

7. Karl W. Rosenmund und Felix Zymalkowski: Synthese und Eigenschaften des monomeren 1.2-Dihydro-chinolins und einiger substituierter 1.2-Dihydro-chinoline

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel]

(Eingegangen am 13. Juni 1952)

Es wird über Synthese und Eigenschaften des 1.2-Dihydro-chinolins, des 8-Methoxy-1.2-dihydro-chinolins und des 4-Oxymethyl-2-phenyl-1.2-dihydro-chinolins berichtet. Die Verbindungen sind höchst instabil und verändern sich innerhalb kurzer Zeit sowohl durch Sauerstoffaufnahme als auch durch innermolekulare Umlagerungen.

Vor einiger Zeit berichteten wir über die Umwandlung von Chinolincarbonsäuren in Oxymethylchinoline mittels Lithiumaluminiumhydrids. Am Beispiel der Phenyleinchoninsäure hatten wir festgestellt, daß sich die Reaktion nur dann auf eine Umwandlung der Carboxygruppe in eine Alkoholgruppe beschränkte, wenn bei ziemlich tiefen Temperaturen gearbeitet wurde. Bei gewöhnlicher Temperatur erhielten wir hingegen nur Verbindungen, die sich weder kristallisieren noch destillieren ließen, sich nach kurzer Zeit aus einer zähflüssigen, farblosen Masse in ein glashartes Harz verwandelten, an der Luft Sauerstoff aufnahmen und sich langsam tief orange-gelb färbten¹⁾.

Es schien uns lohnend, diesen Erscheinungen nachzugehen, da wir vermuteten, es könne sich hier um die Umwandlung primär gebildeter Abkömmlinge des lange gesuchten, bis dahin aber unbekannten 1.2-Dihydro-chinolins handeln, von dem bisher nur *N*-Substitutions-Derivate und di- bzw. trimere Formen beschrieben worden sind, während sich Mitteilungen über Synthesen anderer Dihydrochinoline²⁾ nicht bestätigen ließen³⁾.

Da wir auf Grund unserer Beobachtungen mit sehr labilen Substanzen zu rechnen hatten, verzichteten wir zunächst darauf, die Reaktionsprodukte, die bei der energischen Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Chinolin-Verbindungen entstanden, in reinem Zustand zu isolieren, und versuchten statt dessen, möglichst schnell und schonend mit Hilfe der zu erwartenden reaktionsfähigen Doppelbindung bzw. der gebildeten NH-Gruppe Umsetzungsprodukte zu gewinnen, welche größere Stabilität besaßen und damit nähere Untersuchungen ermöglichten. Wir hatten hierbei Erfolg und konnten das monomere Dihydrochinolin und weitere substituierte, monomere Dihydrochinoline in reiner Form darstellen und einwandfrei als solche durch Derivate sicherstellen. Wir geben einige unserer Ergebnisse früher als beabsichtigt bekannt, da kürzlich in einer Arbeit von F. Bohlmann⁴⁾ unter anderem auch über die Darstellung des Dihydrochinolins berichtet wurde.

So teilen wir nachstehend einige Ergebnisse mit, zu denen wir bei der Synthese und Untersuchung des Dihydrochinolins und zweier seiner Derivate gelangt sind, von denen das eine im Benzolkern substituiert ist und sich vom 8-Methoxy-chinolin ableitet, während das zweite Substituenten im Pyridinring, davon einen mit funktioneller Gruppe, trägt.

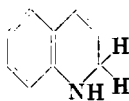
¹⁾ K. W. Rosenmund u. F. Zymalkowski, Chem. Ber. **85**, 152 [1952].

²⁾ C. Rāth, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 550 [1924].

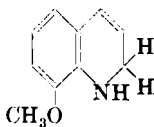
³⁾ J. Meisenheimer, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2330 [1925].

⁴⁾ Chem. Ber. **85**, 390 [1952].

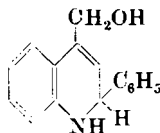
Besondere Mühe haben wir darauf verwendet, den einwandfreien Nachweis zu führen, daß es sich tatsächlich um Dihydrochinolin-Verbindungen handelt, um Irrtümer früherer Bearbeiter dieses Gebietes zu vermeiden. Erschwert wurden die Untersuchungen dadurch, daß die Schmelzpunkte mancher Pikrate und Hydrochloride der Dihydro-Verbindungen sehr nahe bei denen der nicht hydrierten Verbindungen liegen und außerdem Veränderungen unterworfen sind. Die Salz-Bildung erschien uns daher als ein unsicheres Hilfsmittel zur Charakterisierung der neuen Verbindungen, weshalb wir es vorzogen, die Stabilisierung des Moleküls durch Substitution an der NH-Gruppe zu erreichen.



I



II



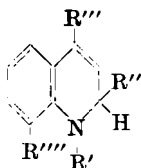
III

Da bei der zuerst von uns hergestellten Dihydro-Verbindung III infolge des Vorhandenseins mehrerer funktioneller Gruppen Komplikationen zu erwarten waren, prüften wir zunächst, wie sich das Chinolin selbst bei der Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid verhält. Wir erhielten dabei in fast quantitativer Ausbeute eine weiße, kristalline Substanz, die instabil war, im Laufe eines halben Tages Farbe und Konsistenz deutlich veränderte, sich bei längerem Stehen verflüssigte und schließlich in einen schwarzen Teer verwandelte. Da sich unter Stickstoff ebenfalls Umwandlungen, allerdings mit geringerer Geschwindigkeit, abspielten, darf man annehmen, daß nicht nur die Sauerstoff-Aufnahme aus der Luft die Ursache der geringen Haltbarkeit ist, sondern auch die innere Instabilität des Moleküls einen wesentlichen Anteil hat. Die Basizität der Dihydrochinoline ist nicht wesentlich größer als die der nicht hydrierten Ausgangsstoffe. Ihre wäßrige Suspension zeigt pH etwa 7.2. Sie bilden Salze mit Schwefel-, Salz- und Pikrinsäure, lassen sich aber nicht titrieren.

Bemerkenswert ist die Sauerstoffempfindlichkeit. Schüttelt man eine methanolische Lösung des Dihydrochinolins mit Sauerstoff, so werden beträchtliche Mengen des Gases absorbiert. Dementsprechend besitzen die Dihydrochinoline ein starkes Reduktionsvermögen, das sich mit ammoniakalischer Silbersalz-Lösung und Fehlingscher Lösung nachweisen läßt; auch Quecksilber(II)-chlorid-Lösung wird zu Quecksilber reduziert und Triphenyltetrazoliumchlorid sofort rot gefärbt.

Unsere Dihydrochinoline besitzen erwartungsgemäß ein aktives Wasserstoffatom. Die Bestimmung nach Zerewitinoff-Tschugaeff ergab Werte, die sich zwischen 0.8 und 1.1 bewegten. Da die Dihydrochinoline im Pyridinring nur noch eine Doppelbindung besitzen, ist diese reaktionsfähig und neigt zu Additionsreaktionen. So lagern die Verbindungen katalytisch erregten Wasserstoff an und gehen in die stabilen Tetrahydrochinoline über. Da sich weiterhin die NH-Gruppe der Dihydrochinoline durch Einführung von Acyl-Resten leicht nachweisen läßt und die dabei erhaltenen Verbindungen wohl charakterisiert sind, so dürfte die Auffassung, daß in den beschriebenen Reduktionsprodukten Dihydrochinolin-Derivate vorliegen, voll berechtigt sein.

Im folgenden sind die Formeln der im Versuchsteil beschriebenen Verbindungen, soweit sie nicht im Text bereits angegeben sind, zusammengestellt.



- IV: $R' = C_6H_5 \cdot CO-$, $R'' = R''' = R'''' = H$
 V: $R' = CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot SO_2-$, $R'' = R''' = R'''' = H$
 VI: $R' = NH_2 \cdot CO-$, $R'' = R''' = R'''' = H$
 VII: $R' = C_6H_5 \cdot CO-$, $R'' = R''' = H$, $R'''' = -OCH_3$
 VIII: $R' = CH_3CO-$, $R'' = C_6H_5-$, $R''' = -CH_2O \cdot COCH_3$, $R'''' = H$
 IX: $R' = C_6H_5NHCO-$, $R'' = C_6H_5-$, $R''' = -CH_2O \cdot CONHC_6H_5$, $R'''' = H$.

Beschreibung der Versuche

1.2-Dihydro-chinolin (I): Eine Lösung von 3 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ccm über Natrium getrocknetem Äther wurde zum Sieden erhitzt und unter mechanischem Rühren eine Lösung von 5 g Chinolin in 50 ccm Äther langsam zugetropft. Anschließend wurde bei der Siedetemperatur des Äthers bis zu einer Gesamtzeit von 5 Stdn. weitergerührt, wobei aus dem Reaktionsgemisch, das zunächst gelbgrün fluorescierte, langsam eine gelbe Komplex-Verbindung ausfiel. Nach der angegebenen Zeit wurde auf 0° abgekühlt, vorsichtig mit 6 ccm Wasser zersetzt, die Äther-Lösung von den ausgefallenen Hydroxyden getrennt und die klare Lösung i. Vak. eingedampft. Es hinterblieben 4.9 g einer weißen Kristallmasse vom Schmp. 52°, nach Umkristallisieren aus Ligroin (mittlerer Sdp.) 4.5 g vom Schmp. 57°⁵⁾, das sind 91% der Theorie an 1.2-Dihydro-chinolin.

C_9H_9N (131.2) Ber. 1 akt. H Gef. 1.1 akt. H (Zerewitinoff, in Anisol)
 Gef. Mol.-Gew. 136 (Rast), 135 (kryoskop. i. Eisessig)

1.2-Dihydro-chinolin siedet bei 80°/0.4 Torr; die freie Base ist auch bei Ausschluß von Sauerstoff sehr unbeständig.

Pikrat aus Methanol: Schmp. 205°.

Überführung in Tetrahydrochinolin: 1 g 1.2-Dihydro-chinolin wurde in 20 ccm alkohol. Salzsäure gelöst und b. Ggw. von 1 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt. Die Reaktion war nach langsamer Aufnahme der 1 Mol. entsprechenden Menge des Gases beendet. Nach Abtrennen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieb eine weiße Kristallmasse vom Schmp. 180°, die identisch war mit Tetrahydrochinolin-hydrochlorid. Ein Teil dieser Substanz wurde in Eisessig gelöst, mit konz. Schwefelsäure und anschließend mit Äther das krist. Sulfat des Tetrahydrochinolins gefällt. Schmp. und Misch-Schmp. mit einem authentischen Präparat 137°.

N-Benzoyl-1.2-dihydro-chinolin (IV): 0.6 g 1.2-Dihydro-chinolin wurden in 1 ccm Pyridin gelöst, unter Kühlung mit einer Lösung von 0.8 g Benzoylchlorid in 2 ccm Pyridin versetzt und über Nacht stehengelassen. Dann wurde mit Wasser zersetzt, mit Äther aufgenommen, der Ätherextrakt sauer und alkalisch erschöpfend ausgeschüttelt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und abgedampft. Das N-Benzoyl-1.2-dihydro-chinolin hinterblieb als hellgelbes Öl. Zu seiner Identifizierung wurde es mit Palladium-Bariumsulfat in Alkohol katalytisch reduziert. Nach schneller Aufnahme von 1 Mol.

⁵⁾ Bohlmann (s. Fußn. ⁴⁾) hat nach eigenen Angaben ein unreines Produkt vom ungefähren Schmp. 40–41° in der Hand gehabt.

Wasserstoff wurde der Katalysator abgetrennt, das Lösungsmittel i. Vak. verdampft und das zurückbleibende, roh bei 71° schmelzende *N*-Benzoyl-tetrahydrochinolin aus Methanol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat 78°.

N-Tosyl-1.2-dihydro-chinolin (V): 2.6 g 1.2-Dihydro-chinolin wurden in 10 ccm Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 4.1 g *p*-Toluolsulfoclorid in 8 ccm Pyridin versetzt. Die Mischung färbte sich sofort rot, und nach wenigen Minuten begann die Abscheidung eines krist. Niederschlages von Pyridin-hydrochlorid. Nach dem Stehenlassen des Reaktionsgefäßes über Nacht wurde so viel Eiswasser zugegeben, daß sich ein Öl abschied, das beim Anreiben kristallin erstarrte. Die Kristallmasse wurde abgesaugt, durch Waschen mit verd. Schwefelsäure von anhaftendem Pyridin befreit, getrocknet und aus Ligroin (mittlerer Sdp.) umkristallisiert, wobei große, balkenförmige Kristalle vom Schmp. 94° erhalten wurden; Ausb. 71% d. Theorie.

$C_{18}H_{15}O_2NS$ (285.4) Ber. C 67.33 H 5.30 S 11.16 Gef. C 67.56 H 5.43 S 10.80

Reduktion zum *N*-Tosyl-tetrahydrochinolin: 0.6 g *N*-Tosyl-1.2-dihydro-chinolin wurden in 20 ccm Alkohol gelöst und mit Palladium-Bariumsulfat katalytisch hydriert. Nachdem die Wasserstoffaufnahme, die genau 1 Mol. betrug, beendet war, wurde der Katalysator entfernt und ein Teil des Alkohols abgedampft. Aus dem Rest kristallisierte das *N*-Tosyl-tetrahydrochinolin in weißen Nadeln vom Schmp. 95° (Mischprobe mit einem authent. Präparat).

Harnstoff-Derivat des 1.2-Dihydro-chinolins VI: 1 g 1.2-Dihydro-chinolin wurde in wenig *n*-HCl gelöst und tropfenweise mit einer wäbr. Lösung von 0.5 g Kaliumcyanat versetzt. Zunächst verursachte jeder Tropfen eine Trübung, die sich beim Umschütteln wieder löste. Bei weiterem Zusatz blieb die Trübung bestehen, und es schied sich eine geringe Menge Öl ab. Dann erstarrte plötzlich die gesamte Lösung zu einem Kristallbrei. Es wurde abgesaugt, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und getrocknet; Ausb. 0.8 g. Aus der Mutterlauge konnte mit Kaliumcyanat eine weitere Menge von 0.1 g erhalten werden; Ausb. 67% der Theorie. Die Verbindung ist leicht löslich in Benzol und Alkohol. Sie wurde aus einer Lösung in Benzol mit Petroläther kristallin gefällt; Schmp. 148–149°.

$C_{10}H_{10}ON_2$ (174.2) Ber. N 16.08 Gef. N 15.57

8-Methoxy-1.2-dihydro-chinolin (II): Eine Lösung von 3 g Lithiumaluminiumhydrid in 75 ccm Äther wurde zum Sieden erhitzt und unter mechanischem Rühren eine Lösung von 5 g 8-Methoxy-chinolin in 50 ccm Äther langsam zugeotropft; anschließend wurde bis zu einer Gesamtreaktionszeit von 5 Stdn. bei Siedetemperatur weitergerührt, wobei die Lösung sich zunächst braun färbte und anschließend eine gelbe Komplexverbindung ausfiel. Danach wurde abgekühlt, mit 6 ccm Wasser vorsichtig zersetzt, die Lösung von den ausgefallenen Hydroxyden abfiltriert und i. Vak. eingedampft. Es hinterblieben 3.7 g (73% d. Th.) 8-Methoxy-1.2-dihydro-chinolin vom Sdp., 148°.

(C_9H_9ON) (161.2) Ber. 1 akt. H Gef. 0.9 akt. H (n. Zorawitoff, i. Dibutyläther)

8-Methoxy-*N*-benzoyl-1.2-dihydro-chinolin (VII): 1 g 8-Methoxy-1.2-dihydro-chinolin wurde in 1 ccm Pyridin gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 1 g Benzoylchlorid in 2 ccm Pyridin versetzt. Nach 12 Stdn. wurde durch Zugabe von Eiswasser ein Öl gefällt, das beim Anreiben erstarrte. Es wurde in Äther aufgenommen und wie üblich aus dem Äther die feste Verbindung VII gewonnen, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 140° schmolz; Ausb. 67% der Theorie.

$C_{17}H_{15}O_2N$ (265.3) Ber. C 76.95 H 5.70 N 5.28 Gef. C 76.45 H 5.90 N 5.33

Hydrierung zu 8-Methyl-*N*-benzoyl-tetrahydrochinolin: 1 g 8-Methoxy-*N*-benzoyl-1.2-dihydro-chinolin wurde in 20 ccm Alkohol gelöst und mit 1 g Palladium-Bariumsulfat katalytisch hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme betrug genau 1 Mol. und war nach 5 Min. beendet. Nachdem der Katalysator abgetrennt worden war, wurde ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert. Aus dem Rest schied sich das 8-Methoxy-*N*-benzoyl-tetrahydrochinolin in weißen Kristallen vom Schmp. 131° ab. Umkristallisation aus Äthanol ließ den Schmelzpunkt unverändert.

$C_{17}H_{17}O_2N$ (267.3) Ber. C 76.36 H 6.41 N 5.24 Gef. C 76.25 H 6.22 N 5.19

4-Oxymethyl-2-phenyl-1.2-dihydro-chinolin (III): 5.2 g 4-Oxymethyl-2-phenyl-chinolin¹⁾ wurden in 200 ccm Äther zum Sieden erhitzt und unter ständigem Rühren eine Lösung von 2.5 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ccm Äther zugetropft. Anschließend wurde bis zu einer Gesamtreaktionszeit von 5 Stdn. bei Siedetemperatur weitergerührt, danach abgekühlt, mit 5 ccm Wasser vorsichtig zersetzt, von den abgeschiedenen Hydroxyden abgesaugt und der Äther abgedampft. III hinterblieb als amorpher, in der Kälte bald glasartig hart werdender Rückstand; Ausb. 82% d.Theorie. Die Verbindung ließ sich weder unzersetzt destillieren noch zur Kristallisation bringen⁶⁾.

4-Acetoxymethyl-2-phenyl-N-acetyl-1.2-dihydro-chinolin (VIII): 1 g 4-Oxymethyl-2-phenyl-1.2-dihydro-chinolin wurde mit 5 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. unter Rückflußkühlung gekocht, wobei die Lösung sich rot färbte. Anschließend wurde Wasser zugegeben, mit kalter, verd. Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Nach dem Trocknen des Äthers mit Natriumsulfat, Abdampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äther hinterblieben 0.3 g der Verbindung VIII als weiße Nadeln vom Schmp. 197° (22% d.Th.).

$C_{20}H_{19}O_3N$ (321.4) Ber. C 74.74 H 5.96 Gef. C 74.46 H 5.86

2-Phenyl-N-phenylcarbaminy-4-[O-phenylcarbaminyloxymethyl]-1.2-dihydro-chinolin (IX): 0.5 g 4-Oxymethyl-2-phenyl-1.2-dihydro-chinolin und 0.5 g Phenylisocyanat wurden in 2 ccm Benzol 3 Stdn. unter Rückflußkühlung auf 100° erhitzt, wobei sich eine weiße Substanz ausschied; diese wurde in Benzol aufgeschlämmt und abfiltriert. Sie war in Alkohol, Äther und Benzol sehr schwer löslich. 0.2g wurden aus 16 ccm Essigester kristallisiert. Nach 24 Stdn. hatte die Verbindung IX sich in Form so feiner Nadeln abgeschieden, daß die Lösung gallertartig wirkte. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet; Schmp. 177°.

$C_{23}H_{23}O_3N_3$ (475.5) Ber. C 75.77 H 5.30 N 8.40 Gef. C 75.70 H 5.30 N 8.69

8. Hans-Werner Wanzlick: Die Dehydrierung des 1.3-Dibenzal-cyclopentanons-(2)

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut
der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 13. Juni 1952)

1.3-Dibenzal-cyclopentanon-(2) läßt sich auf zwei Wegen zum entsprechenden Dibenzal-cyclopentenon dehydrieren. Mit Hilfe von N-Brom-succinimid erhält man unmittelbar das gesuchte Trienon, während mit Selendioxyd zunächst (acetylierende) Oxydation mit anschließender Allylumlagerung stattfindet. Verschiedene Umsetzungen des so erhältlichen reaktionsfreudigen Zwischenproduktes werden beschrieben.

Im Rahmen von Untersuchungen, über die später berichtet werden soll, interessierte das 3.5-Dibenzal-cyclopenten-(1)-on-(4)(II). Wie auf Grund von bewährten Beispielen^{1,2)} zu erwarten war, gelang die Darstellung dieses Trienons aus dem entsprechenden Dienon, dem bekannten 1.3-Dibenzal-cyclopentanon-(2) (I), durch Dehydrierung mittels N-Brom-succinimids oder Selendioxyds.

⁶⁾ Dasselbe Reaktionsprodukt wird erhalten, wenn man von 2-Phenyl-cinchoninsäure-ester ausgeht.

¹⁾ P. Karrer, Dehydrierung des Lycopins mit Hilfe von N-Brom-succinimid (Helv. chim. Acta 28, 793 [1945]).

²⁾ J. Schmitt, Dehydrierung des 1.1.6.6-Tetraphenyl-hexadiens-(1.5) mit Hilfe von Selendioxyd (Liebigs Ann. Chem. 547, 111 [1944]).