

148. Leo Hoffmann und W. Königs: Ueber Tetrahydrochinolin.

[Mitth. aus dem Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München.]
(Eingegangen am 24. März.)

Die Auffassung der Alkaloïde als hydrirte Pyridinderivate, welche Wischnegradsky ¹⁾ und der eine ²⁾ von uns zu begründen versuchten, hat durch die Untersuchungen der letzten Jahre bedeutend an Wahrscheinlichkeit gewonnen. Es ist gelungen, das tertiäre Pyridin C_5H_5N durch Zufuhr von Wasserstoff in das secundäre Piperidin, $C_5H_{11}N$, überzuführen ³⁾. Aehnlich wie das Piperidin verhalten sich bei erschöpfender Alkyilirung das Coniin ⁴⁾, Morphin ⁵⁾ und Tropin ⁶⁾ und es scheint hiernach berechtigt, in diesen Alkaloïden eine ähnliche Constitution anzunehmen wie im Piperidin, d. h. einen hydrirten Pyridinring. Für das Tropin, $C_8H_{15}NO$, kommt noch als weiteres Argument hinzu, die Spaltung ⁷⁾ des aus jener Base durch Entziehung von Wasser gewonnenen Tropidins durch Brom in Aethylenbromid und Dibrompyridin. Hier sowohl wie auch bei der Umwandlung des Cotarnins, $C_{12}H_{13}NO_3$, in Bromtarconin, welches bei fortgesetzter Einwirkung von Brom ⁸⁾ Dibrompyridin liefert, nöthigt ein Vergleich des Wasserstoffgehalts der Alkaloïdbasen und der aus ihnen erhaltenen Bromderivate zur Annahme hydrirter Pyridinreste in den ersteren.

Das Nicotin, $C_{10}H_{14}N_2$, ist wahrscheinlich als das Reduktionsprodukt eines Isomeren desjenigen Dipyridils, $C_{10}H_8N_2$, zu betrachten, welches Weidel und Russo ⁹⁾ vor Kurzem aus den Produkten der Einwirkung von Natrium auf Pyridin isolirt und durch Behandlung mit Zinn und Salzsäure zu einer mit der Pflanzenbase isomeren und derselben in chemischer und physiologischer Beziehung ähnlichen Base reducirt haben.

Die Argumente, welche für die Annahme eines hydrirten Pyridin-¹⁰⁾ oder Chinolinkernes¹¹⁾ im Cinchonin und Chinin sprechen, sind schon früher eingehender diskutirt worden.

¹⁾ Krakau, diese Berichte XIII, 2310.

²⁾ Königs, diese Berichte XIV, 98 und »Studien über die Alkaloïde«.

³⁾ Königs, diese Berichte XIV, 1856.

⁴⁾ A. W. Hofmann, diese Berichte XIV, 659 und 705.

⁵⁾ v. Gerichten und Schrötter, diese Berichte XV.

⁶⁾ Merling, diese Berichte XIV, 1829 und Ladenburg ib. 2126.

⁷⁾ Ladenburg, diese Berichte XV, 1031 und 1140.

⁸⁾ v. Gerichten, Ann. Chem. Pharm. 210, 79.

⁹⁾ Wiener Monatsh. 1882, 867.

¹⁰⁾ Wischnegradsky, diese Berichte XII, 2093 und XIII, 2318.

¹¹⁾ Königs, diese Berichte XIV, 1852, vergl. auch Weidel und Hazura, Wiener Monatsh. 1882, S. 770.

Die grosse Zahl der Fälle, in welchen bisher Alkaloïde als hydrirte Pyridinderivate nachgewiesen sind oder doch wahrscheinlich als solche betrachtet werden dürfen, legt die Aufforderung nahe, vor Allem die einfachsten hydrirten Pyridinbasen in chemischer und pharmakologischer Beziehung zu untersuchen. Der einfachste Typus einer solchen, das Piperidin ist in den letzten Jahren von verschiedenen Chemikern einem eingehenden Studium unterworfen worden. Ein weiterer, wichtiger Repräsentant ist das Tetrahydrochinolin, welches wegen seiner wahrscheinlich nahen Beziehungen zu den Chinaalkaloïden ein besonderes Interesse beansprucht.

Bei Behandlung des Chinolins mit reducirenden Agentien bilden sich zwei secundäre Basen, von welchen die eine 4, die andere 2 Atome Wasserstoff mehr enthält als die ursprüngliche Base. Die erstere, das Tetrahydrochinolin, besitzt noch stark basische Eigenschaften, ist bei gewöhnlicher Temperatur flüssig und ohne Zersetzung destillirbar; die letztere ist nur mehr eine schwache Base, ist fest, amorph, schmilzt erst bei 161° und lässt sich nicht destilliren; sie entsteht wahrscheinlich durch Zusammentritt zweier Chinolinreste. Das Verhalten des Chinolins gegen Reduktionsmittel ist also ein ähnliches wie das des Acetons gegen Natriumamalgam. Hierbei wird bekanntlich die doppelte Bindung zwischen Kohlenstoff und Sauerstoff gelöst und neben dem Isopropylalkohol entsteht durch Verankerung zweier Acetonreste das Pinakon. Die Bildung und Constitution des amorphen Hydrochinolins ist vielleicht eine ähnliche wie die des Pinakons; vielleicht verketten sich auch hier die Reste zweier Chinolinmoleküle mittelst derjenigen Kohlenstoffbindungen, welche durch Lösen der doppelten Bindung — in diesem Fall zwischen Kohlenstoff und Stickstoff — frei wurden.

Tetrahydrochinolin.

Wir haben uns vorläufig auf das Studium des flüchtigen Reduktionsproduktes, des Tetrahydrochinolins, beschränkt und erlauben uns zunächst die bisherigen kurzen Notizen¹⁾ über Gewinnung und Eigenschaften dieser Base zu vervollständigen.

Zur Darstellung derselben bedient man sich am zweckmässigsten der von Wischnegradsky empfohlenen Methode der Reduktion mit Zinn und Salzsäure. Die beste Ausbeute erhielten wir nach folgendem Verfahren: Man löst 1 Theil Chinolin in etwa 30 Theilen starker Salzsäure und fügt unter Erwärmen auf dem Wasserbade allmählich 3 bis $3\frac{1}{2}$ Theile granulirtes Zinn hinzu. Unter diesen Umständen bildet

¹⁾ Wischnegradsky, diese Berichte XII, 1481 und XIII, 2400. — Königs, ibid. XIV, 100.

sich nur eine geringe Menge des amorphen Reduktionsproduktes, dagegen bleibt immer noch ein Theil des Chinolins unangegriffen. Man verjagt die überschüssige Salzsäure und destillirt nach Zusatz von überschüssiger, concentrirter Alkalilauge im Wasserdampfstrom das Tetrahydrochinolin und Chinolin ab, bis eine Probe auf Zusatz von verdünnter Schwefelsäure und Kaliumbichromat keine dunkle Färbung mehr giebt. Das amorphe Reduktionsprodukt bleibt im Rückstand und kann demselben durch Kochen mit Alkohol oder Benzol entzogen werden. Die Trennung des Tetrahydrochinolins von dem gleichzeitig mit übergegangenen nicht reducirten Chinolin gelingt am einfachsten durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in die trockene ätherische Lösung der Basen und Umkrystallisiren der so erhaltenen Fällung aus kochendem absoluten Alkohol.

Das Tetrahydrochinolin ist bei gewöhnlicher Temperatur flüssig, erstarrt, wenn rein, bei Winterkälte zu farblosen Nadeln; es siedet bei 244 bis 246° unter 724 mm Druck, also auffallenderweise höher als Chinolin, um etwa 15°, während sonst die wasserstoffreicheren Körper, wie z. B. das Piperidin und die aromatischen, hydrierten Kohlenwasserstoffe niedriger sieden als die zugehörigen wasserstoffärmeren Körper.

Das reine salzsaure Salz krystallisirt aus Alkohol in feinen Prismen vom Schmelzpunkt 180—181°; es ist leicht löslich in Wasser und krystallisirt daraus in Tafeln.

Das Platindoppelsalz bildet röthlich gelbe Krystalle, die bei 200° schmelzen. Die Analyse der bei 100° getrockneten Verbindung ergab 28.71 pCt. Pt statt 28.74 pCt.

Das saure schwefelsaure Salz $C_9H_{11}N, SO_4H_2$ krystallisirt aus Alkohol in schönen Prismen vom Schmelzpunkt 136.—137°, aus Wasser, in dem es sehr leicht löslich ist, bei langsamem Verdunsten in grossen Tafeln, die nach einer gütigen Mittheilung des Hrn. Prof. Groth dem monosymmetrischen System angehören. Das aus Alkohol krystallisirte, exsiccatorrockne Salz ergab:

| | Gefunden | Ber. für $C_9H_{11}N.SO_4H_2$ |
|-----------|----------|-------------------------------|
| SO_4H_2 | 42.39 | 42.42 pCt. |

Das weinsaure und oxalsaure Salz sind leicht löslich.

Das pikrinsaure Salz bildet schöne gelbe, schwer lösliche Nadeln, die beim Erwärmen unter Wasser schmelzen.

Mit Zinkchlorid bildet das salzsaure Tetrahydrochinolin ein sehr leicht lösliches, in weissen Nadeln krystallisirendes Doppelsalz, mit Quecksilberchlorid eine in weissen Nadeln krystallisirende, sehr schwer lösliche Verbindung.

Goldchlorid erzeugt in einer Lösung von salzsaurem Tetrahydrochinolin einen anfangs gelben Niederschlag, der schnell schon bei ge-

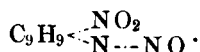
wöhnlicher Temperatur reducirt wird. Eine alkoholische Lösung von Silbernitrat wird von Tetrahydrochinolin ebenfalls reducirt. Mit Eisenchlorid oder mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure entstehen bei grosser Verdünnung dunkel gefärbte Lösungen, namentlich die letzte Reaktion ist sehr empfindlich; bei grösserer Concentration entsteht ein amorphes Produkt.

Nitrosoverbindung, Hydrazin und Tetrazon des Tetrahydrochinolins.

Das Nitrosamin, $C_9H_{10}N\text{---}NO$, fällt auf Zusatz von salpetrigsaurem Natron zu einer schwach sauren Lösung von Tetrahydrochinolin als gelblich gefärbtes Oel aus, welches die Liebermann'sche Nitrosoreaktion giebt. Bei längerem Stehen mit überschüssiger, salpetriger Säure oder rascher beim Schütteln mit Salpetersäure (1 Volum concentrirte Säure vom specifischen Gewicht 1.4 und 2 Volumen Wasser) geht dieselbe in eine feste Verbindung über, welche aus heissem Alkohol in schönen gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 137^0 bis 138^0 krystallisirt. Die Analyse der bei 100^0 getrockneten Substanz ergab:

| | Gefunden | Ber. für $C_9H_9N_3O_3$ |
|---|----------|-------------------------|
| C | 52.52 | 52.17 pCt. |
| H | 4.35 | 4.35 » |

Die Verbindung ist also ein Nitronitrosotetrahydrochinolin,



Bei energischer Reduktion mit Zinn und Salzsäure regenerirt das Nitrosamin die ursprüngliche Base unter gleichzeitiger Bildung von Ammoniak und geringer Mengen des Hydrazins.

In glatterer Weise erhält man die letztere Verbindung durch Behandlung der alkoholischen Lösung des Nitrosamins mit Zinkstaub und Eisessig unter Erwärmen auf dem Wasserbade. Zur Reinigung des Hydrazins kann man dasselbe nach Verjagen des Alkohols und Zusatz von überschüssigem Alkali mit Aether extrahiren und aus der ätherischen Lösung durch mässig concentrirte Schwefelsäure (1:5) die Base fällen. Das schwefelsaure Salz krystallisirt aus Wasser, worin es in der Kälte ziemlich schwer löslich ist, in gelben glänzenden Blättchen mit 2 Molekülen Krystallwasser.

| | Gefunden | Ber. für $(C_9H_{10}N \cdot NH_2)_2SO_4 \cdot H_2O + 2H_2O$ |
|-----------|----------|---|
| H_2O | 8.53 | 8.37 pCt. |
| H_2SO_4 | 24.57 | 24.62 » |

Das aus diesem Salz in Freiheit gesetzte Hydrazin, $C_9H_{10}N \cdot NH_2$, wird aus Lignoïn in weissen Krystallen vom Schmelzpunkt $55 - 56^0$ erhalten. Es siedet unter theilweiser Zersetzung gegen 255^0 .

| | Gefunden | Ber. für $C_9H_{10}N \cdot NH_2$ |
|---|----------|----------------------------------|
| C | 72.92 | 72.97 pCt. |
| H | 8.67 | 8.11 » |
| N | 18.78 | 18.92 » |

Das salzsaure Salz ist in kaltem Wasser ziemlich leicht löslich, schwerer in concentrirter Salzsäure.

Das Tetrahydrochinolinhydrazin reducirt sofort, schon bei gewöhnlicher Temperatur die Lösungen von Gold- und Platinsalzen, die Fehling'sche Lösung erst beim Kochen. (Tetrahydrochinolin wird von letzterer nur sehr langsam oxydirt.) Mit salpetriger Säure regenerirt es das Nitrosamin.

Durch Schütteln einer kalt gehaltenen ätherischen Lösung des Tetrahydrochinolinhydrazins mit gelbem Quecksilberoxyd gelingt es mit Leichtigkeit, das entsprechende Tetrazon, $C_9H_{10}N \cdot N : N \cdot NC_9H_{10}$, zu erhalten.

Dasselbe zeigt ebenso wie die von E. Fischer beschriebenen aromatischen Tetrazone kaum mehr schwach basische Eigenschaften und lässt sich daher leicht durch Schütteln der ätherischen Lösung mit verdünnter Schwefelsäure von unangegriffenem Hydrazin trennen. Das von Knorr kürzlich untersuchte Tetrazon des Piperidins ist dagegen, wie die fetten Tetrazone, eine starke Base. Das Tetrahydrochinolintetrazon ist unlöslich in Wasser, sehr schwer löslich in Alkohol, leicht in Chloroform, Aether, Schwefelkohlenstoff, Benzol. Zur Reinigung kocht man dasselbe zweckmässig mit Benzol und Thierkohle und fällt das eingeeengte Filtrat mit Alkohol. Es krystallisirt in farblosen Nadeln, die bei 160^0 schmelzen.

| | Gefunden | Ber. für $C_{18}H_{20}N_4$ |
|---|----------|----------------------------|
| C | 73.81 | 73.97 pCt. |
| H | 6.91 | 6.85 » |

Das Tetrazon wird bei längerem Kochen mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure unter Gasentwicklung und Bildung von Hydrochinolin und Chinolin zersetzt; rascher erfolgt diese Zersetzung unter Rothfärbung beim Erwärmen mit Eisessig, da es sich in diesem löst, in verdünnten Mineralsäuren aber beinahe unlöslich ist.

Methylierung des Tetrahydrochinolins.

Wischnegradsky hat schon kurz die Aethylierung des Tetrahydrochinolins mitgetheilt. Das Studium der methyilirten Derivate schien uns deshalb von Interesse, weil nach Versuchen des Einen¹⁾ von uns im Cinchonin wahrscheinlich ein am Stickstoff methyilirter Hydrochinolinrest enthalten ist.

¹⁾ Königs, diese Berichte XIV, 1832, vergl. auch Weidel und Hazura, Wiener Monatsh. 1882, S. 770.

Die Einwirkung von Methyljodid auf Tetrahydrochinolin ist eine sehr heftige. Man lässt das Jodid unter guter Kühlung zu der Base allmählich hinzufliessen und erwärmt schliesslich noch kurze Zeit auf dem Wasserbade, destillirt etwas unangegriffenes Jodmethyl ab; darauf schüttelt man den Krystallbrei nach Lösen in Wasser und Zusatz von Alkali mit Aether aus, welcher Methyltetrahydrochinolin und unverändertes Tetrahydrochinolin aufnimmt. Zur Trennung dieser beiden Basen kocht man das Gemenge am besten einige Stunden mit Essigsäureanhydrid und fraktionirt dann. Der Rückstand, der nach Abdestilliren der Hauptmenge des Essigsäureanhydrids bleibt, wird durch Stehenlassen über Natronlauge von den letzten Spuren desselben befreit und durch successives Ausschütteln mit Aether und verdünnter Schwefelsäure von dem Acetyltetrahydrochinolin getrennt. Das aus der schwefelsauren Lösung in Freiheit gesetzte Methyltetrahydrochinolin ist ein Oel, welches unter 720 mm Barometerdruck bei 242° bis 244° siedet, also fast genau beim Siedepunkte des Tetrahydrochinolins.

| | Gefunden | Ber. für $C_9H_{10}N \cdot CH_3$ |
|---|----------|----------------------------------|
| C | 81.73 | 81.63 pCt. |
| H | 8.97 | 8.84 » |
| N | 9.71 | 9.52 » |

Das Platindoppelsalz, $[C_9H_{10}N(CH_3)HCl]_2PtCl_4$, fällt auf Zusatz von Platinchlorid zu der salzsauren Lösung der Base in der Kälte in Form eines ziegelrothen, krystallinischen Niederschlags. Eine Platinbestimmung des bei 100—110° getrockneten Salzes, das bei 177° unter Gasentwicklung schmolz, ergab 27.57 pCt. statt der berechneten 27.64 pCt.

Die einfachen Salze des Methyltetrahydrochinolins sind meist zerfliesslich und kaum krystallisirt zu erhalten.

Das saure schwefelsaure Salz scheidet sich bei langsamem Verdunsten einer Lösung von Methyltetrahydrochinolin in absolutem Alkohol und der berechneten Menge reiner Schwefelsäure in weissen, säulenförmigen Krystallen aus, welche an der Luft leicht zerfliessen. Aehnliche Eigenschaften zeigt auch das von uns dargestellte Salz des Aethyltetrahydrochinolins.

Das Methyltetrahydrochinolin giebt in saurer Lösung mit Natriumnitrit, ähnlich wie das Dimethylanilin, unter Auftreten einer intensiv gelbrothen Färbung eine Nitroverbindung, die auf Zusatz von Alkalien als Oel ausgeschieden, beim Kochen aber nicht merklich angegriffen wird. Dieselbe löst sich in Aether mit grünlicher Farbe und liefert auf Zusatz von mässig concentrirter Salpetersäure eine feste gelbe, kaum mehr basische Substanz, die wahrscheinlich analog dem Nitrodimethylanilin gebildet und zusammengesetzt ist.

Gleichzeitig mit dem Monomethyltetrahydrochinolin bildet sich bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Tetrahydrochinolin das quaternäre Ammoniumjodid, $C_9H_{10}NCH_3$, CH_3J , welches nach dem Ausschütteln mit Aether in der alkalischen Lösung zurückbleibt. Zur Isolirung der Ammoniumbase wurde das von E. Fischer¹⁾ angegebene Verfahren eingeschlagen, Fällung mit gelbem Blutlaugensalz in saurer Lösung, Zersetzung des Niederschlags von der ferrocyanwasserstoffsäuren Base mit Kupfervitriol, Behandlung des Filtrats mit Baryt und Kohlensäure. Beim Verdunsten des zuletzt erhaltenen Filtrats blieb das kohlen saure Salz der Ammoniumbase als krystallinische Masse zurück. Das hieraus dargestellte salzsaure Salz krystallisirt aus Alkohol in kurzen weissen Prismen.

Die Analyse des bei 105° getrockneten, krystallisirten Platinsalzes ergab:

| | Gefunden | Berechnet |
|----|----------|------------|
| Pt | 26.52 | 26.54 pCt. |
| C | 35.91 | 36.11 » |
| H | 4.46 | 4.38 » |

Die Untersuchung der Destillationsprodukte der Ammoniumbase und der daraus durch weitere Behandlung mit Jodmethyl darstellbaren Methyl derivate wurde mit Rücksicht auf die von den HHrn. A. W. Hofmann²⁾ und W. Körner³⁾ in Aussicht gestellten Versuche unterlassen.

Tetrahydrochinolinharnstoff.

Derselbe bildet sich mit der grössten Leichtigkeit beim Vermischen äquivalenter Mengen von salzsaurem Tetrahydrochinolin und Kaliumcyanat in wässriger Lösung. Nach kurzer Zeit erstarrt die Flüssigkeit schon bei gewöhnlicher Temperatur zu einem Brei von weissen Nadeln, die aus heissem Wasser umkrystallisirt bei 146.5° schmolzen.

| | Gefunden | Ber. für $NH_2CONC_9H_{10}$ |
|---|----------|-----------------------------|
| C | 68.27 | 68.18 pCt. |
| H | 7.26 | 6.82 » |
| N | 15.82 | 15.91 » |

Der Tetrahydrochinolinharnstoff ist in kaltem Wasser wenig, in Alkohol fast gar nicht löslich. Verdünnte Säuren sind ohne Einwirkung, beim Kochen mit Alkalien wird Tetrahydrochinolin regenerirt.

Schwefelkohlenstoff, der auf Piperidin sehr heftig einwirkt, lässt das Tetrahydrochinolin unverändert.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 190, 184.

²⁾ Diese Berichte XIV, 713.

³⁾ Diese Berichte XV, 528.

Benzoyl- und Acetyltetrahydrochinolin.

Beide Verbindungen sind schon von Wischnegradsky (l. c.) kurz beschrieben worden. Wir fügen seinen Angaben, die wir durchaus bestätigt fanden, noch Folgendes bei.

Das Benzoyltetrahydrochinolin krystallisirt aus Alkohol in Tafeln, die einer freundlichen Bestimmung des Hrn. Prof. Groth zufolge dem monosymmetrischen System angehören, bei 75° schmelzen und unzer setzt sieden.

Das Benzoyl-, sowie das bei 295° siedende Acetylderivat besitzen nur mehr sehr schwach basische Eigenschaften; sie lassen sich durch Kochen mit concentrirter Salzsäure leicht verseifen.

In der Erwartung, aus dem Acetyltetrahydrochinolin die Acetyl-anthranilsäure¹⁾ zu erhalten, oxydirten wir dasselbe mit einer vierprocentigen Permanganatlösung in der Kälte und erhielten nach dem Abfiltriren des Manganniederschlags aus der eingeeengten Lösung auf Zusatz von verdünnter Schwefelsäure eine schwer lösliche Säure, welche durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle gereinigt, die Eigenschaften der Oxalylanthranilsäure²⁾ zeigte. Dieselbe schmolz unter Gasentwicklung vollkommen bei 200° gleichzeitig mit einer uns von Hrn. Dr. Friedländer gütigst überlassenen Probe. Eine Analyse der im Exsiccator getrockneten Säure, die bei längerem Liegen leicht Kohlensäure verliert, ergab:

| | Berechnet | Gefunden |
|---|-----------|------------|
| C | 52.54 | 51.67 pCt. |
| H | 3.87 | 3.35 » |

Sie wurde zu weiterer Identificirung durch Kochen mit verdünnter Salzsäure in Oxalsäure und Anthranilsäure gespalten, welche durch essigsauren Kalk getrennt wurden. Das Filtrat vom oxalsauren Kalk wurde mit Kupferacetat gefällt und die aus dem Niederschlage durch Schwefelwasserstoff in Freiheit gesetzte Säure an ihrem Schmelzpunkt, 143.5°, an dem schwer löslichen grünlichen Kupfersalz und der charakteristischen Reaction einer mit salpetriger Säure behandelten Probe mit Eisenchlorid (Salicylsäurereaction) als Anthranilsäure erkannt.

Neben der Oxalylanthranilsäure macht sich beim Ansäuern der vom Manganniederschlag abfiltrirten Flüssigkeit deutlich der Geruch von Essigsäure bemerkbar. Dieselbe wird also unter diesen Bedingungen schon bei gewöhnlicher Temperatur abgespalten und der Oxalsäurerest verdankt seine Bildung nicht einer weiteren Oxydation der Acetylgruppe, sondern die Oxalylanthranilsäure bildet sich in

¹⁾ Jackson, diese Berichte XIV, 885.

²⁾ Baeyer und Spiegel, diese Berichte XV, 778 und Friedländer und Ostermaier, ib. XV, 332.

ähnlicher Weise wie bei der Oxydation des Carbostryls¹⁾, welches ja ein Oxychinolin ist.

Oxydation des Tetrahydrochinolins.

Versuche, direkt aus dem Tetrahydrochinolin die Oxalylanthranilsäure zu gewinnen, blieben ohne den gewünschten Erfolg. Auch bei Anwendung stark verdünnter, 1procentiger Permanganatlösung wurde fast nur Oxalsäure und nur Spuren von Anthranilsäure erhalten.

Bei Oxydation mit Schwefelsäure und saurem, chromsauren Kali oder Braunstein, mit rothem Blutlaugensalz in alkalischer Lösung, mit Silberoxyd u. s. w. entsteht aus dem Tetrahydrochinolin zwar Chinolin, das Hauptprodukt ist indessen immer ein amorpher, schwach basischer Körper, der in seinen Eigenschaften auf das Lebhafteste an das amorphe Reduktionsprodukt des Chinolins erinnert. Eine glatte Ueberführung der hydrirten in die nicht hydrirte Base gelang bisher ebenso wenig wie beim Piperidin oder der Tetrahydrocinchoninsäure²⁾.

Einwirkung von Schwefelsäure und Salpetersäure auf Tetrahydrochinolin.

Vor einigen Jahren hat der Eine von uns gezeigt, dass beim Erhitzen von Piperidin mit Schwefelsäure auf 300° Pyridin neben damals nicht weiter untersuchten Sulfosäuren entsteht. Man gewinnt eine Disulfosäure des Pyridins, wie wir jetzt gefunden haben, am Einfachsten durch langsames Abdestilliren der grössten Menge Schwefelsäure (wir nahmen etwa 10 Theile auf 1 Theil Piperidin) bis eine Probe des Destillats auf Zusatz von Alkali Pyridingeruch wahrnehmen lässt, Verdünnen des nahezu festen Rückstandes mit Wasser, Filtriren von einer humusartigen in Alkalien löslichen Ausscheidung und Kochen mit überschüssigem kohlensaurem Baryt, wobei starker Pyridingeruch sich bemerkbar macht. Beim Einengen des bräunlichen Filtrats vom schwefelsauren Baryt krystallisirt ein leicht lösliches Barytsalz, welches durch wiederholtes Umkrystallisiren unter Zusatz von Thierkohle gereinigt in kurzen weissen Nadelchen erhalten wurde. Dieselben enthalten Krystallwasser, welches bei 110° entweicht bis auf $\frac{1}{2}$ Molekül, das erst bei 200° ausgetrieben wird. Die Verbrennung desselben geschah durch Mischen mit einem Gemenge von saurem, chromsaurem Kali und chromsaurem Blei.

| | Gefunden | Ber. für $C_5H_3(SO_3)_2Ba$ |
|----|----------|-----------------------------|
| C | 16.2 | 16.04 pCt. |
| H | 1.19 | 0.80 » |
| Ba | 36.2 | 36.63 » |

¹⁾ Diese Berichte XV, 332.

²⁾ Weidel, Wiener Monatsh. 1882, 72.

Die weitere Untersuchung dieser Disulfosäure behalten wir uns vor; bemerkenswerth ist, dass aus dem Pyridin unter denselben Umständen nur eine Monosulfosäure¹⁾ entsteht.

Auf Tetrahydrochinolin wirkt concentrirte Schwefelsäure in ähnlicher Weise ein wie auf Piperidin unter Bildung von Chinolin und Chinolinsulfosäuren; doch erfolgt hier die Oxydation leichter als bei jener Base.

Erhitzt man 1 Theil Tetrahydrochinolin mit 8 bis 10 Theilen concentrirter Schwefelsäure, so beginnt bei 220° die Entwicklung von schwefliger Säure; man steigert die Temperatur allmählich auf 300°, ohne dass Verkohlungen eintreten, und giesst schliesslich die erkaltete braune Flüssigkeit in Wasser; hierbei scheidet sich eine braune, humusartige Substanz ab, welche in Natronlauge löslich ist. Beim Kochen des Filtrats mit überschüssigem kohlen-sauren Baryt tritt starker Chinolingeruch auf und beim Einengen der vom schwefelsauren Baryt filtrirten Flüssigkeit erhält man ein leicht lösliches Barytsalz, welches aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt nach dem Trocknen bei 120° beim Glühen eine 33.13 pCt. Baryt entsprechende Menge schwefelsauren Baryt hinterliess. Der Zusammensetzung des chinolindisulfosauren Baryts würden 32.31 pCt. Baryt entsprechen.

Durch verdünnte Salpetersäure (1:6) wird Tetrahydrochinolin auch bei längerem Kochen nicht merklich angegriffen. Bei Anwendung concentrirter Säure (1:2) bilden sich zunächst Nitroso- und Nitro-nitrosotetrahydrochinolin; nach längerem Erwärmen fällt auf Zusatz von Wasser eine flockige Säure, welche von concentrirten Mineralsäuren aufgenommen und durch Wasser wieder ausgeschieden wird; in Alkalien löst sie sich mit der für die Chinolsäure $C_9H_4N \begin{smallmatrix} NO_2 \\ \diagdown \\ (OH)_2 \end{smallmatrix}$ charakteristischen braunrothen Farbe.

Einwirkung von Brom.

Man hat sich schon in verschiedenen Fällen mit Vortheil des Broms bedient, um aus Alkaloiden Pyridinderivate zu erhalten. So entsteht durch die oxydirende und substituierende Wirkung überschüssigen Broms bei höherer Temperatur aus Piperidin, Tropidin und Cotarnin Dibrompyridin.

Auf Tetrahydrochinolin wirkt Brom in einer Lösung von Chloroform mit bemerkenswerther Leichtigkeit schon bei gewöhnlicher Temperatur ein. Bei Anwendung von überschüssigem Brom erhält man vorwiegend das von Lubavin zuerst dargestellte Tribromchinolin, $C_9H_4Br_3N$, neben den später zu besprechenden Produkten. Man ge-

¹⁾ O. Fischer, diese Berichte.

winnt dasselbe nach Abdestilliren des Chloroforms durch Auskochen mit Alkohol; nach wiederholtem Umkrystallisiren aus diesem Lösungsmittel, in welchem es in der Hitze sehr viel leichter löslich ist, wird es in Form weisser, seideglänzender Nadeln vom Schmelzpunkt 173 bis 175° rein erhalten.

| | Gefunden | Berechnet |
|----|----------|------------|
| Br | 66.37 | 65.57 pCt. |

Während Tetrahydrochinolin durch überschüssiges Brom in einer Lösung von Chloroform in Tribromchinolin übergeführt wird, gelingt es bei Anwendung von weniger Brom Substitutionsprodukte der hydrierten Base zu erhalten, und zwar Mono- und Dibromtetrahydrochinolin. Je nachdem man 1 Molekül oder 2 Moleküle Brom auf 1 Molekül der Base wirken lässt, entsteht vorwiegend die erstere oder die letztere Verbindung.

Die Trennung des Mono- und des Dibromsubstitutionsproduktes gelingt leicht vermöge der verschieden starken basischen Eigenschaften derselben. Nach dem Abdestilliren des Chloroforms lässt sich dem Rückstand das Monobromderivat sowie unverändert gebliebenes Tetrahydrochinolin durch Kochen mit verdünnter Bromwasserstoffsäure entziehen; das Dibromtetrahydrochinolin bleibt als Oel auf dem Filter zurück. Aus dem Filtrat krystallisirt beim Erkalten das bromwasserstoffsäure Monobromtetrahydrochinolin, das in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich ist und durch Umkrystallisiren aus heisser, verdünnter Bromwasserstoffsäure leicht rein in weissen, seideglänzenden Nadeln erhalten werden kann; dieselben schmelzen unter Gasentwicklung gegen 192° und gaben nach dem Trocknen bei 105° beim Glühen mit Kalk 55.18 pCt. Brom statt 54.60 pCt. (ber. für $C_9H_{10}Br_2N$, HBr).

Das Dibromtetrahydrochinolin giebt beim Kochen mit mässig concentrirter Salzsäure (1:2) ein schön krystallisirtes Salz, welches auf poröser Thonplatte und schliesslich im Vacuum über Aetzkalk und Aetzkali getrocknet wurde; dasselbe schmilzt gegen 162° unter Zersetzung und gab bei der Analyse Zahlen, die nahezu auf die Formel $C_9H_5Br_2N$, HCl stimmen.

| | Gefunden | Berechnet |
|---------|----------|------------|
| C | 33.07 | 32.98 pCt. |
| H | 3.14 | 3.05 » |
| Br + Cl | 60.49 | 59.69 » |

Auf Zusatz von Platinchlorid zu einer concentrirten, salzsauren Lösung von Dibromtetrahydrochinolin fällt ein krystallisirtes Platinsalz, welches mit Salzsäure ausgewaschen und bei 110° getrocknet nach dem Glühen 21.3 pCt. Platin statt der für $(C_9H_5Br_2N, HCl)_2PtCl_4$ berechneten 21.6 pCt. ergab.

Claus und Istel¹⁾ haben durch Reduktion von Tetrabromchinolin mit Natriumamalgam und Alkohol ein Dibromhydrochinolin erhalten. Sie geben den Schmelzpunkt des salzsauren Salzes zu 74—75° und reinigten dasselbe durch Umkrystallisiren aus Wasser. Das entsprechende Salz der von uns erhaltenen Base wird durch Wasser fast vollkommen in seine Componenten zerlegt und ist also durchaus verschieden von der früher dargestellten Verbindung.

Sowohl das Mono- wie das Dibromhydrochinolin geben mit salpetriger Säure Nitrosoverbindungen, welche die Liebermann'sche Reaktion zeigen; beide Basen sind mit Wasserdämpfen, wenn auch schwierig, flüchtig; beim Erhitzen für sich zersetzen sie sich unter Bildung von Bromwasserstoffsäure, Chinolin und noch nicht genauer untersuchten Produkten. Sie scheinen demnach das Brom an ein Kohlenstoffatom des Pyridinkerns angelagert zu enthalten. Das Monobromhydrochinolin bleibt beim Verdunsten einer ätherischen Lösung in Oeltropfen zurück, welche leicht, namentlich beim Reiben mit dem Glasstabe, zu einer krystallinischen Masse erstarren und schon durch die Wärme der Hand wieder schmelzen. Es löst sich leicht in verdünnter Salzsäure und Schwefelsäure und giebt mit verdünnter Salpetersäure einen aus feinen weissen Nadelchen bestehenden Niederschlag.

Das Dibromhydrochinolin ist ein zähflüssiges Oel, welches im Kältegemisch erstarrt; es besitzt nur schwach basische Eigenschaften. Eine Auflösung von Natrium in absolutem Alkohol wirkt bei 160° unter Abscheidung von Bromnatrium ein. Die Untersuchung der hierbei entstehenden Produkte, sowie das Studium des Mono- und Dibromhydrochinolins überhaupt bleibt vorbehalten.

Verhalten des Tetrahydrochinolins bei Rothgluth.

Beim Durchleiten der Dämpfe von Tetrahydrochinolin durch ein mit Bimssteinstücken gefülltes, rothglühendes Rohr wurde unter geringer Verkohlung ein stark nach Blausäure und Indol riechendes, dunkelroth gefärbtes Destillat gewonnen. Es gelang aus demselben ausser unveränderten Tetrahydrochinolins noch Indol und Chinolin zu isoliren. Zunächst wurde das Produkt mit verdünnter Natronlauge versetzt und mit Wasserdampf destillirt, das Destillat mit Aether extrahirt, der ätherischen Lösung die Chinolinbasen durch Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure entzogen und das in Aether bleibende Indol an Pikrinsäure gebunden. Nach Abdestilliren des Aethers wurde das Pikrat aus heissem Benzol umkrystallisirt und so in den für das Indolpikrat charakteristischen langen rothen Nadeln erhalten; dieselben wurden mit kohlensaurem Ammoniak zerlegt. Beim Destilliren im

¹⁾ Diese Berichte XV, 820.

Wasserdampfstrom erstarrte das Indol im Kühler in glänzenden Blättchen, welche aus Ligroin umkrystallisirt bei 51.5° schmolzen (Schmelzpunkt des Indols 52°). Dieselben gaben mit salpetriger Säure die charakteristischen rothen voluminösen Nadeln von Nitroso-indolnitrat und färbten einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspahn carminroth.

Wir erhielten aus 10 g Tetrahydrochinolin ohne besondere Vorichtsmaassregeln etwa 0.8 g reines Indol und 1.5 g Chinolin, welches durch Behandlung mit salpetriger Säure von unangegriffenem Tetrahydrochinolin getrennt wurde. Ein Dichinolylin hatte sich hierbei ebensowenig gebildet wie beim Durchleiten von Chinolin durch rothglühende Röhren.

Bei einem Versuch, aus dem Methyltetrahydrochinolin, $C_9H_{10}N \cdot CH_3$, unter ähnlichen Bedingungen Skatol zu erhalten, welches ja vielleicht ein am Stickstoff methylyltes Indol ist, wurde im Wesentlichen ebenfalls Indol erhalten.

Es sei noch erwähnt, dass nach einem vorläufigen Versuch das Piperidin beim Durchleiten durch ein rothglühendes Rohr hauptsächlich Pyrrol bildet, aber keine Spur von Pyridin.

Physiologische Wirkung hydrirter Pyridinderivate.

Schon M. Kendrick und Dewar¹⁾ haben in einer bemerkenswerthen Abhandlung darauf hingewiesen, dass die wasserstoffreicheren Alkaloide wirksamer sind als die Pyridinbasen von gleichem Kohlenstoffgehalt, z. B. Coniïn und Nicotin einerseits und Collidin und Dipyridin andererseits. Ferner sollen sich die durch Condensation verdoppelten Pyridinbasen, wie z. B. Dipyridin und Parapicolin von den einfachen Basen, Pyridin, Picolin durch eine grössere Energie und und durch die Art der Wirkung unterscheiden.

A. W. Hofmann²⁾ hat kürzlich Versuche von Kronecker über die Wirkung von Piperidin und Coniïn mitgetheilt.

Der Güte des Hrn. Prof. W. Filehne in Erlangen verdanken wir die folgenden Mittheilungen über die physiologische Wirksamkeit hydrirter Pyridinderivate. Das salzsaure Aethylpiperidin, $C_5H_{10}N \cdot C_2H_5$, HCl , wirkt ähnlich wie das Coniïn.

Das salzsaure Tetrahydrochinolin ist in seiner Gesamtwirkung energischer als das Chinolin, indessen wegen zu starker lokaler Einwirkung nicht brauchbar.

Das Dimethyltetrahydrochinoliniumchlorid, $C_9H_{10}N(C_2H_5)_2Cl$, welches durch einen stark bitteren, dem Chinin ähnlichen Geschmack

¹⁾ Diese Berichte VII, 1458.

²⁾ Diese Berichte XIV, 712.

ausgezeichnet ist, übt, wie die meisten quaternären Ammoniumverbindungen eine dem Curare ähnliche Wirkung aus.

Das saure, schwefelsaure Salz des Methyl- und Aethyltetrahydrochinolins (sogenanntes Kaïrolin) hat ebenso wie das früher untersuchte salzsaure Methyl- und Aethyloxyhydrochinolin (sogenanntes Kaïrin) von O. Fischer¹⁾ die Fähigkeit die fieberhafte Temperatur zur Norm zurückzuführen. In den wenigen Fällen, in welchen das Kaïrolin bisher geprüft wurde, war die Wirkung desselben frei von lokaler Einwirkung und unangenehmen physiologischen Nebenwirkungen, wie Ohrensausen, Kopfweh u. s. w. Doch wird man jedenfalls erst noch eine viel grössere Anzahl von Versuchen abwarten müssen, um entscheiden zu können, ob das Kaïrolin ein brauchbares, fieberwidriges Mittel darstellt. Jedenfalls unterscheidet es sich zu seinen Ungunsten vom Kaïrin durch seine Zerfliesslichkeit und den scharfen, schlechten Geschmack.

Nach den bisherigen Untersuchungen von Filehne wird man von denjenigen Hydrochinolin- (und vielleicht auch hydrirten Dichinolin-) derivaten am ersten medicinisch verwertbare Eigenschaften erwarten dürfen, deren Imidwasserstoff durch Alkoholradikale vertreten ist. Die Wirkung des Kaïrins und Kaïrolins, welche der des Chinins gleicht, spricht zu Gunsten der Annahme, dass auch im Chinin ein hydrirter und am Stickstoff methylirter Chinolinrest vorhanden ist, zumal da das Aethylpiperidin völlig andere Wirkung äussert.

München, den 17. März 1883.

149. A. Hantzsch: Condensationsprodukte des Acetessigäthers.

[Vorläufige Mittheilung.]

(Eingegangen am 25. März.)

Anschliessend an meine Untersuchungen über die Synthese pyridinartigen Verbindungen²⁾ habe ich, besonders in der Absicht, die zwischen Acetessigäther und Aldehydammoniak sich vollziehende Condensation successive zu verfolgen und möglicherweise vollkommen aufzuklären, das schon damals begonnene Studium der Condensationsprodukte des Acetessigäthers selbst fortgesetzt und theile die wesentlichsten bisher gewonnenen Resultate in folgendem kurz mit, um die Arbeit ungestört zum definitiven Abschluss bringen zu können.

¹⁾ W. Filehne, Berliner klin. Wochenschr. 1882, Nr. 45 und ibid. 1883, No. 6.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 215, 1 ff.