

289. Fritz Wrede und Oskar Mühlroth: Über α -Chlor-phenazin.

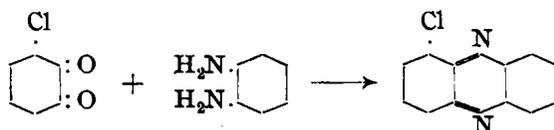
[Aus d. Physiol. Institut d. Universität Greifswald.]

(Eingegangen am 23. Juni 1930.)

Bei Untersuchungen über das Pyocyanin, das blaue Pigment des *Bacillus Pyocyaneus*, haben wir festgestellt, daß aus einem Molekül des Pyocyanins, $C_{26}H_{20}O_2N_4$, durch Oxydation in alkalischer Lösung zwei Moleküle Hemipyocyanin, $C_{12}H_9ON_2$, und zwei Moleküle Ameisensäure entstehen. Das Hemipyocyanin erwies sich als identisch mit dem bisher unbekanntem α -Oxy-phenazin, das von uns synthetisch gewonnen werden konnte. Aus dem α -Oxy-phenazin ließ sich überraschend leicht das Pyocyanin darstellen, indem es mit Methylsulfat erhitzt wurde¹⁾.

Die Eigentümlichkeit der Synthese des Pyocyanins machte es wünschenswert, diese Reaktion an einigen anderen α -substituierten Phenazinen zu studieren. (Mit Phenazin selbst kam sie, wie zu erwarten, nicht zustande.) Nun waren aber α -substituierte Phenazine bisher kaum zugänglich. Die üblichen Methoden zur Darstellung substituierter Phenazine versagten hier. Unseres Wissens sind, außer dem von uns synthetisierten α -Oxy- und α -Methoxyphenazin, nur das α -Amino- und α -Methylphenazin auf sehr umständlichem Wege in höchst geringer Ausbeute erhalten worden²⁾.

Unsere Absicht war, ein α -Halogenphenazin darzustellen. Das Halogen sollte dann gegen andere Elemente und Gruppen ausgetauscht werden. Mehrere Versuche zur direkten Synthese des α -Chlorphenazins nach bekannten Methoden verliefen ergebnislos. Auch der Versuch, das α -Oxyphenazin mit Phosphorhalogeniden umzusetzen, hatte keinen Erfolg, obwohl sehr zahlreiche Ansätze unter den verschiedensten Bedingungen gemacht wurden. Zuletzt glückte die Synthese des α -Chlorphenazins bei Verwendung einer Methode analog der, die uns bei der Synthese des α -Methoxyphenazins zum Erfolg geführt hatte: Wir kuppelten 3-Chlor-*o*-chinon³⁾ mit *o*-Phenylendiamin:



Das α -Chlorphenazin wurde so als schön krystallisierter Körper gewonnen. Es ist eine recht stabile Verbindung, so daß es eigentlich wenig begreiflich erscheint, daß zu ihrer Bildung so wenig Neigung vorhanden ist.

Unser Plan, das Chloratom zur Umsetzung gegen andere Gruppen zu bewegen, ließ sich nur in sehr unbefriedigendem Ausmaß durchführen. Es wurde eine Umsetzung mit Alkalibromid und Alkalijodid versucht: in keinem Fall wurde die geringste

¹⁾ Wrede u. Strack, Ztschr. physiol. Chem. **140**, 1 [1924]; **142**, 103 [1925]; **177**, 177 [1928]; **181**, 58 [1929]; B. **62**, 2051 [1929].

²⁾ Kehrman u. Prunier, Helv. chim. Acta **7**, 984 [1924]. — Mc Combie, Scarborough u. Waters, Journ. chem. Soc. London **1928**, 358. — Während der Drucklegung vorstehender Arbeit erhielten wir Kenntnis von einer soeben erschienenen Veröffentlichung (Kögl u. Postowsky, A. **480**, 280 [1930]), in der die Darstellung der Phenazin- α -carbonsäure beschrieben wird.

³⁾ Willstätter u. Müller, B. **44**, 2189 [1911].

Veränderung des Moleküls beobachtet. Auch mit Ammoniak — in wäßriger und in alkohol. Lösung, auch mit dem reinen verflüssigten Gas — ließ sich keine Reaktion, auch nicht bei Anwendung höherer Temperaturen, erreichen. Beim Kochen von α -Chlor-phenazin mit Natriumamid (in Xylol) entstand Phenazin, aber keine Spur von α -Amino-phenazin. Nur auf einem Wege konnten wir eine Umsetzung erreichen: als wir das α -Chlor-phenazin mit einer alkohol. Kaliumsulfid- oder Kaliumbisulfid-Lösung auf 160° erhitzen. Die entstandenen schwefel-haltigen Produkte waren fast chlor-frei, waren aber nicht in reiner und kristallisierter Form zu erhalten. Auch die Reduktion des so entstandenen amorphen Diphenazinyldisulfids führte zu keiner faßbaren Verbindung. Es hätte ja das α -Sulphydryl-phenazin entstehen können, das uns zur Synthese des sicher recht interessanten Thiopyocyanins hätte dienen können. — Über eine Reaktion des α -Chlor-phenazins mit Methylsulfat soll später berichtet werden.

Hier möge vorerst die Beschreibung des α -Chlor-phenazins und einiger seiner Salze erfolgen; weiter möge über die Erfahrungen, die bei der Darstellung des Ausgangsmaterials, des 3-Chlor-*o*-chinons gemacht wurden, berichtet werden.

Das 3-Chlor-*o*-chinon wurde aus 1,2-Dioxy-3-chlor-benzol gewonnen. Letztere Verbindung ist nach Willstätter und Müller⁴⁾ auf zwei Wegen darstellbar: einmal durch Addition von Salzsäure an *o*-Chinon in ätherischer Lösung; andererseits durch direkte Chlorierung des Brenzcatechins mit Sulfurylchlorid. Wir haben die letztere Methode als die immerhin noch bequemere bzw. ertragreichere angewandt. Durch entsprechende Variation der Bedingungen gelang es, die Ausbeute an 1,2-Dioxy-3-chlor-benzol gegenüber 1,2-Dioxy-4-chlor-benzol erheblich zu bessern. Während Müller aus 100 g Brenzcatechin etwa 1 g des 1,2-Dioxy-3-chlor-benzols erhielt, konnten wir die Ausbeute auf das 6-fache steigern.

Die Oxydation des 1,2-Dioxy-3-chlor-benzols zum 3-Chlor-*o*-chinon wurde in absolut ätherischer Lösung mit Silberoxyd durchgeführt. Auf die Isolierung des Chinons verzichteten wir, dasselbe wurde sofort in der ätherischen Lösung mit *o*-Phenylendiamin bei Gegenwart von etwas Essigsäure kondensiert. Zur Reinigung des gebildeten α -Chlor-phenazins empfiehlt sich die früher von Wrede und Strack⁵⁾ geübte Methode: Lösen des Reaktionsproduktes in starker Salzsäure und Zusatz von Natriumnitrit. Ein großer Teil der Verunreinigungen wird durch die Einwirkung der salpetrigen Säure beseitigt.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des 1,2-Dioxy-3-chlor-benzols.

250 g kryst. Brenzcatechin werden in 1 l über Calciumchlorid und Natrium getrocknetem Äther gelöst und im Kältegemisch auf ca. 0° abgekühlt. Unter kräftigem Turbinieren werden langsam 310 g Sulfurylchlorid zugetropft, wobei dafür Sorge getragen wird, daß die Temperatur nicht über 5° steigt. Das Arbeiten bei tiefer Temperatur ist wichtig für die gute Ausbeute an 1,2-Dioxy-3-chlor-benzol.

Nach Beendigung der Reaktion bleibt die Lösung noch einige Stunden bei Zimmer-Temperatur stehen. Dann wird filtriert, das Filtrat wird auf dem Wasserbade destilliert, zuletzt wird bei einer Badtemperatur von ca. 80° mit Hilfe des Vakuums gearbeitet. Der zurückbleibende Sirup wird in 300 ccm

⁴⁾ H. E. Müller, Inaug.-Dissertat., München 1908; B. 44, 2182 [1911].

⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. 177, 185 [1928].

warmem Benzol gelöst, die noch warme Lösung wird mit 300 ccm Petroläther verrührt. Nach kurzer Zeit krystallisiert in reichlicher Menge das 1.2-Dioxy-4-chlor-benzol aus. Dieses wird abgesaugt, die Krystalle werden mit einem Gemisch gleicher Teile von Petroläther und Benzol gewaschen. Im Filtrat findet sich das 1.2-Dioxy-3-chlor-benzol; es wird durch Destillation von Benzol und Petroläther befreit, wobei wieder zuletzt im Vakuum bei etwa 80° gearbeitet wird. Der Rückstand — ca. 80 ccm — wird im Vakuum bei 12 mm Druck fraktioniert destilliert. Zuerst geht eine kleine Menge Vorlauf über, dann bei etwa 115—130° eine Fraktion, deren Gewicht etwa 20 g beträgt. Diese wird nochmals bei 2 mm Druck destilliert. Bei einer Badtemperatur von 120° gehen bei 100—106° etwa 16 g fast reines 1.2-Dioxy-3-chlor-benzol über. Die reine Verbindung zeigt die von Willstätter und Müller beschriebenen Eigenschaften: sie bildet weiße Krystalle vom Schmp. 47°, die leicht löslich in Wasser und fast allen organischen Lösungsmitteln, außer Petroläther, sind. Zur Charakterisierung wurde weiterhin die schon von Müller beschriebene Dibenzoylverbindung hergestellt. Diese bildet weiße Krystalle vom Schmp. 109° (unkorr.).

Darstellung des α -Chlor-phenazins.

Die Oxydation des 1.2-Dioxy-3-chlor-benzols ist sehr stark abhängig von der Beschaffenheit des angewandten Silberoxyds⁶⁾.

Dieses wurde von uns folgendermaßen bereitet: 44 g Silbernitrat werden in 300 ccm Wasser gelöst und unter Rühren mit einem kleinen Überschuß von 10-proz. Natronlauge versetzt. Es wird dekantiert, das Silberoxyd wird mit Wasser aufgeschwemmt, abgenutscht, darauf auf der Nutsche mit 200 ccm Wasser, dann 2-mal mit je 100 ccm Alkohol gewaschen. Es wird dann in einem Kolben mit Alkohol verrührt. Dieser wird nach einigen Stunden abgegossen. Der Prozeß wird noch einmal wiederholt. Dann wird der Alkohol durch Äther verdrängt, von dem wieder nach einigen Stunden dekantiert wird. Im ganzen wird 3-mal trockner Äther zugesetzt. Das so erhaltene Silberoxyd ist zur Oxydation fertig.

6 g 1.2-Dioxy-3-chlor-benzol werden in 800 ccm trockenem Äther gelöst. Dazu werden 20 g frisch erhitztes und gepulvertes Natriumsulfat gegeben, sowie das aus 44 g Silbernitrat gewonnene, in Äther suspendierte Silberoxyd. Nach 30 Minuten, während welcher Zeit geschüttelt wird, wird schnell abgesaugt, wobei Zutritt von Luftfeuchtigkeit möglichst vermieden wird. Zu der braun gefärbten Lösung wird nun eine solche von 3 g *o*-Phenylendiamin in 40 ccm Eisessig und 100 ccm Äther gegeben. Das Gemisch färbt sich zuerst blaugrün, dann braun. Es bleibt einige Stunden stehen. Dann wird 3-mal mit je 100 ccm Wasser ausgeschüttelt, darauf mit einer genügenden Menge 10-proz. Natronlauge (wobei nach dem Durchschütteln die Reaktion der wäßrigen Phase noch alkalisch sein muß), dann nochmals mit verdünnter Natronlauge, darauf noch 2-mal mit Wasser. Die ätherische Lösung wird jetzt filtriert und eingedampft. Es hinterbleibt eine braungefärbte Masse. Diese wird in ca. 150 ccm warmer konz. Salzsäure gelöst. Zu der abgekühlten Lösung werden portionsweise ca. 6 g Natriumnitrit gegeben. Nach etwa 10 Min. wird von den harzigen Abscheidungen und von dem Kochsalz abfiltriert. Das braungefärbte Filtrat wird mit der gleichen Menge Wasser

⁶⁾ Willstätter u. Pfannenstiel, B. 37, 4744 [1904]. Willstätter u. F. Müller, B. 41, 2580 [1908].

verdünnt, von der sich ausscheidenden amorphen Masse wird abfiltriert. Das Filtrat wird in Eis gekühlt und langsam mit Ammoniak neutralisiert, wobei eine gelbbraune Krystallmasse ausfällt, die getrocknet ca. 4 g wiegt. Diese wird in etwa 30 ccm kochendem Methylalkohol gelöst. Die Lösung wird durch Kieselgur gesaugt und in Eis gestellt. Das α -Chlor-phenazin krystallisiert nach kurzer Zeit in Nadeln aus. Durch Einengen der Mutterlauge werden weitere Mengen gewonnen. Ausbeute ca. 3 g. Zur weiteren Reinigung wird in heißer konz. Salzsäure gelöst und vorsichtig mit Wasser versetzt. Dabei fallen zuerst kleine Mengen einer dunkel gefärbten Verunreinigung aus, von denen abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit viel Wasser verdünnt. Der Niederschlag wird wieder aus heißem Methylalkohol umkrystallisiert. Die jetzt hellgelben Nadeln werden im Vakuum getrocknet.

4.608, 5.529 mg Sbst.: 11.380, 13.59 mg CO_2 , + 1.37, 1.61 mg H_2O . — 4.575 mg Sbst.: 0.505 ccm N (19°, 763 mm). — 9.48 mg Sbst.: 6.43 mg AgCl.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{Cl}$ (214.53). Ber. C 67.12, H 3.28, N 13.06, Cl 16.53.
Gef. „ 67.37, 67.04, „ 3.32, 3.26, „ 12.96, „ 16.77.

Molekulargewichts-Bestimmungen: 0.462, 0.496 mg Sbst. gaben in 5.315, 5.019 mg Campher eine Schmelzpunkts-Erniedrigung von 17.0°, 18.0°.

Ber. Mol.-Gew. 214.5. Gef. Mol.-Gew. 204.5, 219.6.

α -Chlor-phenazin bildet lange, schwefelgelbe Nadeln vom Schmp. 122 bis 123° (unkorr.). Es löst sich nicht in Wasser, wenig in kaltem Alkohol, leicht in Benzol und Chloroform. Es ist sehr wenig basisch. In konz. Schwefelsäure löst es sich mit blutroter Farbe, die beim Verdünnen mit Wasser in gelb übergeht. In konz. Salzsäure löst es sich mit orangegelber Farbe; beim Verdünnen der Lösung erfolgt Dissoziation und Abscheidung von kryst. α -Chlor-phenazin, und zwar schon dann, wenn die Lösung noch etwa 10% Salzsäure enthält. Gegen Säuren und Laugen ist es recht widerstandsfähig. Auch durch salpetrige Säure wird es kaum angegriffen. Im Vakuum von 10 mm. ist es unzersetzt flüchtig, auch bei gewöhnlichem Druck läßt es sich sublimieren, wobei allerdings eine geringe Zerstörung erfolgt. Mit Wasserdampf ist es etwas flüchtig.

Chloroaurat des α -Chlor-phenazins: Es wird dargestellt durch Zusatz von Goldchlorid zu einer sehr verdünnten Lösung des α -Chlor-phenazins in starker Salzsäure. Es fallen sofort gelbrot gefärbte Nadeln aus. Sie werden nach kurzem Stehen abgesaugt, mit 15-proz. Salzsäure gewaschen und getrocknet.

5.124 mg Sbst.: 4.88 mg CO_2 , 0.66 mg H_2O . — 7.79, 14.305 mg Sbst.: 2.74, 5.120 mg Au.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{Cl}$, HAuCl_4 (554.5). Ber. C 25.97, H 1.45, Au 35.55.
Gef. „ 25.97, „ 1.44, „ 35.17, 35.78.

Das Chloroaurat schmilzt bei ca. 232° (unkorr.) unter Zersetzung; es ist unlöslich in Salzsäure, löslich in Alkohol, unlöslich in absol. Äther. Es läßt sich aus heißer 25-proz. Salzsäure umkrystallisieren.

Chloroplatinat des α -Chlor-phenazins: Darstellung analog der des Chloroaurats in etwas konzentrierterer Lösung.

6.780, 2.956 mg Sbst.: 1.584, 0.686 mg Pt.
($\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{Cl}$)₂, H_2PtCl_6 (839.17). Ber. Pt 23.30. Gef. Pt 23.36, 23.21.

Das Chloroplatinat bildet rotgelbe Krystalle, die bei 295° noch nicht geschmolzen sind. Sie sind schwer löslich in Salzsäure, löslich in Alkohol, unlöslich in trockenem Äther.

Perchlorat des α -Chlor-phenazins: Das α -Chlor-phenazin wird in 30-proz. heißer Perchlorsäure gelöst. Beim Abkühlen krystallisiert das Perchlorat in goldgelben, glänzenden Krystallen aus. Diese werden scharf abgesaugt. Ein Nachwaschen ist wegen der Neigung zur Dissoziation nicht möglich.

5.970 mg Sbst.: 0.470 ccm N (20°, 761 mm). — 3.620 mg Sbst.: 0.289 ccm N (22°, 760 mm).

$C_{12}H_7N_2Cl, HClO_4$ (315.0). Ber. N 8.89. Gef. N 9.18, 9.23.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danken wir für Mittel, die zur Durchführung der Arbeit benötigt wurden.

290. Håkan Sandqvist und J. Gorton: Stigmasterin und dessen empirische Formel.

[Aus d. chem. Abteilung des Kgl. pharmazeutischen Instituts zu Stockholm.]

(Eingegangen am 18. Juni 1930.)

Da der Besitz von Stigmasterin für eine im hiesigen Laboratorium stattfindende Untersuchung wünschenswert war, haben wir solches dargestellt und näher untersucht. Und da unsere Resultate nicht überall mit denen früherer Forscher übereinstimmen, besonders bezüglich der Elementarzusammensetzung des Stigmasterins, wollen wir darüber kurz berichten.

Die Entdecker des Stigmasterins Windaus und Hauth¹⁾ legen ihm, besonders wegen der Analysen der Halogen-Derivate, die Formel $C_{30}H_{48}O$ bzw. $C_{30}H_{50}O$ bei. Windaus und Brunken²⁾ wählen dann den Analysen von Abbauprodukten zufolge die Formel $C_{30}H_{50}O$, die sich eingebürgert hat.

Unsere Analysen des Sterins, seines Acetats und Acetat-tetrabromids deuteten indessen die nächst niedrigere Formel $C_{29}H_{48}O$ an. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Formeln könnte möglicherweise durch die in der Literatur angeführten Analysen von halogenhaltigen Derivaten getroffen werden. Einige solche findet man bei Windaus und Hauth, Matthes und Dahle³⁾, Heiduschka und Gloth⁴⁾, Anderson und Shriner⁵⁾. Manche von den gefundenen Analysenwerten stimmen zwar besser mit der Bruttoformel $C_{30}H_{50}O$, einige jedoch besser mit $C_{29}H_{48}O$ überein. Da fast nur Einzelanalysen vorliegen, kann man ihnen keinen allzu großen Beweiswert zuerkennen. Die Frage bleibt somit unentschieden, und man muß sich anderen Bestimmungen zuwenden.

Ein genau bestimmtes Molekulargewicht könnte entscheiden. Von solchen haben wir nur eines gefunden, und zwar bei Windaus und Hauth⁶⁾, die kryoskopisch in Naphthalin für das Acetat den Wert 432 fanden. Die Stigmasterin-Formel $C_{30}H_{50}O$ fordert für das Acetat 468, die Formel $C_{29}H_{48}O$ 454. Der gefundene Wert ist zur Entscheidung der Frage ganz ungeeignet. In Anbetracht der überaus großen Fähigkeit der Sterine und ihrer Derivate, mit anderen Stoffen, auch mit Lösungsmitteln, feste Lösungen zu bilden, muß die kryoskopische Methode manchmal ungenaue Werte geben. Wir haben versucht, das Molekulargewicht des Acetats in Campher nach Rast zu bestimmen, bekamen aber ungeheuer schwankende Werte, deren Mittel

¹⁾ B. 39, 4378 [1906].

²⁾ Ztschr. physiol. Chem. 140, 48 [1924].

³⁾ Arch. Pharmaz. 249, 441 [1911].

⁴⁾ Arch. Pharmaz. 253, 425 [1915].

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 48, 2981 [1926].

⁶⁾ l. c., S. 4382.