

bei längerem Aufbewahren nicht krystallisierte. Bei der Destillation der Base unter 8 mm ging fast alles bei 123—125° über. Es wurden 6 g eines farblosen, beim Stehenlassen rasch dunkelnden, viscosen Öls erhalten, das in Wasser schwer und in allen üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich war.

0.2860 g Sbst. in 11 ccm Alkohol ($l = 1$ dm): α_D : +0.1°, $[\alpha]_D$: +3.8°.

0.1052, 0.1108 g Sbst.: 0.2662, 0.2805 g CO₂, 0.0951, 0.1001 g H₂O. — 6.203 mg Sbst.: 0.328 ccm N (13.5°, 754 mm).

C₁₂H₁₂O₂N. Ber. C 69.26, H 10.30, N 6.22.
Gef. „ 69.01, 69.04, „ 10.12, 10.10. „ 6.29.

Pikrat: Wurde durch Mischen von alkohol. Lösungen der Base und Pikrinsäure erhalten. Aus Alkohol gelbe, in Wasser und Alkohol schwer lösliche Nadeln. Schmp. 157—159°.

3.141 mg Sbst.: 0.333 ccm N (16.5°, 770 mm).

C₁₂H₁₂O₂N, C₆H₇O₇N₃. Ber. N 12.33. Gef. N 12.49.

5 g der Base wurden in 50 ccm 5-proz. alkohol. Kalilauge gelöst und die Lösung 1 Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Abdampfen des Alkohols wurde der Rückstand mit 10-proz. Salzsäure kongo-sauer gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und unter Verwendung eines Dephlegmators eingedampft. Es verblieben 2 g eines unangenehm riechenden Öles, das bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck fast völlig bei 174—175° überging. Die nach der Ätherextraktion erhaltene saure Lösung wurde mit 40-proz. Natronlauge gesättigt und ausgeäthert. Nach Trocknen der ätherischen Lösung mit Pottasche und Abdampfen hinterblieben 2.7 g einer krystallisierten Masse, die sich in allen ihren Eigenschaften, sowie in den Eigenschaften des aus ihr erhaltenen Pikrates als identisch mit Oxy-heliotridan erwies.

206. Bogusław Bobrański: Über den 4-Oxy-chinolin-aldehyd-(3); mit einem Beitrag zur Darstellung von 4-Oxy-chinolin (Kynurin).

[Aus dem Laborat. für Pharmazeut. Chemie d. Universität Lwów, Polen.]
(Eingegangen am 8. April 1936.)

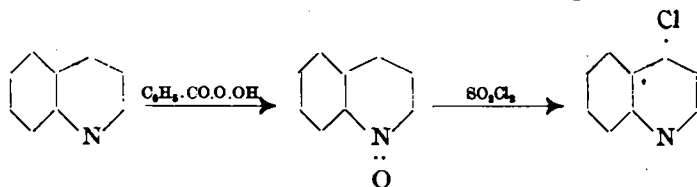
Von den Oxy-chinolin-o-aldehyden sind bisher zwei bekannt, nämlich der von mir gewonnene 6-Oxy-chinolin-aldehyd-(5)¹⁾ und der von Rajendra Nath Sen und Susil Kumar Ray dargestellte 8-Oxy-chinolin-aldehyd-(7)²⁾. In diesen beiden Verbindungen ist die Aldehyd-Gruppe in dem Benzolkern enthalten. Es lag nahe, auch das 4-Oxy-chinolin (Kynurin) der Reimer-Tiemannschen Reaktion zu unterwerfen, um so zu einem Aldehyd zu gelangen, welcher die Aldehyd-Gruppe im Pyridinkern enthält, und die Eigenschaften dieser neuen Verbindung zu untersuchen.

Das dazu nötige Kynurin stellt eine ziemlich schwer zugängliche Substanz vor. Von den Synthesen, die zur Darstellung dieser Verbindung ge-

¹⁾ B. Bobrański, Journ. prakt. Chem. [2] **184**, 141—152 [1932]; Roczn. Chem. **12**, 609—620 [1932].

²⁾ Journ. Indian chem. Soc. **9**, 178 [1932].

eignet sind³⁾, wurde als die verhältnismäßig bequemste das Verfahren von R. Camps⁴⁾ gefunden, das in der Kondensation des *o*-Formamino-acetophenons in alkalisch-wässriger Lösung zu Kynurin besteht. Zwecks Darstellung von Kynurin wurde also das Acetophenon nach L. A. Elson, Ch. St. Gibson, J. Dobney und A. Johnson⁵⁾ nitriert und das erhaltene *o*-Nitro-acetophenon nach Camps⁶⁾ zu *o*-Amino-acetophenon reduziert. Dieses wurde dann nach Camps⁷⁾ auf *o*-Formamino-acetophenon und weiter auf Kynurin verarbeitet. Auf diesem Wege erhielt ich im Durchschnitt von 12 Versuchen aus 120 g Acetophenon → 70 g rohes (*m*-Verbindung enthaltendes) *o*-Nitro-acetophenon → 29 g reines *o*-Amino-acetophenon → 24 g *o*-Formamino-acetophenon → 5.5 g Kynurin und 10 g zurückgewonnenes *o*-Amino-acetophenon. Der Weg ist aber, insofern es sich um die Darstellung größerer Mengen von Kynurin handelt, ziemlich umständlich und langwierig. Ich kam daher auf die Beobachtung von Zd. H. Skraup⁸⁾ zurück, daß das 4-Chlor-chinolin beim Erhitzen mit verd. Salzsäure unter Druck 4-Oxy-chinolin liefert. Dieses Verfahren schien mir das einfachste zu sein, zumal dank der Arbeit von Meisenheimer⁹⁾ über das Chinolinoxyd, das früher schwer zugängliche Chlor-chinolin direkt aus Chinolin nach der Reaktionsfolge:



erhalten werden kann. Dieser Weg wurde daher präparativ ausgearbeitet und findet sich weiter unten näher beschrieben.

Die Reimer-Tiemannsche Reaktion verläuft bei 4-Oxy-chinolin mit einer Ausbeute von etwa 10% in bezug auf das 4-Oxy-chinolin. Es wurden zahlreiche Versuche angestellt, die den Zweck hatten, diese Ausbeute zu erhöhen. Dabei hat es sich herausgestellt, daß die Menge des angewandten Wassers einen bedeutenden Einfluß auf die Ausbeute besitzt. Ist diese zu groß, so entsteht der Aldehyd überhaupt nicht, oder nur in Spuren. Bei Anwendung von 3 ccm Wasser auf 1 g 4-Oxy-chinolin wurden z. B. nur Spuren des Aldehyds erhalten. Außerdem gelingt die Reaktion nur mit NaOH, aber nicht mit KOH. Bei Ausführung in methyl- oder äthylalkohol. Lösung wurde ebenfalls kein Aldehyd erhalten. Auch führt die Anwendung von Chlor-essigsäure anstatt von Chloroform nicht zum Ziele. Als Nebenprodukt der Reaktion tritt immer ein braunes Harz auf. Es ist wahrscheinlich, daß es sich hier um ein Gemisch hochmolekularer Verbindungen handelt, die nach dem von D. E. Armstrong und D. H. Richardson aufgestellten Schema¹⁰⁾ entstehen.

³⁾ vergl. u. a. O. Schmiedeberg u. O. Schultzen, A. **164**, 158 [1872]; F. Wenzel, Monatsh. Chem. **15**, 465 [1895]; R. Camps, B. **34**, 2712 [1901]; W. Brydówna, Roczn. Chem. **12**, 98 [1932]. ⁴⁾ B. **34**, 2709 [1901].

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London **1930**, 1130—1131.

⁶⁾ Arch. Pharmaz. **240**, 1—18 [1902], zitiert nach C. **78**, 472 [1902]; vergl. auch G. Morgan u. J. E. Moss, Journ. Soc. chem. Ind. **42**, 1, 461—463 [1923].

⁷⁾ B. **34**, 2708—2709 [1901].

⁸⁾ Monatsh. Chem. **10**, 731 [1889].

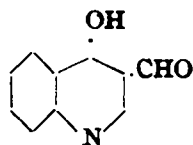
⁹⁾ B. **59**, 1852 [1926].

¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London **1933**, 496—500.

Der neue Aldehyd hat sehr schwach basischen Charakter. Er löst sich in starken Mineralsäuren, wird aber durch Wasser wieder abgeschieden. Er reduziert weder ammoniakalische Silbernitrat-Lösung noch Fehlingsche. Dagegen bildet er leicht ein Phenylhydrazon und ein Oxim.

Das Oxim schmilzt beim langsamen Erhitzen im Schmelzpunkts-Kolben unscharf bei 208—209^o, wird dann bald fest und schmilzt bei weiterem Erhitzen bei 241^o. Dieses Verhalten des Oxims weist darauf hin, daß es höchstwahrscheinlich, ähnlich wie dies beim 6-Oxy-chinolin-aldehyd-(5) festgestellt wurde¹¹⁾, beim Erhitzen unter Verlust von 1 Mol. Wasser in das 3-Cyan-4-oxy-chinolin übergeht.

Über die Konstitution des Aldehyds besteht kaum ein Zweifel. Soweit aus der Literatur ersichtlich, wurde niemals beobachtet, daß die Aldehyd-Gruppe bei der Reimer-Tiemannschen Reaktion eine andere als *o*- oder *p*-Stellung zu der Oxy-Gruppe eingenommen hätte. Da im vorliegenden Falle die *p*-Stellung der Kernstickstoff bildet, muß der Aldehyd als 4-Oxy-chinolin-aldehyd-(3) betrachtet werden.



Beschreibung der Versuche.

Darstellung von 4-Oxy-chinolin (Kynurin).

Es wird eine Benzol-Lösung der Benzopersäure aus Natriumperoxyd und Benzoylchlorid nach B. T. Brooks und W. B. Brooks¹²⁾ vorbereitet, wobei Benzol statt Chloroform zur Extraktion angewandt wird. Die Extraktion muß 4- bis 5-mal wiederholt werden. Die Lösung der Benzopersäure in Benzol wird mit Natriumsulfat kurz getrocknet und, nach der Filtration, der Gehalt an aktivem Sauerstoff auf jodometrischem Wege ermittelt. Man erhält auf diese Weise aus 100 g Benzoylchlorid durchschnittlich 800 ccm Benzopersäure-Lösung, die etwa 4 g aktiven Sauerstoff enthält.

Diese Lösung wird, unmittelbar nach der Analyse, nach J. Meisenheimer¹³⁾ mit reinem synthetischen Chinolin versetzt (26 g = 6.5 g Chinolin auf 1 g akt. O) und nach einigen Stdn. mit 10-proz. Salzsäure 4- bis 5-mal ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wird unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft, wobei eine schwach gelbliche, krystallinische Masse hinterbleibt, die im Vakuum-Exsiccator getrocknet wird. Die völlig trockene Masse wird gepulvert, mit Aceton verrieben und hernach das reine Chlorhydrat des Chinolinoxyds von den in Aceton gelösten gefärbten Verunreinigungen abfiltriert. Man erhält durchschnittlich etwa 32.5 g des Chinolinoxyd-Chlorhydrates vom Schmp. 130^o.

Das feingetrocknete und gepulverte Chlorhydrat wird jetzt, zwecks Überführung in 4-Chlor-chinolin, nach J. Meisenheimer¹⁴⁾ mit der 10-fachen Menge Sulfurylchlorid auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird mit Wasser versetzt, wobei sich ein gelbliches, selbst in starker Salzsäure unlösliches Öl abscheidet¹⁵⁾. Die saure Flüssigkeit wird nun einer kurzen Wasserdampf-Destillation unterworfen, bis zur völligen

¹¹⁾ B. Bobrański, l. c.

¹²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 55, 4309—4311 [1933].

¹³⁾ B. 59, 1849 [1926].

¹⁴⁾ l. c.

¹⁵⁾ Über dieses zweite Reaktionsprodukt wird bald berichtet.

Klarheit der destillierten Lösung (zulange dauernde Dampfdestillation soll vermieden werden, weil dann auch das durch Hydrolyse gebildete 4-Chlor-chinolin teilweise abdestilliert), wonach nach Alkalisierung mit NaOH das gesamte 4-Chlor-chinolin mit Dampf abgetrieben wird. Nach der Extraktion mit Äther, Trocknen mit Kaliumcarbonat und Abdestillieren von Äther, hinterbleiben etwa 13 g 4-Chlor-chinolin.

Zwecks Überführung in 4-Oxy-chinolin wird das 4-Chlor-chinolin mit der 4-fachen Menge Wasser, welchem 1 Tropfen 25-proz. Salzsäure auf je 10 ccm zugegeben wurde, im zugeschmolzenen Rohre 6 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten scheiden sich schwach gelbliche, verfilzte Nadeln des 4-Oxy-chinolin-Chlorhydrates ab, die abfiltriert und mit sehr wenig verd. Salzsäure gewaschen werden. Durch Rinngen des Filtrates und partielle Neutralisation der überschüssigen Salzsäure kann noch ein Teil des 4-Oxy-chinolin-Chlorhydrates gewonnen werden. Das Salz wird durch Umkrystallisieren aus verd. Salzsäure und Entfärben mit Tierkohle gereinigt, durch vorsichtige Neutralisation mit Natronlauge zerlegt und die erhaltene Lösung zur Krystallisation von 4-Oxy-chinolin eingeeengt. Ausbeute etwa 8 g 4-Oxy-chinolin. Aus der Mutterlauge von 4-Oxy-chinolin-Chlorhydrat kann der Rest von unverändertem 4-Oxy-chinolin durch Alkalisieren und Dampfdestillation wiedergewonnen werden. Das durch Krystallisation aus Wasser gereinigte Kynurin schmilzt bei 201° und stimmt in sonstigen Eigenschaften mit den Angaben von Camps¹⁶⁾ überein.

4-Oxy-chinolin-aldehyd-(3).

2 g 4-Oxy-chinolin werden mit 2 g gepulvertem Natriumhydroxyd innig gemischt und unter einem Rückflußkühler mit 2 ccm Chloroform versetzt. Hernach bringt man durch den Kühler 3 ccm Wasser hinein. Nach Ablauf der heftigen Reaktion wird das Reaktionsgemisch auf einem Drahtnetz etwa 6 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei noch zweimal in Abständen von 2 Stdn. je 1 ccm Chloroform zugesetzt wird. Der Inhalt des Kolbens, welcher ein Gemisch von gelblicher Flüssigkeit mit einer braungelben Masse vorstellt, wird in eine Abdampfschale gespült und solange (evtl. unter Zugabe von Wasser) verdampft, bis der Geruch von nebenbei gebildeter Isocyanverbindung verschwunden ist. Nach Abkühlung wird filtriert und die hinterbliebene, harzige, braune Masse mit einigen ccm heißen Wassers extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden auf etwa 10 ccm eingeeengt und mit einem kleinen Überschuß von Essigsäure versetzt. Nach kurzer Zeit, besonders beim Reiben mit einem Glasstab, scheidet sich 4-Oxy-chinolin-aldehyd-(3) in Form eines gelblichen Pulvers allmählich ab. Erst nach etwa 12 Stdn. ist die Abscheidung vollständig, wonach der Aldehyd abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird. Man erhält etwa 0.3 g des Rohproduktes und nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Entfärben der Lösung mit Tierkohle gegen 0.2 g des reinen Aldehyds. Aus dem wäßrigen Filtrat kann noch ein Teil unverändertes Kynurin durch Eindampfen wiedergewonnen werden.

Der Aldehyd stellt lange, farblose Nadeln vor, die bei 273° (unt. Zers.) schmelzen. Er ist löslich in verdünnten Alkalien und starken Säuren. Aus

¹⁶⁾ l. c.

den Lösungen in starken Säuren wird er durch Wasser abgeschieden. Der Aldehyd ist äußerst schwer löslich in Wasser, Chloroform, Äther und Benzol, etwas leichter in Aceton. Bei Zimmertemperatur löst er sich in 80 Vol.-Teilen Alkohol, viel leichter dagegen in siedendem Alkohol. Der 4-Oxy-chinolin-aldehyd-(3) reduziert weder Fehlingsche, noch ammoniakalische Silbernitrat-Lösung. Die salzsaure Lösung des Aldehyds gibt mit verd. Eisenchlorid-Lösung eine orange-gelbe Färbung.

2.74 cg Sbst.: 6.98 cg CO₂, 0.99 cg H₂O. — 2.68 cg Sbst.: 1.89 ccm N (20°, 740.5 mm). — 1.49 cg Sbst.: Δ = 0.022° (ebullioskop. in Methylalkohol).

C₁₀H₇O₂N. Ber. C 69.34, H 4.08, N 8.09, Mol-Gew. 173.

Gef. „ 69.50, „ 4.06, „ 7.87, „ 177.

Das Phenylhydrazon wird erhalten, indem eine heiße Lösung von 0.1 g des reinen Aldehyds in 10 ccm 30-proz. Essigsäure mit 15 ccm einer heißen 5-proz. Lösung von Phenylhydrazin in 30-proz. Essigsäure vermischt, und die Mischung nachher mit 10 ccm heißen Wassers versetzt wird. Das Phenylhydrazon scheidet sich allmählich in Form von gelben Blättchen aus (0.12 g). Es schmilzt bei 244—245° (unt. Zers.). Es ist in Wasser, Benzol, Aceton und Chloroform schwer löslich, leichter in Alkohol, leicht in Eisessig.

2.20, 2.76 cg Sbst.: 5.87, 7.37 cg CO₂, 0.95, 1.19 cg H₂O. — 2.20 cg Sbst.: 3.17 ccm N (23°, 739 mm).

C₁₆H₁₃ON₂. Ber. C 73.00, H 4.94, N 15.96.

Gef. „ 72.77, 72.80, „ 4.83, 4.82, „ 15.82.

Das Oxim fällt in Form von farblosen Nadeln aus, wenn man eine Lösung von 0.2 g des Aldehyds in wenig verd. Salzsäure mit einer Lösung von 0.1 g Hydroxylamin-Chlorhydrat und nachher mit Natriumacetat versetzt. Die Verbindung krystallisiert aus Wasser in langen, farblosen Nadeln mit einem Mol. Wasser, welches sie beim Trocknen bei 110° verliert. Das Oxim schmilzt bei raschem Erhitzen bei 222—223° (unt. Zers.). Bei langsamem Erhitzen schmilzt die Substanz bei 208—209° unscharf, wird dann bald fest und schmilzt endlich unter Bräunung bei 241°. Das Oxim ist leicht löslich in Alkohol, schwer in Wasser, fast unlöslich in Benzol und Chloroform.

2.56 cg lufttrockner Sbst.: 5.48 cg CO₂, 1.08 cg H₂O. — 2.36 cg lufttrockner Sbst.: 2.98 ccm N (23°, 739 mm).

C₁₀H₈O₂N₂ + H₂O. Ber. C 58.25, H 4.89, N 13.69.

Gef. „ 58.38, „ 4.72, „ 13.87.

3.17 cg Sbst. bei 110° getrocknet: 4.37 ccm N (21°, 733.5 mm).

C₁₀H₈O₂N₂. Ber. N 14.99. Gef. N 15.15.