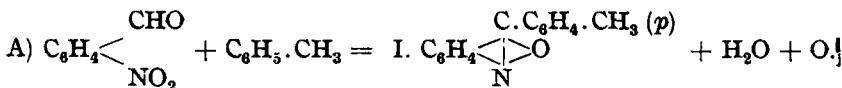


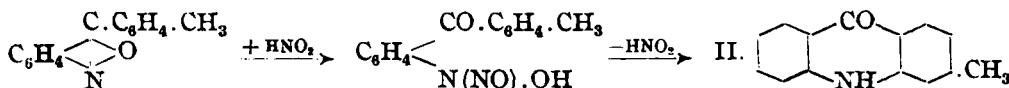
164. Kurt Lehmstedt: Eine einfache Synthese des Acridons und 3-substituierter Acridone (IX. Mitteil. über Acridin)¹⁾.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Techn. Hochschule Hannover.]
(Eingegangen am 9. April 1932.)

Diese Synthese geht auf Versuche von A. Kliegl²⁾ zurück, welcher den *o*-Nitro-benzaldehyd mit Benzol und Toluol in Gegenwart von konz. Schwefelsäure zu *C*-Phenyl-anthranilen (I) kondensierte:



Nachdem er³⁾ beobachtet hatte, daß diese Verbindungen sich bei stärkerem Erhitzen in Acridone (II) umlagern, fand E. Bamberger⁴⁾, daß diese Umlagerung in stark schwefelsaurer Lösung schon bei niedriger Temperatur stattfindet, wenn gleichzeitig salpetrige Säure anwesend ist. Er deutete den Vorgang folgendermaßen:



Da die salpetrige Säure bei dieser Umsetzung ständig zurückgebildet wird, handelt es sich hier um katalytische Zwischenreaktionen, die mit den geringsten Mengen salpetriger Säure durchzuführen sind. Die Ausbeuten an Acridonen kommen dabei den berechneten sehr nahe⁵⁾.

Beide Reaktionen — sowohl die Bildung der Phenyl-anthranile, als auch deren katalytische Umlagerung in Acridone — finden bei Zimmer-Temperatur und in Gegenwart von konz. Schwefelsäure statt. Dieser Umstand ließ mich hoffen, beide Vorgänge zu einem einzigen Arbeitsgange zusammenfassen zu können. Auf diese Weise waren besonders gute Ausbeuten an Acridonen schon deshalb zu erwarten, weil die Destillation der Phenyl-anthranile durch überhitzten Wasserdampf²⁾ fortfällt, welche sicherlich Verluste infolge Zersetzung bedingt. Die Versuche bestätigten diese Annahme.

Nachdem so das Acridon und dessen 3-Methyl-Derivat (II) synthetisiert werden konnten, war es wünschenswert, zu ermitteln, ob auch die Synthese anderer 3-substituierter Acridone auf diese Weise gelänge. Es ist nämlich noch nicht untersucht worden, ob auch andere aromatische Kohlenwasserstoffe, außer Benzol und Toluol, die Klieglsche Reaktion mit *o*-Nitro-benzaldehyd geben; auch Bamberger hat seine Umlagerungs-Versuche auf *C*-Phenyl- und *C*-Tolyl-anthranil beschränkt, da die Konstitution anderer Phenyl-anthranile⁶⁾ nicht sicher feststand. Meine Versuche zeigten, daß Halogen-benzole ganz ähnlich reagieren wie die erwähnten Kohlenwasserstoffe, während Nitro-benzol, *N*-Diäthyl-anilin und Benzoësäure

¹⁾ VIII. Mitteil.: B. 64, 2386 [1931].

²⁾ B. 41, 1845 [1908].

³⁾ A. Kliegl, B. 42, 591 [1909].

⁴⁾ B. 42, 1716 [1909].

⁵⁾ I. c., S. 1719 und 1721.

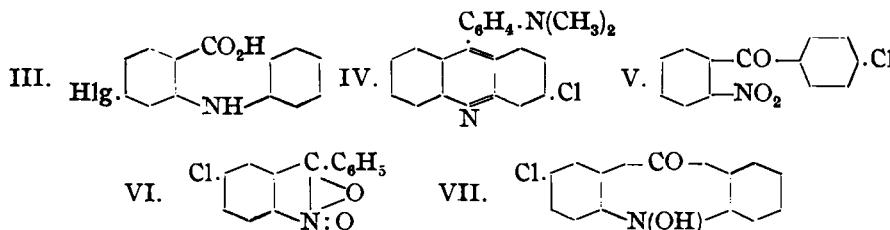
⁶⁾ Th. Zincke, W. Prenzschl, B. 38, 4116 [1905]; ders., K. Siebert, B. 39,

1930 [1906].

unverändert bleiben. Die Umsetzung ist beim Toluol mit beträchtlicher Wärme-Entwicklung verbunden; beim Benzol ist sie weit weniger heftig²⁾. Das Fluor-benzol wirkt ungefähr ebenso wie das Benzol, aber etwas schwächer. Am trägesten verhalten sich Chlor- und Brom-benzol. Im Versuchs-Teil ist auf diese Unterschiede etwas näher eingegangen worden. Die entsprechenden Zwischenprodukte, die bisher unbekannten *C*-[*p*-Halo-phenyl]-anthranile, wurden nicht isoliert.

Bei der Verarbeitung des Fluor-benzols treten nicht unerhebliche Mengen Fluorwasserstoff auf, während bei Chlor- und Brom-benzol keine Spur Halogenwasserstoff oder Halogen entsteht. Da das Fluor unter den Halogenen die größte Haftfestigkeit an aromatischen Kernen besitzt, ist die Bildung der Flußsäure kaum auf hydrolytische Vorgänge zurückzuführen. Vielmehr ist wohl anzunehmen, daß der nach Gleichung A) entstehende Sauerstoff den fluor-haltigen Benzolkern oxydiert und so die Bildung von Fluorwasserstoff veranlaßt. Es hat also den Anschein, als ob fluor-haltige Kerne gegenüber Oxydationsmitteln besonders empfindlich sind³⁾. — Ebenso wie beim Benzol⁴⁾ tritt beim Fluor-benzol in geringer Menge eine alkali-lösliche Substanz auf, welche das 3-Fluor-*N*-oxy-acridon sein dürfte. Eine entsprechende Verbindung wurde bei Chlor- und Brom-benzol nicht beobachtet.

Zur Gewinnung der 3-Halogen-acridone stand bisher nur das Verfahren von Fr. Ullmann⁵⁾ zur Verfügung, das auf der Ring-Kondensation der 5-Halogen-diphenylamin-2-carbonsäuren (III) beruht. Wegen der ziemlich umständlichen Bereitung solcher Säuren ist die neue Arbeitsweise mit dem billigen *o*-Nitro-benzaldehyd weit vorteilhafter, zumal die Synthese des 3-Brom- und des 3-Jod-acridons nach Ullmann nur mit schlechten Ausbeuten gelingen dürfte. — Daß die erhaltenen Verbindungen wirklich 3-Halogen-acridone sind, wurde dadurch bewiesen, daß das Chlor-acridon mittels Phosphoroxychlorids mit *N*-Dimethyl-anilin zum 3-Chlor-9-[*p*-dimethylamino-phenyl]-acridin (IV) kondensiert wurde¹⁰⁾. Diese Base



vom Schmp. 239° erwies sich als identisch mit der Substanz, welche durch gleiche Behandlung des nach Fr. Ullmann⁵⁾ synthetisierten 3-Chlor-acridons erhalten worden war. Ein unmittelbarer Vergleich der beiden Acridone war wegen ihres hohen Schmelzpunktes und ihrer Schwerlöslichkeit unmöglich.

²⁾ vergl. hierzu G. Schiemann, Chemiker-Ztg. 54, 270 [1930]; A. 487, 286 [1931]; B. 64, 1642, 1644 [1931]. ³⁾ A. Kliegl, A. Fehrle, B. 47, 1629 [1914].

⁴⁾ A. 855, 339 [1907]; s. a. Berichtig. A. 871, 388 [1909].

⁵⁾ Fr. Ullmann, W. Bader, H. Labhardt, B. 40, 4797 [1907].

Als Nebenprodukt bei der Gewinnung des 3-Chlor-acridons konnte noch das 4'-Chlor-2-nitro-benzophenon (V) isoliert werden. Das spricht ebenfalls dafür, daß die Halogen-benzole, ebenso wie Benzol und Toluol reagieren. Denn bei diesen hat A. Kliegl¹²⁾ ebenfalls Nitro-benzophenone in kleiner Menge isolieren können. Ihre Bildung ist durch Kondensation des *o*-Nitro-benzaldehyds mit einem Benzol-Kohlenwasserstoff zu einem Benzhydrol und dessen Oxydation zum Keton zu erklären. Der für diesen Vorgang nötige Sauerstoff steht durch die Anthranil-Bildung nach Gleichung A) zur Verfügung.

J. Tanasescu und M. Macarovici¹¹⁾ haben kürzlich durch Kondensation des 5-Chlor-2-nitro-benzaldehyds mit Benzole eine Substanz $C_{13}H_8O_2NCl$ erhalten, für welche die Formeln VI oder VII in Frage kommen. Die Autoren haben sich für die Formel VI ausgesprochen, obwohl die Verbindung „eine gewisse Löslichkeit“ in Alkalien zeigt. Ich möchte wegen dieser Löslichkeit die Formel VII eines *N*-Oxy-2-chlor-acridons als richtiger ansehen, zumal eine Verbindung vom Typus VI bisher niemals beobachtet worden ist; in allen Fällen, wo man ihre Bildung hätte erwarten können, entstanden sauerstoff-ärmere Körper, die Anthranile (I)¹²⁾. — Dagegen treten *N*-Oxy-acridone (VII) bei der Kondensation des *o*-Nitro-benzaldehyds mit Benzol und Fluor-benzol auf; allerdings überwiegt in diesen Fällen die Bildung der Anthranile. Beim 5-Chlor-2-nitro-benzaldehyd würde sich nur die Umsetzung zugunsten des *N*-Oxy-acridons (VII) verschieben¹³⁾. Die von Tanasescu und Macarovici betonte geringe Löslichkeit der fraglichen Verbindung in Alkalien wird sich wohl durch Anwendung zu konzentrierter Laugen erklären; diese setzen oft bei Acridonen die Löslichkeit stark herab¹⁴⁾.

Den Beweis, daß die Verbindung $C_{13}H_8O_2NCl$ der Formel VII entspricht, haben Tanasescu und Macarovici selbst erbracht, aber ihre Versuchs-Ergebnisse falsch gedeutet. Sie konnten nämlich die Substanz mit Zinkstaub und Ammoniumchlorid zum 2-Chlor-acridon reduzieren. Sie wollen die Bildung dieses Körpers durch die leichte Umlagerung der *C*-Phenyl-anthranile in Acridone nach Kliegl¹⁵⁾ und nach Bamberger¹⁶⁾ erklären. Nun ergibt sich aber aus den Arbeiten Bambergers, daß bei mäßigen Temperaturen die Anwesenheit salpetriger Säure für die Umlagerung unerlässlich ist¹⁷⁾, anderenfalls werden die Phenyl-anthranile unverändert zurückgewonnen. — Auch die Darstellungsmethoden für *C*-Phenyl-anthranile — besonders nach dem Zinckeschen Verfahren¹⁸⁾ — beweisen die verhältnismäßig große Beständigkeit dieser Verbindungen.

Daß auch unter den von Tanasescu und Macarovici gewählten Versuchs-Bedingungen keine Umlagerung stattfindet, konnte ich dadurch zeigen, daß ich das *C*-Phenyl-anthranil in den für die fragliche Verbindung (VI) an-

¹¹⁾ Bull. Soc. chim. France [4] **49**, 1295 [1931].

¹²⁾ s. 2) und 6), auch diese Arbeit.

¹³⁾ Ausbeuten sind von den Autoren nicht angegeben.

¹⁴⁾ A. Kliegl u. A. Fehrle, B. **47**, 1629 [1914], haben das *N*-Oxy-acridon in alkalischer Lösung mit Methylsulfat in dem Methyläther übergeführt, nicht mit Diazo-methan, wie Tanasescu und Macarovici irrtümlicherweise angeben.

¹⁵⁾ Bei der Nitrierung des *C*-Phenyl-anthranils zu Nitro-acridonen nach Kliegl u. Fehrle, B. **47**, 1630 [1914], bewirkt ebenfalls salpetrige Säure die Umlagerung.

¹⁶⁾ s. 6); es wird mit Eisessig-Salzsäure auf 115° erhitzt.

gegebenen molekularen Verhältnissen mit Salzsäure, Ammoniumchlorid und Zinkchlorid kochte: Es bildete sich keine Spur Acridon.

Beschreibung der Versuche.

Das molekulare Verhältnis der Ausgangsstoffe war bei allen Versuchen dasselbe. Daher ist nur die Herstellung des Acridons genauer beschrieben, während bei den anderen Verbindungen nur die jeweiligen Abweichungen in der Arbeitsweise erwähnt sind. Als Reaktionsgefäß diente eine Flasche von etwa 200 ccm Inhalt mit eingeschliffenem Stopfen. Die Temperatur des Laboratoriums lag zwischen 15° und 18°. Die lange Dauer der Reaktion bei den Halogen-benzolen lässt sich durch mechanisches Schütteln oder Rühren wesentlich verkürzen.

Acridon: 15.1 g *o*-Nitro-benzaldehyd (1 Dezimol) werden in 62 ccm thiophen-freiem Benzol (7 Dezimole) gelöst und auf 37.5 ccm konz. Schwefelsäure gegossen in welche vorher 0.35 g feingepulvertes Natriumnitrit (5 Millimole) unter gutem Umschwenken eingetragen worden sind. Beim Umschütteln färbt sich die Reaktionsmasse sofort braun und erwärmt sich etwas. Man stellt daher die Flasche in kaltes Wasser und schüttelt sie von Zeit zu Zeit kräftig um. Nach 5 Tagen ist der Aldehyd verbraucht. Nach dem Eingießen in etwa 200 ccm Wasser (ktihlen!) wird das Benzol und evtl. etwas unverbrauchter Nitro-benzaldehyd mit Wasserdampf abgeblasen. Die hellbraune, schwefelsaure Lösung wird dann heiß von den schwärzlichen Klumpen des Roh-acridons abgegossen. Aus ihr scheidet sich das *N*-Oxy-acridon¹⁴⁾ aus. Das Roh-acridon lässt sich in der Kälte zerdrücken. Es wird in der Reibschale mit Wasser durchgearbeitet und dann zur Entfernung noch anhaftender Schwefelsäure mit Wasser aufgekocht, zerkleinert und gewaschen. Die zeitraubende Trocknung der in der Wärme erweichenden Masse umgeht man, indem man die scharf abgesaugte Substanz mit 250 ccm Benzol übergießt, 100 ccm abdestilliert und die nunmehr wasser-freie Lösung heiß filtriert. Das Ungelöste wird fein gepulvert und nochmals mit Benzol ausgekocht. Der braune Rückstand enthält nun, neben leichter löslichen, braunen Substanzen und einer braunschwarzen, sehr schwer löslichen Masse, das Acridon, das durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt wird. Ausbeute 8.2 g reines Acridon vom Schmp. 347° (Mischprobe)¹⁷⁾. Er erwies sich als völlig identisch mit Acridon, das aus Thio-acridon bereitet worden war¹⁸⁾. Von der schwarzen, aus sehr viel Alkohol in Prismen krystallisierenden Substanz wurden 5 g erhalten. Ihr Schmp. liegt sehr hoch. Da es zweifelhaft erschien, ob sie einheitlicher Natur war, wurde sie nicht weiter untersucht.

3-Methyl-acridon: Hierbei ist wegen der starken Reaktionswärme mit Eis zu kühlen. Am besten gibt man die nitrit-haltige Schwefelsäure in 2 Portionen zu der Lösung des *o*-Nitro-benzaldehyds in Toluol hinzu. Reaktionsdauer 2 Tage. Bei der Aufarbeitung des rohen Methyl-acridons ist zu berücksichtigen, daß es sich leichter löst als das Acridon und auch in Benzol etwas löslich ist. Ausbeute 9.5 g 3-Methyl-acridon vom Schmp. 312°¹⁹⁾. Es zeigt die von E. Bamberger²⁰⁾ angegebenen Eigenschaften. Daneben werden noch 4.5 g schwarze, schwerlösliche Substanz erhalten.

¹⁷⁾ E. Bamberger, B. 42, 1721 [1909].

¹⁸⁾ A. Edinger, W. Arnold, Journ. prakt. Chem. [2] 64, 471 [1901].

¹⁹⁾ A. Senier, F. G. Shephard, Journ. chem. Soc. London 95, 441 [1909].

²⁰⁾ B. 42, 1719 [1909].

3-Fluor-acridon: Die Kondensation des Fluor-benzols²¹⁾ verlief fast genau wie die des Benzols, nur war die Reaktionswärme geringer. In den ersten Tagen war in der Flasche gelinder Überdruck — von Fluorwasserstoff herrührend — entstanden. Das Gemisch wurde so lange stehen gelassen, als sich noch die Entwicklung von Gasblasen (besonders an der Berührungsfläche der Schwefelsäure-Fluor-benzol-Schichten) zeigte (14 Tage). 2 Stdn. vor der Weiterverarbeitung wurde noch $\frac{1}{10}$ g feingepulvertes Nitrit eingesetzt und kräftig geschüttelt. Nach der Wasserdampf-Destillation wurde die heiße, schwefelsaure Lösung vom rohen Fluor-acridon abgegossen. Beim Abkühlen schieden sich bräunliche Nadeln aus, die in ihren Eigenschaften dem *N*-Oxy-acridon sehr ähnlich²²⁾ waren. Das rohe 3-Fluor-acridon wurde — wie beim Acridon angegeben — gereinigt. Ausbeute 9.5 g blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 372°; daneben wurden noch 2.5 g dunkelbraune, schwerlösliche Substanz von sehr hohem Schmp. erhalten. Das Fluor-acridon löst sich in organischen Flüssigkeiten etwas schwerer als das Acridon²³⁾. Seine alkohol. Lösung ist bräunlichgelb und fluoresciert blauviolett. Bei Zusatz von etwas Alkali wird die Flüssigkeit intensiv gelb, und die Fluorescenz schlägt in blaugrün um.

4.819 mg Sbst.: 12.940 mg CO₂, 1.700 mg H₂O. — 0.1518 g Sbst.: 8.65 ccm N (16°, 761 mm).

C₁₃H₈ONF (213.1). Ber. C 73.20, H 3.78, N 6.57. Gef. C 73.24, H 3.95, N 6.73.

3-Chlor-acridon: Reaktions-Dauer 3 Wochen. Aus der vom rohen Chlor-acridon abgegossenen schwefelsauren Lösung schieden sich beim Erkalten gelbe Prismen ab (0.2 g), die nicht untersucht wurden. Sie sind unlöslich in Alkali, können also kein *N*-Oxy-chlor-acridon sein. Das rohe Chlor-acridon ist dunkelbraun und wird durch wiederholtes Auskochen mit Benzol blaßbräunlichgelb. Es besteht dann aus praktisch reinem 3-Chlor-acridon. Ausbeute 10.2 g. Ein dunkles, schwerlösliches Nebenprodukt — wie bei den vorhergehenden Kondensationen — entsteht hier ebensowenig wie bei der Verarbeitung des Brom-benzols. Das Chlor-acridon wurde zur Analyse aus Anilin umkristallisiert. Schmp. über 390°. Es zeigte volle Übereinstimmung mit dem 3-Chlor-acridon von Ullmann⁹⁾.

0.1251 g Sbst.: 0.3113 g CO₂, 0.0423 g H₂O. — 0.1563 g Sbst.: 8.50 ccm N (23°, 760 mm).

C₁₃H₈ONCl (229.5). Ber. C 67.97, H 3.51, N 6.10. Gef. C 67.85, H 3.78, N 6.27.

Die Benzol-Auszüge des rohen Chlor-acridons wurden zur Trockne eingedampft und darauf mit überhitztem Wasserdampf destilliert. Das Körbchen befand sich dabei in einem 155—160° heißen Ölbad. Es destillierte ein im Kühler erstarrendes Öl über, das in Äther aufgenommen und mit den ätherischen Extracten des Destillates vereinigt wurde. Es wurden 0.35 g Äther-Rückstand erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol schmolzen die gelblichen Krystalle bei 151° (korrig.). Sie erwiesen sich durch ihre Keton-

²¹⁾ Dies stellte mir Hr. Priv.-Doz. Dr. G. Schiemann freundlichst zur Verfügung.

²²⁾ A. Kliegl, A. Fehrle, B. 47, 1634 [1914].

²³⁾ C. Graebe, K. Lagodzinski, B. 26, 1734 [1892]; A. 276, 45 [1893].

Eigenschaften (Oxim-Bildung) und ihren Chlor-Gehalt als 4-Chlor-2'-nitrobenzophenon^{24).}

0.1222 g Sbst.: 0.0686 g AgCl.

$C_{11}H_8O_3NCl$ (251.5). Ber. Cl 14.10. Gef. Cl 13.89.

3-Chlor-9-[*p*-dimethylamino-phenyl]-acridin: 1 g Chlor-acridon wurde in 8 ccm *N*-Dimethyl-anilin aufgekocht. Zu der abgekühlten Emulsion wurde 1 ccm Phosphoroxychlorid gegeben und das Gemenge 1 $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbade erhitzt. Es trat sehr schnell Violettfärbung und Lösung ein. Nach dem Eingießen in Wasser und dem Alkalisch-machen mit Natronlauge wurde das Dimethyl-anilin mit Wasserdampf abgeblasen. Es wurden 1.5 g hellbraune Base erhalten, die aus Benzol umkristallisiert wurde: 1.1 g braungelbe Krystalle vom Schmp. 235°. Durch nochmaliges Umlösen aus Aceton wurden glänzende, rechteckige Täfelchen vom Schmp. 238—239° erhalten. Die Substanz löst sich ziemlich leicht in Benzol mit grüngelber Farbe und grüner Fluorescenz; in Alkohol und Aceton ist sie schwerer löslich mit gelber Farbe ohne Fluorescenz. Die grüngelben Lösungen in verd. Salzsäure und konz. Schwefelsäure fluorescieren intensiv grün.

0.1537 g Sbst.: 0.4258 g CO₂, 0.0736 g H₂O. — 0.1131 g Sbst.: 8.45 ccm N (23°, 766 mm).

$C_{11}H_7N_4Cl$ (332.6). Ber. C 75.77, H 5.15, N 8.42. Gef. C 75.55, H 5.36, N 8.7.

Das nach Fr. Ullmann⁸⁾ synthetisierte 3-Chlor-acridon gab dieselbe Verbindung (Mischprobe).

3-Brom-acridon: Reaktionsdauer 3 Wochen. Wie beim Chlor-acridon schied sich auch hier aus der schwefelsauren Lösung eine hellbraune, alkaliumlösliche Verbindung ab. Es wurden 10.6 g mit Benzol extrahiertes 3-Brom-acridon erhalten, das zur Analyse aus Nitro-benzol umkristallisiert wurde.

0.1542 g Sbst.: 0.3221 g CO₂, 0.0430 g H₂O. — 0.2205 g Sbst.: 10.20 ccm N (22°, 759 mm). — 0.1236 g Sbst.: 0.0849 g AgBr.

$C_{13}H_8ONBr$ (274). Ber. C 56.93, H 2.94, N 5.11, Br 29.17.

Gef., 56.97, .. 3.12, .. 5.35, .. 29.23.

Das 3-Brom-acridon bildet bräunlich-gelbe Nadeln von sehr hohem Schmp. und ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich. Seine (hell gelbbraune) Lösung in Alkohol fluoresciert violett, bei Zusatz von Alkali wird die Flüssigkeit braun, und die Fluorescenz schlägt in blaugrün um. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist gelbbräun und fluoresciert blau.

²⁴⁾ P. J. Montague, B. 49, 2268 [1916].