

Das Pikrat von A' zeigt nach dem Fällen den scharfen Schmp. 179—180°, der sich nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol kaum erhöht (180—181°).

0.0303 g Subst.: 3.15 ccm N (23°, 756 mm).

$C_{22}H_{18}O_7N_4$. Ber. N 12.12. Gef. N 11.92.

Beim Dehydrieren über Cu liefert A' ein halbfestes Destillat, das nach dem Zerreiben mit Äther ein dem Indolkörper der vorhergehenden Abschnitte im Aussehen ganz entsprechendes Produkt hinterläßt. Der zunächst bei 210° bis 225° liegende Schmp. erhöht sich beim Umkrystallisieren aus Alkohol auf 235—237°.

4.434 mg Subst.: 14.37 mg CO₂, 2.14 mg H₂O.

$C_{16}H_{11}N$. Ber. C 88.44, H 5.11. Gef. C 88.39, H 5.40.

$C_{17}H_{13}N$. Ber. C 88.27, H 5.67.

Die Mischprobe der gelbgrünen Krystallmasse mit dem Umformungsprodukt des Benzyl-isochinolin zeigt keine Depression; die basischen Eigenschaften sind ebenso schwach ausgeprägt.

306. Paul Kränzlein: Beitrag zur Friedel-Craftsschen Reaktion, I. Mitteil.: Synthese von neuen Verbindungen im Gebiete der pharmazeutischen Chemie.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 16. Juni 1937.)

Auf Grund der Feststellungen von R. Kuhn und seiner Schule besitzt die Farbstoffkomponente des Lactoflavins im Vitamin B₂ zwei *o*-ständige Methylgruppen bestimmter Stellung, welche für die physiologische Wirkung ausschlaggebend sind. Im Benzolkern nicht methylierte Flavine und auch solche, in denen eine Methylgruppe aus der 6- in die 5-Stellung oder aus der 7- in die 8-Stellung verschoben ist, zeigen keine Wachstumswirkung¹⁾. Das Ziel der vorliegenden Arbeiten war, solche heterocyclischen Körper aufzubauen, welche in entsprechender Stellung *o*-ständige Methylgruppen enthalten.

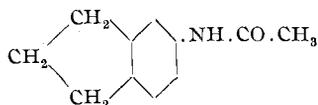
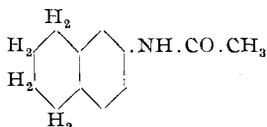
Zu diesem Zwecke wurde auf die Angabe Blumenreuthers in der Arbeit von Kunckell und Schneider²⁾ zurückgegriffen. Dort wird gezeigt, daß bei der Einwirkung von Chlor-acetylchlorid auf 4-Acetamino-1.2-dimethylbenzol quantitativ 4-Acetamino-5-chloracetyl-1.2-dimethylbenzol entsteht. Wichtig für diesen glatten Reaktionsverlauf war die frühere Feststellung von Kunckell, daß bei der Friedel-Craftsschen Reaktion der Einwirkung von Säurechloriden auf Acetylamino-arylide noch leichter als Säurechloride oder Säurebromide deren Halogenderivate reagieren, z. B. Chlor-acetylchlorid³⁾. Aus den zitierten Arbeiten geht hervor, daß beim 4-Acetamino-1.2-dimethylbenzol der Chloracetyl-Rest einwandfrei in *o*-Stellung zur Acetaminogruppe eintritt, denn hier wirkt die 2-Methyl-Gruppe *para*- und die Acetaminogruppe *ortho*-substituierend, so daß für den Eintritt des Chloracetyl-Restes eine additiv begünstigende Vorbedingung geschaffen ist.

¹⁾ B. **67**, 1460 [1934]; **70**, 1293 [1937].

²⁾ Journ. prakt. Chem., Neue Folge **86**, 430 [1912].

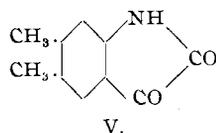
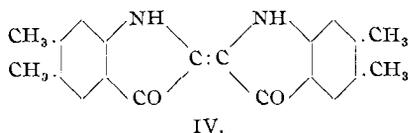
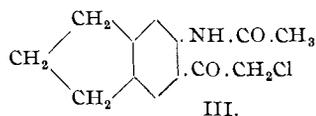
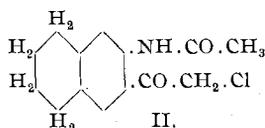
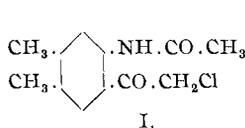
³⁾ B. **33**, 2644 [1900].

Diese Erkenntnisse waren die Veranlassung, nach solchen Acetaminoaryliden Ausschau zu halten, bei denen durch die Friedel-Craftssche Reaktion der Substituent ebenfalls in *o*-Stellung zur Acetamino-Gruppe eintritt. Derartige Körper sind die Acetylderivate des 5.6.7.8-Tetrahydro-naphthylamins-(2) und des 5-Amino-hydrindens, bei denen man annehmen

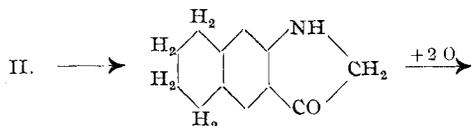


konnte, daß sich die cyclischen Methylenreste wie zwei *o*-ständige Methylgruppen verhalten, in ihren Reaktionen also dem 4-Amino-1.2-dimethylbenzol ähnlich sind⁴⁾.

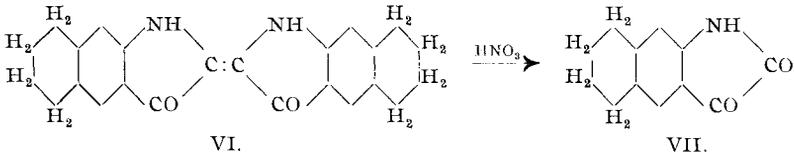
Diese Vermutung wurde durch den Versuch bestätigt, so daß als Ausgangsmaterialien für die Untersuchungen in erster Linie folgende Chloracetyl-Verbindungen in Betracht gezogen wurden, von denen die erste in den Berichten beschrieben war. Nach Blumenreuther (a. a. O.) ergibt die Chloracetyl-Verbindung I beim Erhitzen mit Alkali leicht 5.6, 5', 6'-Tetramethyl-indigo (IV). Dessen Bildung in guter Ausbeute konnte bestätigt werden. Aus ihm wurde durch Oxydation das noch nicht bekannte 5.6-Dimethyl-isatin (V) dargestellt.



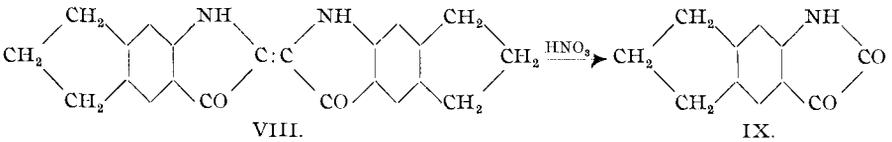
Als bestes Oxydationsmittel erwies sich eine Mischung von Salpetersäure und Chromsäure nach dem Dtsch. Reichs-Pat. 229815. In gleicher Weise wurden aus den Chloraceto-Verbindungen II und III die entsprechenden Indigofarbstoffe VI und VIII in ebenfalls guter Ausbeute dargestellt, welche wie der 5.6,5',6'-Tetramethyl-indigo blau färben. Auch sie lassen sich durch Salpeter-Chromsäure-Oxydation in die beiden Isatine VII und IX überführen:



⁴⁾ Inzwischen haben R. Kuhn und Mitarbeiter die Synthese der Flavine durchgeführt, in denen die 6.7-ständigen Methylgruppen durch den Tetramethylen- oder Trimethylen-Ring ersetzt sind, und festgestellt, daß sie die Fähigkeit zur Bildung einer katalytisch wirksamen Eiweißverbindung besitzen (B. 70, 1302 [1937]).

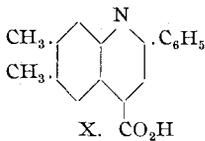


5,6-Cyclotetramethylen-isatin.

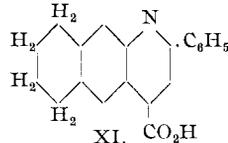


5,6-Cyclotrimethylen-isatin.

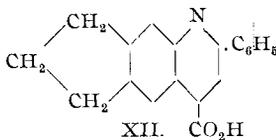
Ausgehend von den 3 Isatinen wurden durch Kondensation mit Acetophenon in alkalischer Lösung die 3 subst. Phenylchinolincarbonsäuren folgender Konstitution dargestellt:



„Dimethyl-atophan“, 2-Phenyl-6,7-dimethyl-chinolin-carbonsäure-(4)



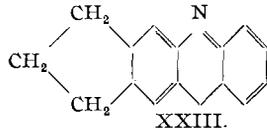
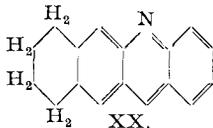
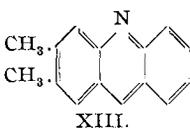
2-Phenyl-6,7-cyclotetramethylen-chinolin-carbonsäure-(4)



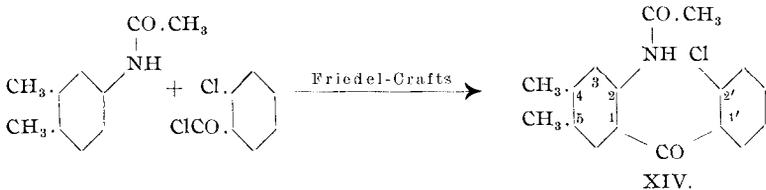
2-Phenyl-6,7-cyclotrimethylen-chinolin-carbonsäure-(4)

Nach den Untersuchungen der pharmazeutischen Abteilung der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Frankfurt a. M.-Höchst, zeigten diese Verbindungen dem Atophan (2-Phenyl-chinolin-carbonsäure-(4)) gegenüber keine erhöhte Wirkung. Bezüglich ihrer toxischen Wirkung kommen sie etwa dem Atophan gleich. Sie sind vielleicht etwas toxischer. Die Präparate besitzen keine Vitamin-B₂-Wirkung. In ihrer Wirkung auf den Harnsäurewechsel haben sich keine Vorteile gegenüber anderen Präparaten der Atophanreihe ergeben.

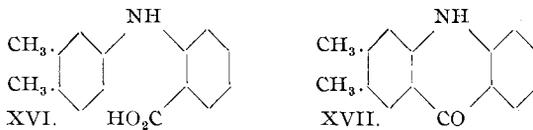
Weiterhin wurde die Einführung der obengenannten Substituenten in Acridine versucht, weil Vertreter dieser Reihe durch ihre bakterientötende Wirkung (Rivanol und Trypaflavin) wertvoll sind. Zu diesem Zwecke wurde die Darstellung der halbseitig substituierten linearen Acridine, ausgehend von 4-Amino-1,2-dimethyl-benzol, 5,6,7,8-Tetrahydro- β -naphthylamin und 5-Amino-hydrinden, in Angriff genommen:



Für die Synthese des 2.3-Dimethyl-acridins (XIII) wurde zunächst entsprechend den Arbeiten von Kunckell und Mitarbeitern (a. a. O.) Verbindung XIV dargestellt.



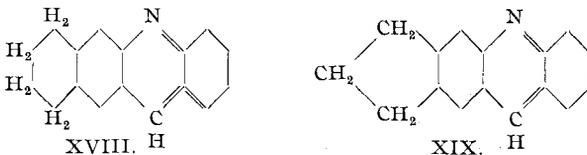
Nach Verseifen der Acetaminogruppe sollte 2'-Chlor-4.5-dimethyl-2-amino-benzophenon (XV) durch Salzsäure-Abspaltung in das Dimethyl-acridon XVII verwandelt werden. Der Versuch, den Ringschluß mit Kupferacetat und Natriumacetat in Amylalkohol durchzuführen, blieb erfolglos. Auch unter energischeren Bedingungen, durch Erhitzen der Substanz in Nitrobenzol in Gegenwart von Kupfer und Pottasche, konnte keine Acridonbildung festgestellt werden. Für die Darstellung des 2.3-Dimethyl-acridins mußte daher ein anderer Weg gesucht werden. Nach Ullmann⁵⁾ bilden sich *N*-Phenyl-anthranilsäuren sehr glatt beim Erhitzen von aromatischen Aminen mit *o*-Chlor-benzoesäure in Gegenwart von Kupfer und Pottasche. Nach diesem Verfahren wurde aus 4-Amino-1.2-dimethyl-benzol und *o*-Chlorbenzoesäure die 3'.4'-Dimethyl-diphenylamin-carbonsäure-(2) (XVI) in guter Ausbeute erhalten. Der Ringschluß zum 2.3-Dimethyl-acridon (XVII)



gelang leicht mit konz. Schwefelsäure.

Das 2.3-Dimethyl-acridon wurde mit Natrium in Amylalkohol quantitativ zum 2.3-Dimethyl-dihydro-acridin reduziert, das man mit Ferrichlorid über eine grüne Anlagerungsverbindung von 2.3-Dimethyl-dihydro- und 2.3-Dimethyl-acridin zum 2.3-Dimethyl-acridin oxydieren konnte.

In entsprechender Weise wurden die Acridine XVIII u. XIX mit guter Ausbeute synthetisiert:



Die Acridine der Formeln XIII, XX und XXIII wurden in lebenswürdiger Weise von der pharmazeutischen Abteilung der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Frankfurt a. M.-Höchst, untersucht:

⁵⁾ A. 355, 330 [1907].

„Im Vergleich zum Acridin sind die neuen Verbindungen weniger giftig. Dosis tolerata pro 20 g Maus:

2.3-Dimethyl-acridin	40 mg subcutan
2.3-Trimethylen-acridin	20—40 mg subcutan
2.3-Tetramethylen-acridin	20 mg subcutan
Acridin	2 mg subcutan

Im Reagensglasversuch ist die entwicklungshemmende Wirkung der drei Substanzen im Vergleich zum Acridin erheblich geringer:

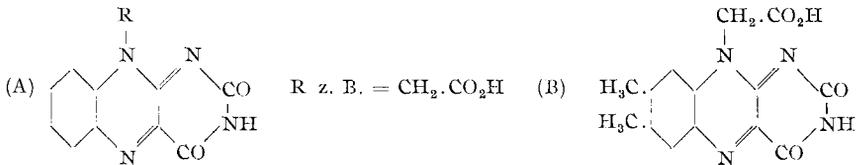
Entwicklungshemmung in vitro.

	Streptokokken	Staphylokokken	Pneumokokken
2.3-Dimethyl-acridin	1:100	1:200	1:500
2.3-Trimethylen-acridin	1:200	1:200	>1:500
2.3-Tetramethylen-acridin	1:200	1:200	1:500
Acridin	1:8000	1:4000	1:8000

Ähnlich verhält es sich im örtlichen Desinfektionsversuch am Tier, wo ebenfalls das Acridin bis 10-fach überlegen ist. Lediglich im Tierversuch an Gonokokken erreicht die Wirkung zum Teil das Acridin.“

Zusammenfassend läßt sich aus diesen Versuchen schließen, daß durch die Substitution in 2.3-Stellung durch Alkyle oder Cycloalkyl-Gruppen eine Entgiftung des Acridins unter Schwächung der desinfizierenden Wirkung eintritt.

Die geringere Giftigkeit des Dimethyl-acridins gegenüber dem Acridin selbst (20-mal weniger giftig) bildet eine ausgezeichnete Bestätigung der Arbeiten von R. Kuhn⁶⁾, durch welche dargelegt wird, daß die 9(N)-substituierten Flavine (A) giftig sind, daß sie aber ihre Giftigkeit verloren haben, wenn, wie z. B. in der 6.7-Dimethyl-flavin-essigsäure-(9) (B) bzw. im Lacto-



flavin selbst, 2 Methylgruppen in 6- und 7-Stellung sitzen.

Hrn. Geheimrat Professor Dr. Dimroth bin ich für die Leitung und Unterstützung meiner Versuche zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

4-Acetamino-1.2-dimethyl-benzol⁷⁾: Die Lösung von 75 g 4-Amino-1.2-dimethyl-benzol in 50 g Pyridin wird unter Kühlung vorsichtig mit 50 g Acetylchlorid umgesetzt. Nach 2-stdg. Stehenlassen säuert man mit verd. Salzsäure an, wobei 4-Acetamino-1.2-dimethyl-benzol ausfällt. Es wird mit Wasser gewaschen. Leicht löslich in Methylalkohol. Man löst in warmem Alkohol und fällt mit wenig Wasser. Weiße Nadeln. Ausb. 82 g, d. h. 82% d. Th. Schmp. 96.5°.

4-Acetamino-5-chloracetyl-1.2-dimethyl-benzol: Aus 42 g 4-Acetamino-1.2-dimethyl-benzol werden nach den Angaben von Kunkell und Schneider 58 g (94% d. Th.) 4-Acetamino-5-chloracetyl-1.2-dimethyl-benzol erhalten. Schmp. 167°.

⁶⁾ vergl. Ztschr. physiol. Chem. **241**, 4 u. 5, 233—238 [1936].

⁷⁾ vergl. O. Jacobsen, B. **17**, 161 [1884]; Limpach, B. **21**, 646 [1888].

5,6, 5'.6'-Tetramethyl-indigo (IV).

60 g 4-Chloracetylkörper werden in 800 ccm Methylalkohol gelöst, mit einem Gemisch von 200 g 35-proz. Natronlauge und 500 ccm Wasser versetzt und unter Rühren und Rückflußkühlung 2—3 Stdn. gekocht, bis keine Veränderung mehr bemerkbar ist. Alsdann wird mit 600 ccm Wasser verdünnt und bis zur Beendigung der Farbstoffbildung bei 40—50° Luft eingeleitet. Durch Absaugen, Waschen mit heißem Wasser und dann mit warmem Methylalkohol erhält man 22 g Farbstoff = 55% d. Th. Die alkalische Hydrosulfitküpe des Farbstoffs ist gelb olive, seine Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure ist gelbrot. Das Filtrat des abgesaugten Indigos ist rot, beim Ansäuern fällt eine braune Masse, in der geringe Mengen 5,6-Dimethylisatin nachgewiesen wurden.

Färberische Eigenschaften⁸⁾: „Küpe gelbolive, hinterläßt etwas Rückstand. Färbt ein grünstichiges Blau, viel grüner und trüber als Algoldblau 7G. Besitzt mäßige Waschechtheit und schlechte Chlorechtheit.“

5,6-Dimethylisatin (V)⁹⁾.

100 Tle. 5,6, 5'.6'-Tetramethyl-indigo werden mit etwas Natronlauge benetzt. Unter Köhlen und gutem Rühren werden 600 Tle. 15-proz. Salpetersäure, welche 60 Tle. Chromsäure enthalten, langsam zugegeben. Die Temperatur und die Schnelligkeit der Oxydation muß durch Kühlung so geregelt werden, daß keine größere Gasentwicklung eintritt. Gegen Ende der Operation kann mäßig erwärmt werden. Der feste braune Rückstand wird nach dem Erkalten abfiltriert, mit Natronlauge aufgenommen und heiß mit verd. Salzsäure gefällt, wobei das Rohprodukt während des Erkaltes in braunen Nadeln ausfällt. 12 g 5,6, 5'.6'-Tetramethyl-indigo gaben 9,5 g 5,6-Dimethylisatin, d. h. 72% d. Th. Gut aus Alkohol umkrystallisierbar; orangefarbene Nadeln, Schmp. 214—215°.

0.02695 g Sbst.: 0.06765 g CO₂, 0.0126 g H₂O. — 0.0372 g Sbst.: 2.70 ccm N (22°, 738 mm).

C₁₀H₉O₃N. Ber. C 68.56, H 5.14, N 8.00.

Gef. „ 68.46, „ 5.23, „ 8.15.

Alle Versuche, das 5,6-Dimethylisatin mit den verschiedensten Oxydationsmitteln, sei es im sauren oder alkalischen Medium, durch direkte Oxydation des 5,6-Dimethylindoxyls zu bekommen, unter Vermeidung der Darstellung des 5,6, 5'.6'-Tetramethylindigos als Zwischenstufe, blieben erfolglos.

2-Phenyl-6,7-dimethyl-chinolin-carbonsäure-(4)¹⁰⁾ „Dimethylatophan“ (X).

9 g 5,6-Dimethylisatin werden mit 6 g Acetophenon und 30 g 33-proz. Kalilauge 8 Stdn. auf dem Wasserbade unter gutem Rühren erwärmt, wobei die Masse vorübergehend dickflüssig wird. Dann wird mit Wasser

⁸⁾ Durch die Versuchsfärberei der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Frankfurt a. M. Höchst, konnten die im folgenden dargestellten Farbstoffe geprüft werden.

⁹⁾ C. 1911 I, 360; Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 10, 353 [1910—12].

¹⁰⁾ Pfitzinger, Journ. prakt. Chem. [2] 56, 293 [1897]; Dtsch. Reichs-Pat. 287309; Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 12, 719 [1914—16].

verdünnt und von braunen Flocken abfiltriert. Die klare Lösung neutralisiert man vorsichtig mit Essigsäure, wobei sich meistens noch weitere geringe Verunreinigungen abscheiden. Alsdann wird filtriert, mit verd. Essigsäure der Hauptteil gefällt und aus Alkohol umkrystallisiert. Das gelblich-weiße Rohprodukt schmilzt bei 248°. Farbloses „Dimethyl-atophan“ wird in flockigen Nadeln erhalten, wenn das Rohprodukt aus Alkohol, mit etwas Tierkohle versetzt, umkrystallisiert wird. Schmp. des reinen Produktes 251.5°. Ausb. an Rohprodukt 12 g, d. s. 85% d. Th.

0.02625 g Sbst.: 0.07523 g CO₂, 0.0129 g H₂O. — 0.0439 g Sbst.: 1.95 ccm N (21°, 741 mm).

C₁₈H₁₆O₂N. Ber. C 77.97, H 5.42, N 5.05.

Gef. „ 78.16, „ 5.50, „ 5.02.

2-Acetamino-5.6.7.8-tetrahydro-naphthalin.

Darstellbar aus 5.6.7.8-Tetrahydro-β-naphthylamin durch längeres Kochen mit Eisessig oder durch Einwirken von Acetylchlorid auf die Lösung in Pyridin. Am zweckmäßigsten jedoch läßt man 150 g (1½ Mol) Essigsäureanhydrid auf 149 g (1 Mol) der Base einwirken und erhitzt noch 1 Stde. auf dem Dampfbade. Zur Entfernung des überschüss. Essigsäureanhydrids wird mit 50 ccm Methylalkohol verdünnt. Beim Zugeben von 100 ccm Wasser scheidet sich die Acetylverbindung als rötliches Öl ab, das bald krystallin erstarrt. In reinem Zustand farblos, gut krystallisiert; Schmp. 106°. Ausb. 150 g, d. h. 80% d. Th. Beim Aufarbeiten des Filtrates kann die Ausbeute auf über 90% gesteigert werden.

2-Acetamino-3-chloracetyl-5.6.7.8-tetrahydro-naphthalin (II).

Zu 90 g 2-Acetamino-5.6.7.8-tetrahydro-naphthalin in 400 ccm Schwefelkohlenstoff und 60 ccm Chlor-acetylchlorid gibt man unter starker Außenkühlung und Rühren 95 g pulverisiertes Aluminiumchlorid 5—10-grammweise hinzu. Nach 2 Stdn. ist die Reaktion beendet. Man gießt den Schwefelkohlenstoff ab und zersetzt das zähflüssige Reaktionsprodukt mit Eiswasser, dem man Salzsäure zugesetzt hat. Das so gewonnene Rohketon ist noch schmierig. Lange weiße Nadeln aus Alkohol, Schmp. 148°. Ausb. an Rohketon 110 g, an Reinketon 36 g, d. s. 27% d. Th. Die Lösungsfarbe des Ketons in konz. Schwefelsäure ist gelb; erwärmt man jedoch kurze Zeit, so tritt eine starke, prachtvoll grüne Fluoreszenz auf.

0.04174 g Sbst.: 1.85 ccm N (17°, 765 mm). — 0.3000 g Sbst.: 10.90 n₁₀-AgNO₃.

C₁₄H₁₆O₂NCl. Ber. N 5.27, Cl 13.35. Gef. N 5.26, Cl 12.90.

5.6, 5'.6'-Di-cyclotetramethylen-indigo (VI).

10 g 2-Acetamino-3-chloracetyl-5.6.7.8-tetrahydro-naphthalin werden in 100 ccm Methylalkohol gelöst und mit 30 g 35-proz. Natronlauge und 100 ccm Wasser versetzt. Die anfänglich gelbe Lösung färbt sich bald braunrot, dann grünlich. Man leitet bei 40—50° Luft ein, bis nach 2—3 Stdn. aller Farbstoff gefällt ist. Dieser wird mit warmem Methylalkohol rein-gewaschen. Ausb. 6 g = 86% d. Th. Der 5.6, 5'.6'-Di-cyclotetramethylen-indigo kann aus der 100-fachen Menge Nitrobenzol umkrystallisiert werden. Dunkelblaue glänzende Blättchen.

Färberische Eigenschaften: „Die Küpe ist gelbbraun, die Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure rot. Der Farbstoff färbt ein mageres Graugrün, das beim kochenden Seifen zum größten Teil herunter gewaschen wird.“

25.35, 36.31 mg Sbst.: 1.7, 2.4 ccm N (20°, 752 mm).

$C_{24}H_{22}O_2N_2$. Ber. N 7.57. Gef. N 7.67, 7.59.

5.6-Cyclotetramethylen-isatin (VII).

100 Tle. (12 g) 5.6, 5'.6'-Di-cyclotetramethylen-indigo werden in feinst verteilter Form unter Kühlen und gutem Rühren mit 600 Tln. 15-proz. Salpetersäure, welche 60 Tle. Chromsäure enthalten, versetzt. Nach einiger Zeit ist der Ansatz braun geworden. Der feste Rückstand wird mit Natronlauge aufgenommen und mit heißer verd. Salzsäure gefällt, wobei das Rohprodukt in braun-orangeraden Nadeln während des Erkaltes ausfällt. Ausb. 11 g (85% d. Th.). Aus Alkohol gut umkrystallisierbar. Schmp. 194°.

27.7 mg Sbst.: 1.65 ccm N (20°, 754.1 mm).

$C_{12}H_{11}O_2N$. Ber. N 6.96. Gef. N 6.88.

2-Phenyl-6.7-cyclotetramethylen-chinolin-carbonsäure-(4) (XI).

10 g 5.6-Cyclotetramethylen-isatin werden mit 8 g Acetophenon und 50 g 33-proz. Kalilauge 10 Stdn. unter gutem Rühren auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das überschüss. Acetophenon mit Wasserdampf übergetrieben und die Lösung von braunen Flocken abfiltriert. Beim Zugeben von 40-proz. Natronlauge fällt das Natriumsalz der 2-Phenyl-6.7-cyclotetramethylen-chinolin-carbonsäure-(4) aus. Nach dem Absaugen kann durch Ansäuern des Filtrates noch unverbrauchtes 5.6-Cyclotetramethylen-isatin gefällt werden. Das Natriumsalz wird in Wasser gelöst, mit etwas Tierkohle behandelt und mit verd. Essigsäure angesäuert, wobei die Säure in weißgelben Flocken ausfällt. Das Produkt kann aus Xylol umkrystallisiert werden. Ausb. 8 g, d. h. 53% d. Th. Schmp. 237°.

4.020 mg Sbst.: 11.64 mg CO_2 , 2.13 mg H_2O . — 0.03824, 0.02622 g Sbst.: 1.55, 1.08 ccm N (22°, 752.8 mm).

$C_{20}H_{17}O_2N$. Ber. C 79.20, H 5.61, N 4.62.

Gef. „ 79.32, „ 5.93, „ 4.67, 4.72.

5-Acetamino-hydrinden.

270 g 5-Amino-hydrinden werden mit 300 g Essigsäureanhydrid ungefähr 1 Stde. auf dem Wasserbade belassen und mit Alkohol versetzt, um das überschüssige Essigsäureanhydrid zu entfernen; dann verdünnt man unter starkem Rühren mit wenig Wasser. Hierbei scheidet sich die Acetylverbindung ab. Nach dem Absaugen wird bei 70° getrocknet. Ausb. 285 g, d. s. 81% d. Th. Lange weiße Nadeln, die konstant bei 104° schmelzen. Leicht löslich in Alkohol.

5-Acetamino-6-chloracetyl-hydrinden (III).

36 g 5-Acetamino-hydrinden werden in 300 ccm Schwefelkohlenstoff eingetragen und 24 ccm Chlor-acetylchlorid hinzugefügt. Unter gutem Rühren werden bei 20—25° 60 g Aluminiumchlorid eingetragen. Nach 10 Min. ist die Reaktion beendet. Man zersetzt die gelbrote Lösung mit salzsaurem Eiswasser und krystallisiert das schmierige Produkt aus Methylalkohol um. Es ist zweckmäßig, durch Proben den Verlauf der Reaktion zu

kontrollieren, da man sonst bei längerer Einwirkung von Aluminiumchlorid zu harzigen Produkten kommt, die mit Natronlauge keinen Indigo ergeben. Lange weiße Nadeln. Schmp. 167°. Ausb. 27 g, d. h. 52%.

5.6, 5'.6'-Dicyclotrimethylen-indigo (VIII).

35 g 5-Acetamino-6-chloracetyl-hydrinden werden in 700 ccm Methylalkohol aufgeschlämmt und mit 100 g 40-proz. Natronlauge versetzt. Bei 40° wird 2 Stdn. Luft durchgesaugt und der ausgefallene Farbstoff abgesaugt. Man wäscht neutral und reinigt mit Methylalkohol und Aceton. Ausb. 20 g, d. h. 83% d. Th. Lösung in konz. Schwefelsäure rot.

Färberische Eigenschaften: Küpe gelbbraun, klar. Färbt ein mageres Blaugrau. Wird in der Wasch- und Sodakochprobe deutlich heller, blutet aus, die Färbung wird beim Chloren zerstört.

5.6-Cyclotrimethylen-isatin (IX).

In 20 g mit Wasser angepusteten 5.6, 5'.6'-Dicyclotrimethylen-indigo läßt man unter gutem Rühren 120 g 15-proz. Salpetersäure, der man 12 g Chromsäure zugesetzt hat, langsam zutropfen. Wenn der Ansatz braun geworden ist, wird abgesaugt, in verd. Natronlauge aufgenommen und heiß mit verd. Salzsäure gefällt, wobei das Roh-Isatin in braun-orangen Nadeln gefällt wird. Es wird aus Alkohol umkrystallisiert. Ausb. 11 g, 50% d. Th. Schmp. 206°.

6.090 mg Sbst.: 0.413 ccm N (747 mm).

$C_{11}H_9O_2N$. Ber. N 7.48. Gef. N 7.71.

2-Phenyl-6.7-cyclotrimethylen-chinolin-carbonsäure-(4) (XII).

7 g 5.6-Cyclotrimethylen-isatin werden mit 8 g Acetophenon und 35 g 33-proz. Kalilauge 8 Stdn. auf dem Wasserbade unter gutem Rühren erwärmt, wobei die Masse vorübergehend dickflüssig wird. Dann wird das überschüss. Acetophenon mit Wasserdampf abgeblasen. Zur schon alkalischen Lösung der 2-Phenyl-6.7-cyclotrimethylen-chinolin-carbonsäure-(4) gibt man genügend 40-proz. Natronlauge, wobei das Natriumsalz auskrystallisiert. Es wird in Wasser mit etwas Tierkohle gekocht und mit verd. Essigsäure angesäuert, wobei die Säure in hellgelben Flocken ausfällt. Man kann diese aus Chlorbenzol umkrystallisieren. Ausb. 4.4 g, d. h. 40% d. Th. Schmp. 261°.

3.906 mg Sbst.: 1.88 mg H_2O , 11.22 mg CO_2 . — 7.000 mg Sbst.: 0.324 ccm N (747 mm).

$C_{16}H_{15}O_2N$. Ber. C 78.00, H 5.41, N 5.05.

Gef. „ 78.32, „ 5.39, „ 5.26.

2'-Chlor-4.5-dimethyl-2-amino-benzophenon (XV; vergl. XIV).

30 g 4-Acetamino-1.2-dimethyl-benzol werden in 250 ccm Schwefelkohlenstoff mit 50 g *o*-Chlor-benzoylchlorid verrührt und in Eiswasser mit 200 g gepulvertem Aluminiumchlorid portionsweise versetzt. Nach dem Eintragen rührt man 2 Stdn. bei gewöhnlicher Temperatur und erwärmt gelinde auf dem Wasserbade bis zum Nachlassen der HCl-Entwicklung. Der Schwefelkohlenstoff wird abdestilliert. Die hinterbleibende Masse wird mit Eis und Salzsäure zersetzt, der Rückstand mit Salzsäure zur Beseitigung der Aluminiumsalze und überschüss. *o*-Chlor-benzoesäure mit verd. Natronlauge gewaschen und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Derbe

farblose Prismen vom Schmp. 173°. Lösung in konz. Schwefelsäure gelb. Ausb. 80%.

Wird die Acetaminoverbindung durch Kochen mit Salzsäure verseift und die Reaktionsmasse in überschüss. kalte verd. Natronlauge gerührt, so erhält man 2'-Chlor-4,5-dimethyl-2-amino-benzophenon in gelben Prismen vom Schmp. 120°.

3'.4'-Dimethyl-diphenylamin-carbonsäure-(2) (XVI).

32 g o-Chlor-benzoesäure werden mit 50 g 4-Amino-1,2-dimethylbenzol in Gegenwart von 30 g Pottasche und 0.1 g Kupferpulver 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Es wird mit verd. Salzsäure aufgenommen und der Rückstand mehrmals aufgekocht, wobei unverbrauchtes 4-Amino-1,2-dimethylbenzol in Lösung geht. Durch Lösen in Soda und Wiederausfällen der filtrierten Lösung wird etwas Harz entfernt. Rohausbeute 40 g = 83% d. Th. Ganz reines Produkt krystallisiert aus Benzol. Schmp. 188—189°.

0.02279, 0.04324 g Sbst.: 1.26, 2.30 ccm N (23°, 744.3 mm).

C₁₅H₁₆O₂N. Ber. N 5.80. Gef. N 6.05, 6.20.

2,3-Dimethyl-acridon (XVII).

Graebe und Lagodzinski¹¹⁾ stellten fest, daß bei längerem Erhitzen der Phenyl-anthranilsäuren die Ausbeute an Acridon sinkt. Mehrere Versuche zeigten, daß die Bildung von 2,3-Dimethyl-acridon sehr gut verläuft, wenn die Temperatur 80° und die Dauer 20 Min. nicht übersteigt. Bei höherer Temperatur und längerer Dauer wird weitgehend die 2,3-Dimethyl-acridon-sulfonsäure-(7) gebildet.

8 g reine Säure werden mit der 10-fachen Menge konz. Schwefelsäure 20 Min. auf 80° erhitzt. Beim Eingießen in Eiswasser scheidet sich das Dimethyl-acridon ab. Das Rohprodukt wird mit Ammoniak ausgekocht, um noch vorhandene 3'.4'-Dimethyl-diphenylamin-carbonsäure-(2) oder auch schon gebildete Sulfonsäure-(7) zu entfernen. Ausb. 80%. Der Ringschluß ist auch mit Phosphorpentoxyd in Nitrobenzol möglich, jedoch ist die Ausbeute nur gering.

Das 2,3-Dimethyl-acridon ist löslich in Pyridin, Eisessig, konz. Schwefelsäure und konz. Salzsäure. Aus Eisessig oder 50-proz. Essigsäure werden lange gelbe Nadeln erhalten. Schmp. 297°. Es ist in seinem Charakter noch als ein Abkömmling des Diphenylamins zu betrachten, löst sich aber in alkohol. Alkali. Zur Überführung in das Acridinderivat wurden verschiedene Reduktionsversuche unternommen. Die Reduktion nach Clemmensen sowie die mit Hydrosulfit in alkohol. Lösung blieb erfolglos. Destillation mit der 10—15-fachen Menge Zinkstaub ergab außer 2,3-Dimethyl-acridin vom Schmp. 162° ein Produkt, das in Salzsäure unlöslich war und als Dimethyl-dihydroacridin vom Schmp. 215° identifiziert werden konnte. Die Ausbeuten bei der Zinkstaubdestillation sind jedoch nicht befriedigend. Am besten ist folgendes Verfahren:

3 g 2,3-Dimethyl-acridon werden in 70 ccm Amylalkohol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach und nach 6 g Natrium in kleinen Stückchen eingetragen. Nach kurzer Zeit wird die Lösung orange mit grüner Fluorescenz, ein Zeichen, daß sich intermediär 6,7-Dimethyl-acridin bildet. Bei weiterem Zugeben von Natrium wird die Flüssigkeit wieder heller und schließlich fast

¹¹⁾ B. 25, 1734 [1892].

farblos. Dauer $1\frac{3}{4}$ Stdn. Wenn kein Natrium mehr vorhanden ist, wird der Amylalkohol durch Wasserdampf abgetrieben, wobei gelbliche Krystalle übrig bleiben. Diese geben, aus Methylalkohol umkrystallisiert, weiße Schuppen. Schmp. 215° . Es hat sich durch Reduktion von 2.3-Dimethyl-acridon mit Natrium in Amylalkohol quantitativ das 2.3-Dimethyl-9.10-dihydro-acridin gebildet. Die Oxydation zu 2.3-Dimethyl-acridin läßt sich nach verschiedenen Methoden bewerkstelligen. Gibt man der alkohol. Lösung ein paar Tropfen wäßrigen Silbernitrats zu, so wird Silber ausgeschieden. Am besten und anschaulichsten ist jedoch die Oxydation mit Ferrichlorid, da man das Ende der Oxydation ganz genau erkennen kann. Zur alkohol. Lösung von 2.3-Dimethyl-9.10-dihydro-acridin tropft man wäßriges Ferrichlorid. Schon bei den ersten Tropfen wird die zuerst hellgelbe Lösung dunkelgrün, ein Zeichen, daß sich ähnlich wie beim Chinhydron intermediär die Anlagerungsverbindung von 2.3-Dimethyl-9.10-dihydro- und 2.3-Dimethyl-acridin bildet. Solange die Oxydation noch nicht quantitativ ist, bleibt die Lösung grün. Bei weiterer Zugabe von Ferrichlorid hellt sich die Lösungs-farbe auf und wird schließlich wieder gelb. Nach beendeter Oxydation werden das 2.3-Dimethyl-acridin und Ferrihydroxyd mit Ammoniak gefällt. Man kocht den Niederschlag mit Methylalkohol aus, wobei das Acridinderivat in Lösung geht. Zur heißen alkohol. Lösung wird Wasser bis zur Trübung gegeben, aufgekocht und der Krystallisation überlassen. Beim Erkalten scheidet sich das 6.7-Dimethyl-acridin in hellgelben Schuppen aus. Schmp. 162° konstant. Grüne Fluorescenz in konz. Schwefelsäure.

32.65 mg Sbst.: 0.1039 g CO_2 , 0.0174 g H_2O . — 35.5 mg Sbst.: 2.15 ccm N (21° , 746 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}$. Ber. C 86.95, H 6.28, N 6.76.
Gef. „ 86.79, „ 5.96, „ 6.90.

3'.4'-Cyclotetramethylen-diphenylamin-carbonsäure-(2).

70 g 2-Amino-5.6.7.8-tetrahydro-naphthalin werden mit 50 g o-Chlor-benzoesäure, 60 g Pottasche und 0.5 g Kupferpulver langsam erwärmt und nach dem Schmelzen gerührt. Bei ungefähr 100° wird die Reaktion sehr heftig, und es tritt vorübergehend eine lästige Schaumbildung ein. Nach einer Stde. ist die Reaktion beendet. Das Rohprodukt kocht man mehrmals mit verd. Salzsäure aus; man bekommt 80 g = 90% 3'.4'-Cyclotetramethylen-diphenylamin-carbonsäure-(2). Schmp. 173° (aus Benzol).

0.0288 g Sbst.: 1.38 ccm N (24° , 748 mm). — 0.0379 g Sbst.: 1.80 ccm N (21° , 756 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 5.24. Gef. N 5.45, 5.42.

Bei der Darstellung muß beachtet werden, daß die Temperatur 150° nicht übersteigt. Bei höherer Temperatur spaltet sich ein Teil der schon gebildeten 3'.4'-Cyclotetramethylen-diphenylamino-carbonsäure-(2). Unter den Zersetzungsprodukten konnte Benzoesäure nachgewiesen werden.

2.3-Cyclotetramethylen-acridin.

Man erwärmt 3'.4'-Cyclotetramethylen-diphenylamin-carbonsäure-(2) mit der 10-fachen Menge konz. Schwefelsäure 30 Min. auf 80° , gießt auf Eiswasser und kocht mit Ammoniak aus. Das Rohprodukt wird aus 70-proz.-Essigsäure umkrystallisiert. Lange gelbe Nadeln, Schmp. 309° . Ausb. 78%. Löslich in Pyridin, konz. Salzsäure, konz. Schwefelsäure, Amylalkohol und Eisessig.

Zur Reduktion gibt man zu 3.5 g Substanz in 300 g Amylalkohol solange Natrium, bis die Lösung fast farblos geworden ist, treibt den Amylalkohol mit Wasserdampf ab und isoliert im Rückstand hellgelbe Krystalle. Aus Alkohol erhält man 2.3-Cyclotetramethylen-9.10-dihydro-acridin in weißen Schuppen vom Schmp. 169—170°. Die Oxydation zum 2.3-Cyclotetramethylen-acridin wird analog der Oxydation des 2.3-Dimethyl-dihydro-acridins mit Ferrichlorid in Alkohol vorgenommen. 2.3-Cyclotetramethylen-acridin (XVIII) krystallisiert aus verd. Methylalkohol in hellgelben Schuppen vom Schmp. 117°. Fluorescenz in Schwefelsäure grün.

0.0312 g Sbst.: 0.1000 g CO₂, 0.0175 g H₂O. — 0.0416 g Sbst.: 2.25 ccm N (19°, 744.2 mm).

C₁₇H₁₅N. Ber. C 87.55, H 6.43, N 6.01.
Gef. „ 87.42, „ 6.30, „ 6.19.

3'.4'-Cyclotrimethylen-diphenylamin-carbonsäure-(2) (XXI).

50 g *o*-Chlor-benzoesäure werden mit 70 g 5-Amino-hydrinden, 60 g Pottasche und 0.5 g Kupferpulver langsam erhitzt und nach dem Schmelzen gerührt. Die Reaktion ist nach 1 Stde. bei 140—150° beendet. Man kocht mit verd. Salzsäure aus. Lange weiße Nadeln aus Benzol, Schmp. 176°.

0.1405 g Sbst.: 7.1 ccm N (25°, 744.9 mm).

C₁₆H₁₃O₂N. Ber. N 5.53. Gef. N 5.56.

2.3-Cyclotrimethylen-acridin.

3'.4'-Trimethylen-diphenylamin-carbonsäure-(2) wird mit der 10-fachen Menge konz. Schwefelsäure 20 Min. auf 80° erhitzt, die Lösung auf Eiswasser gegossen und mit Ammoniak ausgekocht. Das Rohprodukt krystallisiert man am besten aus Eisessig oder 80-proz. Essigsäure um. Schmp. 338°. Ausb. 83%. Fluorescenz in konz. Schwefelsäure blau. In Methylalkohol blauviolett.

Zur Reduktion des 2.3-Cyclotrimethylen-acridons zum 2.3-Cyclotrimethylen-acridin mittels Natriums benötigt man auf 5 g Substanz etwa 400 ccm Amylalkohol. Die anfangs gelbe Lösung wird bald orange mit grüner Fluorescenz, hellt sich dann wieder auf, um nach 1½ Stdn. fast farblos zu werden. Man destilliert den Amylalkohol mit Dampf ab, wobei hellgelbe Krystalle zurückbleiben. Das Produkt konnte als 2.3-Cyclotrimethylen-9.10-dihydro-acridin identifiziert werden. Schmp. 209°. Zeigt keine Fluorescenz. Es wird in alkohol. Lösung mit Ferrichlorid zum 2.3-Cyclotrimethylen-acridin oxydiert. Die Lösung färbt sich grün, und wenn die Oxydation durch genügenden Zusatz von Ferrichlorid beendet ist, wird sie wieder gelb. Mit Ammoniak fällt man das Acridinderivat zusammen mit Ferrihydroxyd aus, kocht den Niederschlag mit Methylalkohol und versetzt mit wenig Wasser bis zur Trübung. Beim Erkalten setzt sich das 2.3-Cyclotrimethylen-acridin in hellen großen Schuppen ab. Schmp. 152°. In konz. Schwefelsäure grüne Fluorescenz.

0.0431 g Sbst.: 0.1387 g CO₂, 0.0224 g H₂O. — 0.0419 g Sbst.: 2.25 ccm N (18°, 751.7 mm).

C₁₆H₁₃N. Ber. C 87.57, H 5.93, N 6.39.
Gef. „ 87.77, „ 5.82, „ 6.23.