bearbeitung beteiligt (B. 45, 3090 [1912]; 46, 57 [1913]), indem er an Stelle von Chinolin-carbonsäureestern  $\gamma$ -Cyan-chinoline beim Aufbau von  $\gamma$ -Chinolylketonen verwandte. Man könnte hierin insofern einen Fortschritt sehen, als das  $\gamma$ -Cyan-chinolin nach einer von A. Kaufmann aufgefundenen schönen Methode aus dem auch auf synthetischem Wege zugänglichen Chinolin entsteht. Da aber die Cinchoninsäure ebenfalls synthetisiert worden ist (Knorr, A. 236, 87 [1886]; s. a. J. pr. [2] 56, 283 [1897]), so liegt ein Erfolg in der angedeuteten Richtung nicht vor.

Ich werde mich nicht stören lassen, meine Untersuchungen so fortzusetzen, wie es die Geschichte der natürlichen und künstlichen Heilmittel lehrt.

Rabe.

<sup>2)</sup> Nur wenige Versuche wurden später in Prag hinzugefügt; man vergleiche Richard Pasternack, Inaugural-Dissertation, Jena, Juli 1912.

<sup>3)</sup> B. 41, 1007 [1908].

<sup>4)</sup> Unter diesem Namen faßt man zweckmäßig die aus den China-Alkaloiden durch Aboxydation zweier Wasserstoffatome hervorgehenden Ketone zusammen.

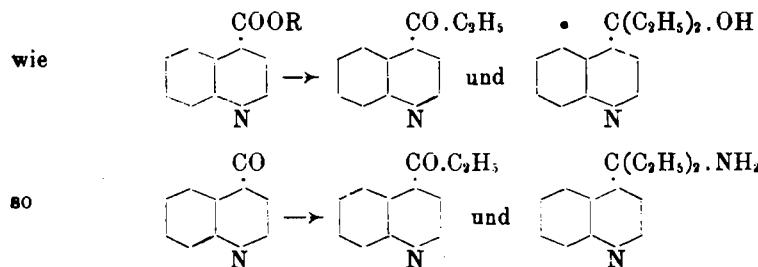
<sup>5)</sup> Es sei zur Vermeidung von Wiederholungen auf B. 45, 2163 [1912] verwiesen.

Aufbau von Ketonen nach Grignard gegeben haben. Aber der Vergleich der physikalischen Eigenschaften ihrer für  $\gamma$ -Chinolyl-phenyl-keton angesprochenen Verbindung (Schmp. 294°, schwer löslich in Alkohol) und des Benzophenons (Schmp. 46°, leicht löslich in Alkohol) spricht gegen die Richtigkeit jener Auffassung.

Trotzdem nahmen wir das Studium der Umsetzung von Chinolin-carbonsäureestern mit Alkyl-magnesium-haloiden auf. Wir fanden dabei, daß diese Säureester<sup>1)</sup> brauchbar sind. Im speziellen Falle bei Verwendung von Phenyl-magnesiumbromid und Cinchoninsäureester entsteht das gewünschte  $\gamma$ -Chinolyl-phenyl-keton; es ist aber nicht identisch mit jener Verbindung von Remfry und Decker, da es bei 60° schmilzt und sich leicht in Alkohol löst.

Als geeignetes Ausgangsmaterial schienen sich die  $\gamma$ -Cyan-chinoline<sup>2)</sup> darzubieten. Denn die  $\gamma$ -Chinolin-carbonsäureester liefern neben den Ketonen, und zwar in der Regel als Hauptprodukt, Carbinole.

Aber auch die Nitrile geben, wie wir wohl zuerst beobachteten, entsprechende Nebenprodukte. Es treten nämlich an Stelle der Carbinole hier Amine auf. So z. B. lieferten  $\gamma$ -Cyan-chinolin und Äthyl-magnesiumjodid neben  $\gamma$ -Chinolyläthylketon das  $\gamma$ -Chinolyl-diäthyl-amino-methan:



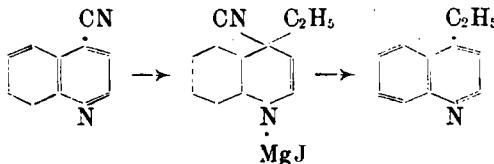
Eine weitere Schwierigkeit bei der Benutzung von Cyan-chinolinen besteht in einer eigentümlichen »Verdrängungerscheinung«<sup>3)</sup>. Aus  $\gamma$ -Cyan-chinolin und Äthyl-magnesiumjodid geht nämlich in beträcht-

<sup>1)</sup> Weitere Versuche über die Brauchbarkeit von Säureestern, z. B. der Pyridinreihe, werden wir demnächst ausführen. Siehe auch B. 42, 8721 [1909].

<sup>2)</sup> H. Meyer, M. 23, 904 [1902]; A. Kaufmann und R. Widmer, B. 44, 2058 [1911].

<sup>3)</sup> Wir vermuten, daß diese »Verdrängung« auch bei den Estern stattfindet und werden diese Vermutung später prüfen. Siehe auch Oddo, C. 1907, II 73.

licher Menge das  $\gamma$ -Äthyl-chinolin hervor. Ob die Reaktion auf 1,4-Addition und Regererierung des aromatischen Chinolinkerns



beruht, vermochten wir noch nicht mit aller Sicherheit zu entscheiden; aber das Auftreten von Blausäure beim Zerlegen des Reaktionsgemisches mit Wasser macht die Annahme höchst wahrscheinlich.

Im Folgenden beschreiben wir die Einwirkung von Benzylchlorid, von Phenylbromid und von Äthyljodid auf Cinchoninsäureester und auf  $\gamma$ -Cyan-chinolin. Später werden wir über entsprechende Versuche mit *p*-substituierten  $\gamma$ -Chinolin-carbonsäureestern und deren Nitrilen berichten.

#### Experimentelles.

##### I. $\gamma$ -Chinolyl-benzyl-keton.

Die Darstellung dieses Ketons aus Cinchoninsäureester und seine Eigenschaften wurden schon früher<sup>1)</sup> beschrieben. Es bleibt nur die Umsetzung von Benzyl-magnesiumchlorid mit  $\gamma$ -Cyan-chinolin übrig.

Bei dem Eintropfen einer ätherischen Lösung von 1 Mol.  $\gamma$ -Cyan-chinolin in eine ätherische Lösung von 2 Mol. Benzyl-magnesiumchlorid<sup>2)</sup> entstand eine braune, körnige Masse. Sie wurde durch Eintragen von Wasser und von Schwefelsäure bis zur Blaufärbung von Kongopapier zerlegt<sup>3)</sup>. Der rasch abgetrennte ätherische Auszug schied eine Substanz aus, die sich in den gebräuchlichen organischen Solventien kaum löste und deren Untersuchung noch aussteht. Die abfiltrierte ätherische Lösung hinterließ ein rotbraunes, dickes Öl, aus dem nach einigen Tagen unverändertes  $\gamma$ -Cyan-chinolin ausgefallen war. Nach dessen Beseitigung durch Abblasen mit Wasserdampf wurde das wieder getrocknete Öl ausfraktioniert. Die bei 240–260° und 15 mm Druck übergehenden Anteile müßten nach dem entsprechenden Versuch mit Cinchoninsäureester das  $\gamma$ -Chinolyl-benzyl-keton enthalten. Aber weder durch Animpfen mit dem genannten Keton noch durch Bildung eines Pikrats oder eines Oxims gelang der Nachweis des Ketons<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> B. 45, 2163 [1912].

<sup>2)</sup> Später sollen die Komponenten auch umgekehrt zusammengegeben werden.

<sup>3)</sup> Zuweilen wurde auch mit Ammoniumchlorid zerlegt.

<sup>4)</sup> Die experimentellen Einzelheiten findet man in der Inaugural-Dissertation von R. Pasternack, Jena 1912.

Aus der oben erwähnten schwefelsauren Lösung hatten sich nach mehrtägigem Stehen derbe Krystalle des Sulfates von

*γ*-Benzyl-chinolin

abgeschieden. Das aus dem Sulfat mit Natronlauge in Freiheit gesetzte und mit Äther gesammelte Amin siedete nach dem Trocknen über Natriumsulfat bei 222—223° (Faden bis 170° i. D.) und 19 mm Druck. Es stellt ein dickflüssiges, stark lichtbrechendes, gelbstichiges Öl dar, das sich schwer mit Wasserdämpfen verflüchtigt.

0.1504 g Sbst.: 0.4850 g CO<sub>2</sub>, 0.0835 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N. Ber. C 87.67, H 5.93.

Gef. » 87.95, » 6.17.

Das Sulfat, (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 2H<sub>2</sub>O, kommt aus Wasser bei Gegenwart von etwas Schwefelsäure in weißen, rhombischen Krystallen, die lufttrocken bei 105—108°, wasserfrei bei 132—133° schmelzen.

0.2127 g Sbst. verloren bei 82—83° 0.0134 g H<sub>2</sub>O. — 0.2045 g Sbst. gelöst in 50-proz. Alkohol verbrauchten 7.2 g 1/10-Natronlauge mit Lackmus als Indikator.

(C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 2H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 6.29, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 17.13.

Gef. » 6.30, » 17.25.

Pikrat: Aus Alkohol gelbe, schiefwinklige Prismen oder Blättchen vom Schmp. 178°.

Jodmethyлат: Aus Jodmethyl orange gefärbte Blättchen vom unscharfen Schmp. 226°.

Oxydation des *γ*-Benzyl-chinolins zu *γ*-Chinolyl-phenylketon. Zur leichteren Oxydation des Methylen zum Carbonyl wurde nach dem Vorgange von Koenigs und Mengel<sup>1)</sup> das Benzyl-chinolin mit der dreifachen Menge 40-proz. Formaldehyd-Lösung erwärmt und dann das Reaktionsprodukt mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung oxydiert. Es entstand in einer Ausbeute von 75% das unten beschriebene *γ*-Chinolyl-phenylketon.

II. *γ*-Chinolyl-phenyl-keton.

Die Darstellung aus Cinchoninsäureester war folgende: 1 Mol. Ester (10 g) mit 2 Mol. Phenyl-magnesiumbromid wurden analog der früheren Vorschrift<sup>2)</sup> zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung lieferte ein Öl vom Sdp. 220—224° bei 15 mm Druck, aus dem durch Behandeln mit Äther-Petroläther 5.2 g reines Keton vom Schmp. 60° isoliert wurden.

0.2092 g Sbst.: 0.6359 g CO<sub>2</sub>, 0.0931 g H<sub>2</sub>O. — 0.2981 g Sbst.: 16.2 ccm N (15°, 745 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ON. Ber. C 82.40, H 4.72, N 6.01.

Gef. » 82.46, » 4.98, » 6.33.

<sup>1)</sup> B. 87, 1324 [1904].

<sup>2)</sup> B. 45, 2164 [1912].

Der Beschreibung des Ketons durch A. Kaufmann und H. Peyer<sup>1)</sup> fügen wir hinzu:

**Pikrat:** Aus Alkohol hellgelbe, verfilzte Krystalle vom Schmp. 220° (die genannten Autoren geben an: aus XyloL braungelbe Blättchen und Schuppen, die bei 214° unter Zersetzung schmelzen).

0.1550 g Sbst.: 15.8 ccm N (9.5°, 754 mm).

$C_{22}H_{14}O_8N_4$ . Ber. N 12.12. Gef. N 12.22.

**Pikrolonat:** Aus Alkohol dunkelgelbe rhombische Krystalle vom Zersetzungspunkt 174°.

**Jodmethylat:** Aus Jodmethyl orange gefärbte metallglänzende Blättchen vom unscharfen Schmp. 218°.

0.3180 g Sbst.: 0.1991 g AgJ.

$C_{16}H_{11}ON, CH_3J$ . Ber. J 33.87. Gef. J 33.84.

**Oxim:** Äquivalente Mengen von Keton und Hydroxylamin-chlorhydrat wurden in Methylalkohol gekocht. Das salzaure Oxim kommt aus Methylalkohol in verfilzten Nadelchen vom Schmelzpunkt und Zersetzungspunkt 256°.

0.1844 g Sbst.: 15.5 ccm N (12.5°, 749 mm).

$C_{16}H_{12}ON_2, HCl$ . Ber. N 9.84. Gef. N 9.91.

Das durch Soda aus seinem Salze in Freiheit gesetzte Oxim hinterblieb aus Äther als weiße amorphe Masse.

Als Nebenprodukt bei der Einwirkung von Phenyl-magnesiumbromid auf Cinchoninsäureester wurde das von Remfry und Decker<sup>2)</sup> beschriebene Chinolyl-diphenyl-carbinol auch von uns isoliert.

Die Darstellung des  $\gamma$ -Chinolyl-phenyl-ketons aus  $\gamma$ -Cyan-chinolin wurde inzwischen von A. Kaufmann und H. Peyer<sup>1)</sup> mitgeteilt. Unsere beiderseitigen Beobachtungen decken sich im wesentlichen.

### III. $\gamma$ -Chinolyl-äthyl-keton.

Darstellung aus Cinchoninsäure-ester. Ausgehend von 60.3 g Ester, 91.6 g Jodäthyl, 15 g Magnesium erhielten wir ein Öl, das beim längeren Stehen 30 g Chinolyl-diäthyl-carbinol abschied. Nach dessen Entfernung und nach Verseifung des unverbrauchten Esters (mit Natronlauge) resultierte eine von 165—200° bei 13 mm Druck übergehende Fraktion. Sie lieferte durch Kochen mit Hydroxylaminchlorhydrat in Methylalkohol ein Oxim, das der eingegangenen Reaktionsflüssigkeit durch Natronlauge entzogen, dann durch Kohlensäure wieder ausgefällt und endlich durch Umlösen aus wäßrigem Aceton rein gewonnen wurde. Das Oxim (4 g) gab bei der Verseifung mit 20-prozentiger Schwefelsäure das Keton.

Darstellung aus  $\gamma$ -Cyan-chinolin.  $\frac{3}{10}$  Mol. Cyan-chinolin (45 g) und  $\frac{6}{10}$  Mol. Äthyl-magnesiumjodid wurden, ähnlich wie oben beim Chinolyl-

<sup>1)</sup> B. 45, 3096 [1912].

<sup>2)</sup> B. 41, 1007 [1908].

benzyl-keton beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Es hinterblieben 56 g eines Öles, aus dem Chinolyl-diäthyl-amino-methan in reichlicher Menge ausfiel. Das ölige Filtrat wurde bei starkem Minderdruck sorgfältig ausfraktioniert. Die bei 143—145° (F. g. i. D.) und 8—9 mm Druck übergehenden Anteile waren fast rein  $\gamma$ -Äthyl-chinolin (10 g). — Als zweite Substanz ging bei 163—166° (F. g. i. D.) und 8—9 mm Druck das Chinolyl-äthyl-keton (5 g) über. Es wurde über das Acetat hinweg gereinigt. — Der Destillationsrückstand enthielt noch weitere Mengen des Amino-methans.

Das  $\gamma$ -Chinolyl-äthyl-keton ist ein gelbliches Öl, das sich an der Luft allmählich gelbbraun färbt und angenehm riecht. Es löst sich leicht in Alkohol und Äther, schwer in Ligroin und sehr schwer in Wasser. Siedepunkt siehe oben.

0.2377 g Sbst.: 0.6819 g CO<sub>2</sub>, 0.1292 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ON. Ber. C 77.84, H 5.95.

Gef. • 78.24, » 6.08.

**Acetat:** Bereitet durch Fällen der ätherischen Lösung des Ketons mit starker Essigsäure; weiße Nadeln vom unscharfen Schmp. 87°.

Die Isonitroso-Verbindung, (C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N).CO.C(:N.OH).CH<sub>3</sub>, mit Äthyl-nitrit und Natriumäthylat dargestellt, kommt aus Alkohol in derben weißen Krystallen vom Zersetzungspunkt ca. 220°

0.1521 g Sbst.: 17.2 ccm N (20°, 761 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 13.08. Gef. N 13.19.

#### $\gamma$ -Chinolyl-diäthyl-carbinol.

Dieses aus Cinchoninsäureester hervorgehende Nebenprodukt krystallisiert aus Alkohol in weißen glänzenden Blättchen vom Schmp. 135° und vom Sdp. 192—198° (F. g. i. D.) bei 13 mm Druck.

0.2745 g Sbst.: 0.7878 g CO<sub>2</sub>, 0.1971 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ON. Ber. C 78.14, H 7.91.

Gef. » 78.27, » 8.04.

#### $\gamma$ -Chinolyl-diäthyl-amino-methan.

Zu diesem Nebenprodukt gelangt man von  $\gamma$ -Cyan-chinolin aus. Es krystallisiert aus Alkohol in Form weißer Blättchen vom Schmp. 126°. Es reagiert auf Lackmus alkalisch und löst sich leicht in Mineralsäuren. Beim andauernden Erhitzen mit starker Schwefelsäure wird Ammoniak abgespalten.

0.2469 g Sbst.: 0.7094 g CO<sub>2</sub>, 0.1898 g H<sub>2</sub>O. — 0.2152 g Sbst.: 24.2 ccm N (15°, 758 mm). — 0.1702 g bzw. 0.5020 g Sbst. bewirkten beim Auflösen in 11.84 g Äthylalkohol eine Siedepunktserhöhung von 0.079° bzw. 0.219°.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 78.43, H 8.50, N 13.07, Mol.-Gew. 214.

Gef. • 78.36, » 8.60, » 13.29, » 218, 227.

$\gamma$ -Äthyl-chinolin.

Das ebenfalls aus  $\gamma$ -Cyan-chinolin als Nebenprodukt gebildete  $\gamma$ -Äthyl-chinolin ist schon bekannt<sup>1)</sup>. Zu seiner Identifizierung wurde es über das Nitrat gereinigt. Das Nitrat schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 120° (statt 115.5°). Die Base siedete bei 143—145° (F. g. i. D) und 8—9 mm Druck; in der Literatur ist 271—274° (korrig.) bei Atmosphärendruck angegeben.

0.2674 g Sbst.: 0.8247 g CO<sub>2</sub>, 0.1705 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N. Ber. C 84.08, H 7.01.

Gef. » 84.11, » 7.18.

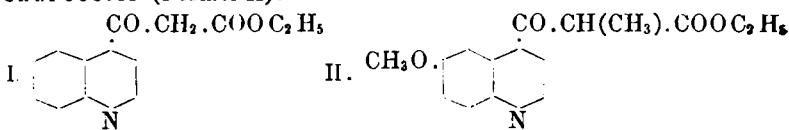
## 124. Paul Rabe und Richard Pasternack:

Über  $\gamma$ -Chinolylketone. II.

[Aus dem Laborat. f. Organ. Chemie d. Deutsch. Techn. Hochschule Prag.]  
(Eingegangen am 19. März 1913.)

In der ersten Mitteilung<sup>2)</sup> haben wir die Bildung von  $\gamma$ -Chinolylketonen nach der Methode von Grignard beschrieben. Sie lassen sich auch, wie wir inzwischen fanden, nach der Methode von Claisen aufbauen.

Im Jahre 1896 erhielt H. Weidel<sup>3)</sup> bei der Umsetzung von Cinchoninsäure-äthylester mit Aceton bei Gegenwart von Natrium-äthylat das  $\gamma$ -Chinoloyl-aceton<sup>4)</sup>, C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N.CO.CH<sub>2</sub>.CO.CH<sub>3</sub>. Be merkenswerterweise lassen sich die Chinolin-carbonsäureester auch mit Estern der allgemeinen Formel R<sub>I</sub>.CH<sub>2</sub>.COOR<sub>II</sub> kombinieren. Bis her erhielten wir aus Cinchoninsäureester und Essigester den  $\gamma$ -Chinoloyl-essigester (Formel I) und aus Chininsäureester und Propionsäureester den  $\beta$ -[*p*-Methoxy- $\gamma$ -chinoloyl]-propionsäureester (Formel II):



Bei der Spaltung dieser  $\beta$ -Ketonsäureester entstehen Ketone, aus I das  $\gamma$ -Chinolyl-methyl-keton, aus II das [*p*-Methoxy- $\gamma$ -chinolyl]-äthyl-keton.

<sup>1)</sup> B. 19, 2999 [1886]; 20, 279, 2734 [1887].

<sup>2)</sup> B. 46, 1026 [1913].

<sup>3)</sup> M. 17, 401 [1896].

<sup>4)</sup> Mit Chinoloyl bezeichnen wir den Rest (C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N).CO —, entsprechend (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N).CO — Pyridoyl.