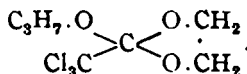


Umwandlung des Ortho-trichloressigsäure-äthylen-methylesters
in den Ortho-trichloressigsäure-äthylen-*n*-propyl-ester,



2.65 g des aus Trichloracetyl-glykol und Diazo-methan nach den Angaben von H. Meerwein und G. Hinz dargestellten Methyläthers werden mit 3 g *n*-Propylalkohol und 2 Tropfen konz. Salzsäure 7 Stdn. zum gelinden Sieden erhitzt. Dann wird der Propylalkohol langsam abdestilliert. Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Natriumcarbonat gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand liefert bei der Destillation 2.2 g Ortho-trichloressigsäure-äthylen-*n*-propyl-ester als farbloses, unter 12 mm Druck bei 128–130° siedendes Öl. Der Ester riecht schwach peppermint-artig und erstarrt nicht beim Abkühlen; gegenüber Alkali erweist er sich ebenso beständig wie der Methylester.

0.1877 g Subst.: 0.2322 g CO₂, 0.0740 g H₂O. — 0.1708 g Subst.: 0.2978 g AgCl.
C₇H₁₁O₅Cl₃. Ber. C 33.68, H 4.31, Cl 42.67. Gzf. C 33.89, H 4.41, Cl 43.13.

386. Kurt Lehmstedt: Die Nitrierung des Acridons (VII. Mitteilung über Acridin)¹⁾.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Techn. Hochschule Hannover.]

(Eingegangen am 17. Juni 1931.)

Die Untersuchung der Nitrierung des Acridins (I) hat ergeben, daß die Substitution vorwiegend bei 2, weniger bei 4, daneben aber auch bei 1 und 3 erfolgt²⁾. Das Acridin verhält sich also — im Gegensatz zum Chinolin³⁾ — ähnlich wie ein Benzolderivat, in dem die CH-Gruppe und das N-Atom des Mittelkerns die Substituenten sind. Der Stickstoff ist in erster Linie maßgebend für die Substitution und dirigiert nach *para* und *ortho*. Die ebenso — aber schwächer — wirkende 9-Methingruppe kann man wohl für die Bildung der Nebenprodukte (1- und 3-Nitro-acridin) verantwortlich machen. Es kommt hinzu, daß die Mono-nitrierung nur in Gegenwart von Schwefelsäure gut gelingt, die auch — wie beim Anilin — die *meta*-Substitution zum 10-Stickstoff begünstigen dürfte.

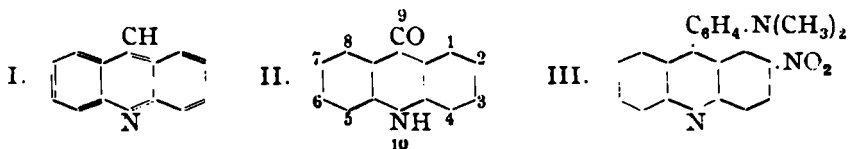
Die Isolierung der einzelnen Nitro-acridine ist ziemlich umständlich, zumal Gemische der Isomeren in einheitlichen, schwer zerlegbaren Mischkrystallen ausfallen. Deshalb erschien es interessant, das Verhalten des Acridons (II) bei der Nitrierung zu untersuchen. Besteht doch die Möglichkeit, von den Nitro-acridonen zu pharmakologisch interessanten Acridin-Derivaten zu gelangen! Da die Iminogruppe sich wie ein Substituent erster Ordnung, die Carbonylgruppe dagegen wie ein solcher zweiter Ordnung verhält, so ließ sich erwarten, daß die Direktionswirkung beider sich gegenseitig verstärken und die Substitution in 1 und 3 unterdrücken würde. Die Versuche

¹⁾ VI. Mitteil.: B. 64, 1232 [1931].

²⁾ K. Lehmstedt, B. 60, 1370 [1927]; Ztschr. angew. Chem. 41, 220 [1928]; H. Jensen, M. Friedrich, Journ. Amer. chem. Soc. 49, 1049 [1927].

³⁾ E. Nölting, E. Trautmann, B. 23, 3654 [1890].

bestätigten diese Vermutung. Die Nitrierung des Acridons gab 85% 2-Nitro- neben 15% 4-Nitro-acridon.



Die Bestimmung der gebildeten Nitro-acridone bietet experimentelle Schwierigkeiten, da nur das 4-Nitro-Derivat durch seinen Schmelzpunkt (259°) zu identifizieren ist. Die anderen drei Isomeren dagegen schmelzen bis 370° nicht und schwärzen sich bei höheren Wärmegraden so stark, daß ihre Schmelztemperatur sich der Beobachtung entzieht. Daher wurde eine Reaktion angewandt, die es gestattet, die Nitro-acridone in verhältnismäßig niedrig schmelzende Verbindungen zu überführen. Fr. Ullmann⁴⁾ kondensierte nämlich das 2-Nitro-acridon mit *N*-Dimethyl-anilin zum 2-Nitro-9-[*p*-dimethylamino-phenyl]-acridin (III), das sehr schön krystallisiert und bei 225° ⁵⁾ schmilzt. Die entsprechenden Kondensationsprodukte, die ich aus dem 1- bzw. 3-Nitro-acridon herstellte, schmelzen bei 235° bzw. 255° ⁶⁾. Das durch Nitrierung erhaltene Mononitro-acridon, das durch Extraktion von der 4-Nitro-Verbindung befreit worden ist, gibt die Verbindung III vom Schmp. 225° , ist also in 2 substituiert. Das Auftreten des 1- und 3-Isomeren konnte nicht nachgewiesen werden.

Das 2-Nitro-acridon wurde weiter nitriert. Da eine Nitrogruppe dem Eintritt einer zweiten in denselben Benzolkern einen gewissen Widerstand entgegensetzt, so ließ sich vermuten, daß die zweite Nitrogruppe den unsubstituierten Benzolkern des Acridons aufsuchen würde, und zwar wieder vorwiegend die *p*-Stelle (7) zum Stickstoff. Die zu erwartende Verbindung, das 2.7-Dinitro-acridon, ist vor kurzem von Bogert⁷⁾ beschrieben worden. Er erhielt sie durch Ringschluß-Kondensation der 4.4'-Dinitro-diphenylamin-2-carbonsäure. In der Tat zeigten dies synthetisch erzeugte und das durch Nitrierung erhaltene Dinitro-acridon völlig gleiche Eigenschaften. Mit *N*-Dimethyl-anilin kondensieren sich beide Substanzen sehr träge und erfordern eine 10-mal längere Reaktionsdauer als die Mononitro-acridone. Das Einwirkungsprodukt ist in beiden Fällen identisch: violette Blättchen vom Schmp. 328° (korr.). Fr. Ullmann und Mitarbeiter⁴⁾, welche das 2.4-Dinitro-acridon mit *N*-Dimethyl-anilin kondensierten, erwähnen nichts darüber, daß hierbei die Reaktion anders verlaufen wäre, als beim 2-Nitro-acridon oder beim Acridon selbst. Die Stellung der Nitrogruppen macht sich also hier auffällig stark bemerkbar.

Die Ausbeute an reinem 2.7-Dinitro-acridon beträgt 85%. Der Rest besteht aus einem Dinitro-acridon vom Schmp. 302° . Da sich diese Verbindung auch durch Nitrieren des 4-Nitro-acridons bildet, muß die eine Nitrogruppe eine *para*-, die andere eine *ortho*-Stelle zum Ring-Stickstoff

⁴⁾ Fr. Ullmann, W. Bader, H. Labhardt, B. 40, 4797 [1907].

⁵⁾ K. Lehmstedt, B. 60, 1371 [1927].

⁶⁾ Die entspr. Veröffentlichung folgt demnächst.

⁷⁾ M. T. Bogert, A. D. Hirschfelder, T. G. J. Lauffer, Coll. Trav. chim. Tchécoslovaquie 2, 383 [1930]; C. 1930, II 1702.

einnehmen. Da das 2.4-Dinitro-acridon nun von Fr. Ullmann und Mitarbeitern⁴⁾ synthetisiert worden ist und erst über 360° schmilzt, muß hier ein anderer Nitrokörper vorliegen, in dem die beiden Nitrogruppen nicht an denselben Benzolkern gebunden sind; sie müssen vielmehr die Stellen 2.5 bzw. 4.7 besetzen. Da das 4.7-Dinitro-acridon das Hauptprodukt bei der Nitrierung des 4-Nitro-acridons ist, zeigt sich auch in diesem Fall, daß die zweite Nitrogruppe die *para*-Stelle des unsubstituierten Benzolkerns aufsucht.

Ganz ähnlich ist der Verlauf der Nitrierung bei der Acridon-4-carbonsäure: Die in einer Ausbeute von 80% d. Th. erhaltene Nitro-carbonsäure vom Zers.-Pkt. 345° gibt beim Decarboxylieren das 2(7)-Nitro-acridon, wonach die Verbindung als 2(7)-Nitro-acridon-5(4)-carbonsäure anzusehen ist.

Da durch die vorliegende Untersuchung gezeigt worden ist, daß im Acridon die *p*- und *o*-Stellen (zum 10-Stickstoff) der Substitution unterliegen, so kann wohl kein Zweifel darüber sein, daß das Tetranitro-acridon von A. Edinger und W. Arnold⁸⁾ die Nitrogruppen in 2, 4, 5, 7 trägt. Diese Autoren erhielten die Verbindung durch Erhitzen des Thio-acridons mit rauchender Salpetersäure im Einschlußrohr⁹⁾.

Die Substitutionsvorgänge beim Acridon und seinen Derivaten sollen noch eingehender untersucht werden, da die Möglichkeit besteht, daß so auf einfachem Wege Substanzen erhalten werden können, die bisher schwer zugänglich waren, und die als Zwischenprodukte zur Gewinnung pharmakologisch interessanter Verbindungen dienen können.

Beschreibung der Versuche.

Da sich das Acridon durch direkte Oxydation des Acridins schlecht herstellen läßt, wird es zweckmäßig nach A. Edinger und W. Arnold¹⁰⁾ durch Oxydation des leicht zugänglichen Thio-acridons mittels Hypochlorits gewonnen.

Nitrierung des Acridons: 9.75 g Acridon (5 Zentimole) werden in 15 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und bei einer 30° nicht übersteigenden Temperatur tropfenweise unter Rühren mit einem Gemisch von 2.35 ccm Salpetersäure ($d = 1.5$; 5.5 Zentimole) mit 5 ccm Eisessig versetzt. Nach 1-stdg. Stehen in einer Schale mit kaltem Wasser wird noch $\frac{1}{4}$ Stde. auf dem Wasserbade nacherhitzt. Das erkaltete Gemisch wird dann in Wasser gegossen. Ausbeute 11 g bräunlichgelbes Nitro-acridon. Das Rohprodukt wird mit 100 ccm Eisessig ausgekocht, heiß filtriert und mit heißem Eisessig gedeckt. Der Rückstand (9.3 g) besteht aus 2-Nitro-acridon. Zur Analyse wurde es aus Nitro-benzol umkrystallisiert.

0.1353 g Sbst.: 0.3226 g CO₂, 0.0431 g H₂O.

C₁₃H₉O₃N₂ (240.1). Ber. C 64.98, H 3.36. Gef. C 65.03, H 3.56.

Zum bestimmteren Nachweis, daß wirklich 2-Nitro-acridon vorlag, wurde es mit *N*-Dimethyl-anilin zum 2-Nitro-9-[*p*-dimethylamino-phenyl]-acridin⁴⁾ vom Schmp. 225°⁵⁾ kondensiert. Beim Vermischen der Substanz mit Material, das aus synthetischem 2-Nitro-acridon gewonnen worden war, trat keine Schmelzpunkts-Erniedrigung ein. Auch sonst waren die Eigenschaften der beiden Nitro-acridone vollkommen gleich.

⁴⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 64, 488 [1901].

⁵⁾ Der Schwefel des Thio-acridons wird sehr leicht oxydiert und durch Sauerstoff ersetzt, so daß bei der angegebenen Arbeitsweise zunächst Acridon entsteht.

¹⁰⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 64, 471 [1901].

Aus dem Eisessig-Filtrat vom 2-Nitro-acridon schieden sich 0.8 g orangefarbene Nadeln ab, die bei 250° unscharf schmolzen. Nach nochmaligem Umkrystallisieren schmolzen sie bei 258–259° und gaben mit 4-Nitro-acridon keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

0.1416 g Subst.: 14.5 ccm N (18°, 756 mm).

$C_{13}H_8O_2N_2$ (240.1). Ber. N 11.67. Gef. N 11.95.

Das Filtrat wurde zur Hälfte eingengt und mit Wasser gefällt. Die abgeschiedenen Nadeln (0.8 g) bestanden aus einem Gemisch von 4-Nitro-acridon mit wenig unverändertem Acridon. Sie wurden durch Alkohol vom Acridon befreit. Schmp. 258°.

Nitrierung des 2-Nitro-acridons: 6 g (2.5 Zentimole) wurden in 24 ccm konz. Schwefelsäure unter gelindem Erwärmen gelöst, abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1.25 ccm Salpetersäure ($d = 1.5$; 2.75 Zentimole) in 6 ccm Eisessig unter Schütteln versetzt, so daß die Temperatur nicht über 35° stieg. Die anfangs olivgrüne Farbe der Lösung ging dabei in rotbraun über. Nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen bei Zimmer-Temperatur wurde das Gemisch auf dem Wasserbade langsam auf 90° erhitzt und $\frac{1}{4}$ Stde. auf dieser Temperatur belassen. Nach dem Erkalten wurde es in Wasser gegossen. Der gelbliche Niederschlag wog 6.9 g (97% d. Th.). Die Substanz löst sich in organischen Lösungsmitteln schwer. Aus Nitro-benzol läßt sie sich umkrystallisieren. In heißer verd. Natronlauge wird das Natriumsalz gebildet, das beim Abkühlen in roten, flachen Prismen auskrystallisiert. Alkohol, mit etwas Alkallauge versetzt, löst mit blutroter Farbe.

Am besten eignet sich zur Isolierung reinen 2.7-Dinitro-acridons folgende Arbeitsweise: 2 g rohe Substanz werden in 300 ccm kochendem Pyridin gelöst, in das man — ohne das Sieden zu unterbrechen — 700 ccm heißes Wasser einlaufen läßt. Beim allmählichen Abkühlen scheidet sich das 2.7-Dinitro-acridon in glitzernden, blaßgelben Nadeln aus (1.6 g).

0.1411 g Subst.: 0.2840 g CO_2 , 0.0335 g H_2O . — 0.1265 g Subst.: 16.2 ccm N (19°, 758 mm).

$C_{13}H_6O_2N_4$ (285.1). Ber. C 54.71, H 2.47, N 14.74. Gef. C 54.93, H 2.66, N 14.93.

Bei der Vakuum-Verdampfung der pyridin-haltigen Mutterlauge bleibt ein brauner Rückstand, der mit 40 ccm Eisessig ausgekocht wird. 0.1 g bleiben ungelöst (2.7-Dinitro-Verbindung). Aus dem Filtrat krystallisieren braungelbe Nadeln aus, die nach nochmaligem Umkrystallisieren bei 300° schmelzen und mit 2.5(4.7)-Dinitro-acridon keine Schmelzpunkts-Erniedrigung geben.

Zum Vergleich mit dem Hauptprodukt der Nitrierung stellte ich das 2.7-Dinitro-acridon nach der Vorschrift von Bogert und Mitarbeitern⁷⁾ her. Ich fand die Angaben der Autoren im allgemeinen bestätigt. Zur Extraktion des rohen Dinitro-acridons (l. c., S. 388) genügt aber die angegebene Menge Natronlauge nicht, die übrigens am besten 2-proz. ist. Man nimmt 1 l Lauge anstatt 500 ccm und kocht den Rückstand nochmals mit einer kleineren Menge aus, bis beim Erkalten kein Salz mehr ausfällt. Zur Herstellung der 6-Chlor-3-nitro-benzoesäure benutzte ich folgende Arbeitsweise, die weit bessere Ausbeuten liefert, als die bisherigen Methoden¹¹⁾: 15.6 g o-Chlor-benzoesäure werden in 65 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und bei einer

¹¹⁾ Literatur bei Beilstein, IV. Aufl., IX, 403. — Bogert (l. c.) erhält nur 35% der Theorie.

50° nicht überschreitenden Temperatur unter gutem Rühren mit einem Gemisch von 4.9 ccm Salpetersäure ($d = 1.5$) und 10 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Nach $\frac{1}{4}$ -stdg. Nachreagieren erwärmt man langsam auf dem Wasserbade, so daß die Temperatur $\frac{1}{4}$ Stde. lang zwischen 90° und 95° bleibt. Dann gießt man das abgekühlte Gemisch in 250 ccm Wasser. Die ausgefallenen Krystalle werden abgesaugt, gewaschen, gut abgepreßt und dann aus einem Gemisch von 60 ccm Alkohol mit 225 ccm Wasser umkrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 15.8 g (78.5% d. Th.) an reiner Säure vom Schmp. 164—165°.

2.7-Dinitro-9-[*p*-dimethylamino-phenyl]-acridin: 0.72 g durch Nitrieren erhaltenes 2.7-Dinitro-acridon wurden in 15 ccm *N*-Dimethylanilin suspendiert und mit 1.8 ccm Phosphoroxychlorid 15 Stdn. unter häufigem Umschütteln auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Alkalischemachen mit Natronlauge wurde das Dimethylanilin mit Wasserdampf abgeblasen und die rote Lösung von dem dunkeln Rückstand heiß abfiltriert. Aus dem Filtrat fiel etwas Natriumsalz des Dinitro-acridons aus. Die rohe Substanz wurde getrocknet und mit etwas Benzol angerührt, das eine harzige Verunreinigung fortlöste. Die jetzt gut benetzbaren, glitzernden Krystalle wurden zur Entfernung von Resten unveränderten Dinitro-acridons mit 50 ccm 2-proz. Natronlauge ausgekocht. Der Rückstand wog 0.6 g und schmolz unt. Zers. bei 311—312°. Durch Umkrystallisieren aus einem Gemisch gleicher Raumteile Nitro-benzol und Xylol wurde die Substanz in glänzenden, violetten Blättern vom Zers.-Pkt. 315° (328°, korr.) erhalten. Das Schmelzröhrchen wurde bei 300° in das Bad getaucht.

0.1159 g Sbst.: 0.2751 g CO₂, 0.0460 g H₂O. — 0.1314 g Sbst.: 16.6 ccm N (19°, 756 mm).

C₂₁H₁₈O₄N₄ (388.2). Ber. C 64.92, H 4.16, N 14.44. Gef. C 64.73, H 4.44, N 14.69.

Die Substanz löst sich in Benzol, Alkohol, Aceton nur wenig mit roter Farbe; besser ist die Löslichkeit in Nitro-benzol. Konz. Schwefelsäure gibt eine grünlichgelbe Lösung mit schwacher grüner Fluorescenz.

Die Kondensation wurde in derselben Weise auch mit synthetischem 2.7-Dinitro-acridon ausgeführt. Das Ergebnis war genau das gleiche. Die erhaltene Substanz gab beim Vermischen mit dem Parallel-Präparat keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Nitrierung des 4-Nitro-acridons: Es wurde genau wie beim 2-Isomeren gearbeitet. Die Ausbeute war dieselbe. Das kanariengelbe Rohprodukt, das bei 260° sinterte und bei 290° unscharf schmolz, wurde mit der 100-fachen Menge Eisessig unter Rückfluß gekocht und von Spuren ungelöster Substanz abfiltriert. Beim Erkalten krystallisierten gelbe Nadeln aus (4.75 g), die bei 301—302° schmolzen, wenn das Schmelzröhrchen bei 275° in das Bad getaucht wurde. Das Filtrat gab beim Verdünnen mit dem halben Volumen Wasser nach 0.4 g derselben Substanz. Die Mutterlauge wurde nicht aufgearbeitet. Das 2.5-Dinitro-acridon kann aus Xylol umkrystallisiert werden. In Alkohol ist es sehr schwer löslich, löst sich aber auf Zusatz einiger Tropfen Lauge mit roter Farbe auf. Beim Kochen mit 2-proz. Natronlauge entsteht eine rote Lösung, aus der beim Erkalten das Natriumsalz in leuchtendroten Nadeln herauskommt. Das Salz wird durch viel Wasser zerlegt (Entfärbung).

0.1452 g Sbst.: 0.2906 g CO₂, 0.0340 g H₂O. — 0.1383 g Sbst.: 17.7 ccm N (23°, 752 mm).

C₁₈H₇O₆N₃ (285.1). Ber. C 54.71, H 2.47, N 14.74. Gef. C 54.45, H 2.62, N 14.60.

