

Stde. Luft bei 100° oxydiert. Nach 100 Stdn. erreichte der Peroxydgehalt einen maximalen Gehalt mit ungefähr 7% (berechnet als Hydroperoxy-cyclohexancarbonsäure-methylester). Gleichzeitig lag die S. Z. bei 25–30. Bei Fortsetzung der Oxydation fiel der Peroxydgehalt stark ab und die S. Z. nahm schnell zu. In einem Versuch wurde die Reaktion bei einem Peroxydgehalt von 4.9% (S. Z. = 7) abgebrochen, das unverbrauchte Ausgangsprodukt wurde i. Vak. abdestilliert (Badtemperatur 40–65°). Der Rückstand besaß einen Peroxydgehalt von 55.6%, der Peroxydgehalt nahm nach 4 tägigem Aufbewahren bei Raumtemperatur nur um 1% ab. Bei der *Hydrierung* von 39 g des Hydroperoxydkonzentrates in drei Ansätzen in methanolischer Lösung über Palladium/Bariumsulfat^{33,22)} unter Normaldruck wurden jeweils 70% der theoret. Menge an Wasserstoff aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt lieferte bei der fraktionierten Vakuumdestillation 12.8 g Hydroxycyclohexancarbonsäureester (Sdp. 55–60°/0.5 Torr), der bei Verseifung mit Natronlauge und anschließendem Ansäuern α -Hydroxy-cyclohexancarbonsäure ergab. Schmp. (aus Wasser) 107–108°; Schmp. eines authent. Produktes 107–109°, Misch-Schmp. 107–109°.

³³⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 236488 und 265500. Vgl. C. WEYGAND, Organisch-chemische Experimentierkunst, J. A. Barth-Verlag, Leipzig 1948.

J. N. CHATTERJEA und K. PRASAD

Synthesen in der 3-Aza-fluoren-Gruppe, I

Synthese von 3-Aza-fluoren

Aus dem Chemischen Laboratorium des Science College, Patna (Indien)

(Eingegangen am 19. Februar 1960)

Die erstmalige Synthese von 3-Aza-fluoren und eine Variante der Synthese von Derivaten des 2.6-Dihydroxy-3-phenyl-pyridins (Imide von α -Phenyl-glutaconsäuren) werden beschrieben.

Von den vier Azafluorenen ist das 3-Aza-fluoren (I) noch unbekannt, und es liegen auch keine Berichte über Versuche vor, es synthetisch zu erhalten; W. BORSCHÉ und Mitarbb.¹⁾ haben zwar einige Derivate des 1.2-Benzo-3-aza-fluorens (II) dargestellt. Abgesehen von dem theoretischen Interesse, erschienen Untersuchungen über die Synthese angesichts der bemerkenswerten physiologischen Wirkungen von Azafluoren-Derivaten²⁾ wünschenswert.

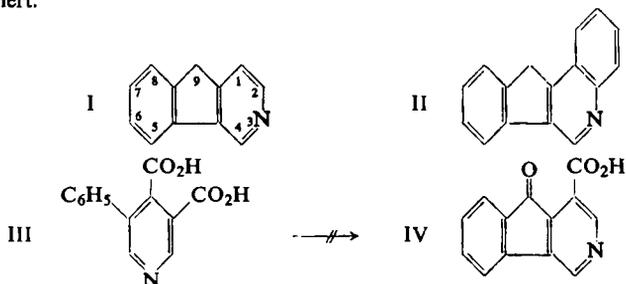
Wir versuchten zuerst die von W. KRABBE, H. H. BÖHLK und K. H. SCHMIDT³⁾ beschriebene 3-Phenyl-pyridin-dicarbonsäure-(4.5) (III) in 3-Aza-fluoren-carbonsäure-(1) (IV) überzuführen.

¹⁾ W. BORSCHÉ und W. NOLL, Liebigs Ann. Chem. 532, 127 [1937]; W. BORSCHÉ und F. SINN, ebenda 532, 146 [1937].

²⁾ H. J. KAHN, V. PETROW, E. L. REWALD und B. STURGEON, J. chem. Soc. [London] 1949, 2128; B. IDSON, Chem. Reviews 47, 356 [1950].

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 64 [1938].

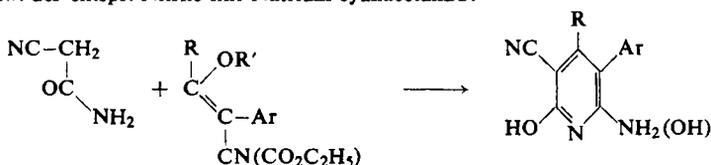
Die Säure III wurde in sehr reinem Zustand (Schmp. 257° gegenüber 225–230°³⁾) dargestellt, charakterisiert und ihre Struktur durch Analyse und Decarboxylierung zu 3-Phenylpyridin gesichert.



Unerklärlicherweise war jedoch der Ringschluß nicht zu erreichen, trotz Anwendung verschiedenartiger Bedingungen, wie nach Friedel-Crafts oder durch Behandlung mit Schwefelsäure oder Polyphosphorsäure. Das Ausgangsmaterial blieb dabei immer unverändert.

Als dann versuchten wir, über 4-Methyl-3-phenylpyridin zu 3-Phenylisonicotinsäure zu gelangen, welche ein geeigneteres Zwischenprodukt für die Synthese von 3-Azafluorenen sein sollte. Leider sind aber Methoden zur Darstellung von 3-Phenylpyridin-Derivaten kaum bekannt.

Indessen sollte es möglich sein, 2,6-Dihydroxy-3-arylpyridine, die mit den Imiden von α -Arylglutaconsäuren tautomer sind, analog der Synthese von H. ROGERSON und J. F. THORPE⁴⁾ zu erhalten, welche 2,6-Dihydroxy-3-alkyl-4-methylpyridine durch Kondensation von Natriumcyanessigsäureäthylester mit α -Alkylacetessigestern gewonnen haben⁵⁾. Ein anderer Weg ist die ERRERA-Kondensation^{6,7)} von Alkoxyethylenarylessigsäureäthylestern bzw. der entspr. Nitrile mit Natriumcyanacetamid:



Diese von B. H. CHASE und J. WALKER⁸⁾ auf elegante Weise ausgebaute Methode erschien für unsere Zwecke am geeignetsten; dementsprechend gedachten wir, von den Enolalkyläthern des α -Phenylacetessigesters als der einen Komponente der obigen Reaktion auszugehen.

Die Ätherifizierung des α -Phenylacetessigesters mit einem geeigneten Alkohol wie Isobutylalkohol in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure im Dean-Stark-Apparat nach dem sonst so ausgezeichneten Verfahren von CHASE und WALKER⁸⁾ gelang jedoch nicht. Versuche mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton führten zum *C*-Methyl- anstatt zum erwarteten *O*-Methyl-Derivat (vgl. l. c.⁷⁾ und ⁸⁾). Die Struktur des alkylierten Produktes ergab sich aus der Zeisel-Bestimmung und der Keton-Hydrolyse zum bekannten α -Methyl- α -phenyl-

4) J. chem. Soc. [London] 87, 1685 [1905].

5) Vgl. hierzu auch S. RUHEMANN, J. chem. Soc. [London] 63, 874 [1893].

6) G. ERRERA, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 1241 [1898].

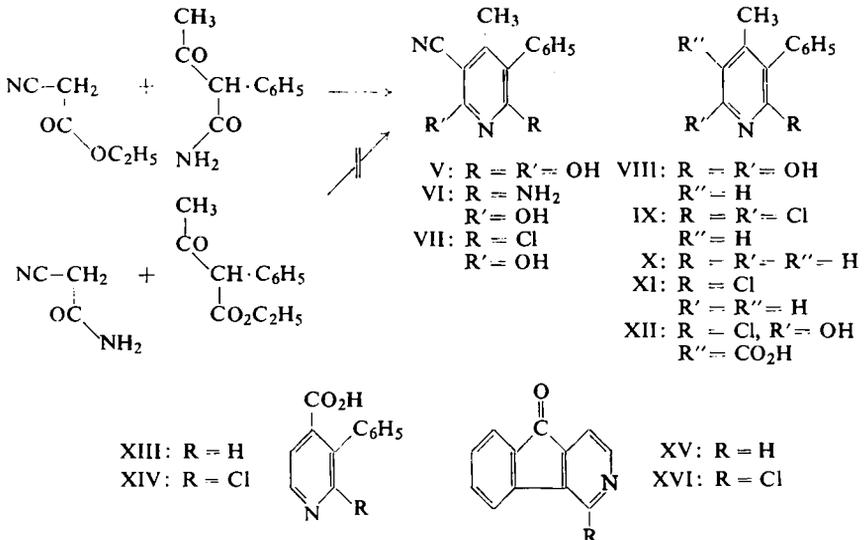
7) B. H. CHASE und J. WALKER, J. chem. Soc. [London] 1953, 3548.

8) B. H. CHASE und J. WALKER, J. chem. Soc. [London] 1953, 3518.

9) W. WISLICENUS und R. SCHROTTER, Liebigs Ann. Chem. 424, 215 [1921].

aceton¹⁰⁾. Daraufhin versuchten wir vergebens, den α -Phenyl-acetessigester selbst unter verschiedenen Bedingungen mit Cyanacetamid zu kondensieren. Auch die entsprechenden Kondensationen von α -Phenyl-oxalessigester¹¹⁾ mißlingen.

Schließlich führte eine neue Variante der geschilderten Synthese-Methode zum Erfolg. Cyanessigester wurde mit α -Phenyl-acetessigsäure-amid in Gegenwart von Piperidin zum 2.6-Dihydroxy-4-methyl-3-phenyl-5-cyan-pyridin (V) kondensiert, das als Piperidinsalz isoliert wurde. Dieses wurde mit Bromwasserstoffsäure hydrolysiert und zum Dihydroxypyridin VIII decarboxyliert. VIII wurde mittels Phosphoroxchlorids bei 200° in das Dichlorpyridin IX umgewandelt, das in Gegenwart von Palladium/Kohle leicht 1 Mol. Wasserstoff aufnahm. Nachdem die Absorption mit der Aufnahme von annähernd 1.3 Moll. praktisch aufgehört hatte, konnte das Pyridin X und Chlorpyridin XI enthaltende Gemisch durch fraktionierte Kristallisation der Pikrate getrennt werden. Behandelte man IX 96 Stdn. mit Phosphor und Jodwasserstoffsäure, so erhielt man das gleiche Gemisch (praktisch auch im gleichen Verhältnis). Die Oxydation von X mit KMnO_4 ergab 3-Phenyl-isonicotinsäure (XIII) in fast quantitativer Ausbeute, diejenige von XI eine geringere Menge des entspr. 2-Chlorderivats XIV. Die Struktur von XIII ergab sich durch die Decarboxylierung mit Kalk zu einem Gemisch von 3-Phenyl-pyridin und 3-Aza-fluorenon. Die Cyclisierung der Säure über ihr Chlorid in Petroläther führte zum 3-Aza-fluorenon (XV), das mit Hydrazin in Äthylenglykol in 3-Aza-fluoren (I) übergeführt wurde.



In entsprechender Weise wurde 4-Chlor-3-aza-fluorenon (XVI) durch Cyclisierung der Säure XIV über das Säurechlorid erhalten.

Weiterhin wurde versucht, das 2-Amino-6-hydroxy-4-methyl-3-phenyl-pyridin-carbonsäure-(5)-nitril (VI), welches nach CHASE und WALKER⁷⁾ auf bekannte Weise

¹⁰⁾ G. DARZENS, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **141**, 766 [1905]; C. 1906 I, 22.

¹¹⁾ Vgl. J. R. STEVENS und R. H. BEUTEL, J. Amer. chem. Soc. **65**, 449 [1943].

aus β -Isobutyloxy- α -phenyl-crotonsäure-nitril und Cyanacetamid dargestellt worden war, in das Dichlorpyridin IX überzuführen. Bei der Behandlung von VI mit konz. Salzsäure und Nitrit¹²⁾ wurde das Nitril VII erhalten, welches zu der entspr. Säure XII verseift wurde. Die Decarboxylierung von XII führte jedoch zu keinem reinen Produkt, und der nach den üblichen Methoden versuchte Austausch der Hydroxygruppe in VII gegen Chlor mißlang.

Die Autoren danken der UNIVERSITÄT PATNA für eine Beihilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert)

3-Phenyl-pyridin-dicarbonsäure-(4.5) (III) wurde durch Oxydation von 4-Phenyl-isochinolin (0.5 g) mit Kaliumpermanganatlösung nach KRABBE und Mitarbb.³⁾ dargestellt. Ausb. 0.2 g farblose Tafeln vom Schmp. 257° (Zers.).

$C_{13}H_9NO_4$ (243.2) Ber. C 64.18 H 3.73 Gef. C 64.38 H 3.95

Erhitzt man ein inniges Gemisch der Säure mit Kalk, so erhält man *3-Phenyl-pyridin* als Öl, welches ein krist. *Pikrat* vom Schmp. 159–160° (Lit.¹³⁾: 162–163° liefert.

Der *Methylester* wurde durch Umsetzung mit der äquimolekularen Menge *Diazomethan* erhalten. Farblose Tafeln (aus Methanol), Schmp. 108°.

$C_{15}H_{13}NO_4$ (271.3) Ber. N 5.17 Gef. N 5.30

α -Methyl- α -phenyl-acetessigsäure-äthylester: Die Lösung von 20 g *α -Phenyl-acetessigsäure-äthylester*¹⁴⁾ und 30 g *Methyljodid* in 100 ccm trockenem Aceton wurde in Gegenwart von 25 g Kaliumcarbonat unter Rückfluß erhitzt, bis eine Probe keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid mehr gab (18–20 Stdn.). Nach Abfiltrieren eines festen Rückstandes wurde das Aceton abdestilliert, die verbliebene Flüssigkeit mit Wasser behandelt und in Äther aufgenommen. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieben 14.8 g *α -Methyl- α -phenyl-acetessigsäure-äthylester* als farblose Flüssigkeit vom Sdp._{2.5} 125–126°; n_D^{20} 1.4957.

$C_{13}H_{16}O_3$ (220.3) Ber. C 70.86 H 7.32 OC_2H_5 20.42 Gef. C 70.46 H 7.50 OC_2H_5 18.98

Durch 4stdg. Kochen des Esters mit Salzsäure/Eisessig entstand *α -Methyl- α -phenyl-aceton*, Sdp.₂₆ 110°, welches ein Semicarbazon vom Schmp. 172° (aus Äthanol) (Lit.¹⁰⁾: 172–173°) gab. Das *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* bildete orangefarbene Tafeln (aus Eisessig), Schmp. 174°.

$C_{16}H_{16}N_4O_4$ (328.3) Ber. C 58.52 H 4.91 N 17.07 Gef. C 58.90 H 5.27 N 17.10

α -Phenyl-acetessigsäure-amid: 10 g *α -Phenyl-acetessigsäure-nitril*¹⁵⁾ wurden mit einer gekühlten Lösung von 30 ccm konz. Schwefelsäure und 3 ccm Wasser versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. auf 50° erhitzt, wobei eine homogene Lösung entstand. Nach dem Erkalten wurde diese auf fein zerkleinertes Eis gegossen, das so erhaltene krist. *Amid* gesammelt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 6.5 g lange prismatische Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 130–131°.

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.91 Gef. C 67.40 H 5.89 N 8.05

Beim Erhitzen mit verd. Salzsäure entstand Phenylaceton.

2,6-Dihydroxy-4-methyl-3-phenyl-5-cyan-pyridin (V): 2 g des obigen *Amids*, 1.5 g *Cyanessigsäure-äthylester* und 1.5 g *Piperidin* wurden in 10 ccm trockenem Äthanol 24 Stdn. unter

¹²⁾ A. TSCHITSCHIBABIN, J. russ. physik.-chem. Ges. **46**, 1236 [1914]; zit. nach C. **1915** I, 1066.

¹³⁾ Z. H. SKRAUP und A. COBENZL, Mh. Chem. **4**, 436 [1883].

¹⁴⁾ Org. Syntheses **18**, 36. ¹⁵⁾ Org. Syntheses **18**, 66.

Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen schied sich 1 g des *Piperidinsalzes von V* ab. Prismen (aus Äthanol) vom Schmp. 238°.

$C_{13}H_{10}N_2O_2 \cdot C_5H_{11}N$ (311.4) Ber. C 69.42 H 6.79 N 13.49 Gef. C 69.90 H 7.00 N 13.19

Das Salz verkohlt beim Erhitzen unter Freisetzung von Piperidin. Beim Verrühren mit verd. Salzsäure erhält man *V*: Farblose Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 295–296°.

$C_{13}H_{10}N_2O_2$ (226.2) Ber. C 69.01 H 4.46 Gef. C 69.50 H 4.76

V gibt mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung eine purpurrote Färbung.

2.6-Dihydroxy-4-methyl-3-phenyl-pyridin (VIII): 1.5 g des *Piperidinsalzes von V* wurden 24 Stdn. mit einem Gemisch von 6 ccm Eisessig und 6 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des größten Teils des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man *VIII* durch Behandlung des Rückstandes mit Wasser als dunkel gefärbtes kristallines Material. Umkristallisation aus Wasser (Tierkohle) ergab 0.65 g bräunliche, glitzernde Schuppen vom Schmp. 220–222°.

$C_{12}H_{11}NO_2$ (201.2) Ber. C 71.61 H 5.51 N 6.96 Gef. C 71.61 H 5.85 N 7.05

2.6-Dichlor-4-methyl-3-phenyl-pyridin (IX): 0.5 g *VIII* wurden mit 4 ccm *Phosphoroxychlorid* im geschlossenen Rohr 5 Stdn. auf 200° erhitzt, dann wurde auf Eis gegossen, alkaliert und mit Äther extrahiert. Die Aufarbeitung ergab 0.35 g *IX* in Prismen (aus Petroläther) vom Schmp. 60–61°.

$C_{12}H_9Cl_2N$ (238.1) Ber. C 60.52 H 3.81 Gef. C 60.70 H 4.20

Katalyt. Reduktion des Dichlorpyridins IX: 1.0 g *IX* wurde bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur, gelöst in 20 ccm 0.5 g Natriumhydroxyd enthaltendem Äthanol, in Gegenwart von 0.6 g 5-proz. Palladium/Kohle hydriert. Nach 50 Stdn. war die Wasserstoffaufnahme mit annähernd 1.3 Moll. fast beendet; das Reduktionsprodukt wurde mit Hilfe von Äther isoliert und in alkohol. Lösung in Pikrat umgewandelt. Durch fraktionierte Kristallisation des Gemisches aus Äthanol wurden 0.21 g des weniger löslichen *Pikrates des 4-Methyl-3-phenyl-pyridins (X)*, Schmp. 145°, und 0.75 g des *Pikrates des 2-Chlor-4-methyl-3-phenyl-pyridins (XI)*, Schmp. 128–129°, gewonnen.

X-Pikrat, $C_{12}H_{11}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (398.3) Ber. C 54.27 H 3.54 Gef. C 53.92 H 3.72

XI-Pikrat, $C_{12}H_{10}ClN \cdot C_6H_3N_3O_7$ (432.8) Ber. C 49.96 H 3.02 Gef. C 50.10 H 3.20

4-Methyl-3-phenyl-pyridin (X), aus dem Pikrat durch Ammoniak in Freiheit gesetzt, wurde als farbloses Öl erhalten; Sdp._{1.9} 110°.

$C_{12}H_{11}N$ (169.2) Ber. C 85.15 H 6.55 Gef. C 85.30 H 6.71

2-Chlor-4-methyl-3-phenyl-pyridin (XI), ebenso erhalten, bildete farblose Nadeln (aus Methanol), Schmp. 63°.

$C_{12}H_{10}ClN$ (203.7) Ber. C 70.76 H 4.95 Gef. C 70.85 H 5.11

3-Phenyl-isonicotinsäure (XIII): 0.85 g *X* wurden mit einer Lösung von 1.8 g Kaliumpermanganat in 100 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann wurde filtriert, eingeeengt und mit Eisessig angesäuert. Es fielen 0.6 g *XIII* aus. Farblose Tafeln (aus Wasser) vom Schmp. 229°.

$C_{12}H_9NO_2$ (199.2) Ber. C 72.32 H 4.55 Gef. C 72.42 H 4.61

2-Chlor-3-phenyl-isonicotinsäure (XIV), ähnlich dargestellt, kam aus Wasser in farblosen Tafeln vom Schmp. 233°. Ausb. 65% d. Th. (unter Berücksichtigung des wiedergewonnenen Ausgangsmaterials).

$C_{12}H_8ClNO_2$ (233.7) Ber. C 61.66 H 3.45 Gef. C 61.85 H 3.51

Amid: Farblose Nadeln aus Alkohol, Schmp. 188–190°.

3-Aza-fluoren (XV): 0.5 g XIII wurden durch $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen mit 1 ccm Thionylchlorid in das Säurechlorid verwandelt. Dieses wurde nach Entfernung des überschüss. Thionylchlorids i. Vak. auf dem Wasserbad in 10 ccm Petroläther (Sdp. 80–100°) gelöst und bei Raumtemperatur mit 0.8 g wasserfreiem Aluminiumchlorid 4 Stdn. aufbewahrt. Dann wurde der Petroläther dekantiert und der Aluminiumkomplex mit Eis zerlegt. Nach Zusatz von 20-proz. Natronlauge wurde das stark alkalische Gemisch mit Äther extrahiert. Der nach Entfernung des Äthers verbliebene feste Rückstand von XV ergab bei der Vak.-Sublimation 0.21 g zitronengelbe Nadeln, Schmp. 128–130°. Die Verbindung zeigte in Äthanol bei 257 m μ (log ϵ = 4.66) ein scharfes Absorptionsmaximum.

$C_{12}H_7NO$ (181.2) Ber. C 79.52 H 3.89 Gef. C 79.56 H 4.00

Pikrat: Gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmp. 255°.

$C_{12}H_7NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (410.3) Ber. N 13.65 Gef. N 14.01

Oxim: In Pyridinlösung dargestellt, bildete es aus Äthanol farblose Tafeln vom Schmp. 233–235° (nach vorhergehender Dunkelfärbung).

$C_{12}H_8N_2O$ (196.2) Ber. N 14.69 Gef. N 14.28

3-Aza-fluoren (I) wurde durch 2 stdg. Erhitzen von 0.1 g XV mit 0.3 ccm wasserfreiem Hydrazin in Äthylenglykol auf 200° als Öl erhalten. Das *Pikrat* bildete gelbe Nadeln aus n-Butanol, Schmp. 187°. Ausb. 0.06 g.

$C_{12}H_9N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (396.3) Ber. C 54.55 H 3.05 Gef. C 54.58 H 3.20

4-Chlor-3-aza-fluoren (XVI) wurde analog XV durch Cyclisierung des Säurechlorids von XIV erhalten. Es bildet sich auch in kleiner Menge durch Erhitzen von XIV für sich oder mit CaO. XVI bildet kein *Pikrat*. λ_{max} 260 m μ (log ϵ = 4.68) (in Äthanol).

$C_{12}H_6ClNO$ (215.6) Ber. C 66.83 H 2.81 Gef. C 66.91 H 3.00

Oxim: Farblose Nadeln aus Methanol, Schmp. 235° (Zers.).

$C_{12}H_7ClN_2O$ (230.7) Ber. N 12.15 Gef. N 12.30

2-Chlor-6-hydroxy-4-methyl-3-phenyl-5-cyan-pyridin (VII): Die Suspension von 10 g *2-Amino-6-hydroxy-4-methyl-3-phenyl-5-cyan-pyridin* (VI) in 20 ccm warmer konz. Salzsäure ergab nach Zusatz von wenig Eisessig (5–8 ccm) eine klare Lösung. Diese wurde bei 40–45° mit 5 g Natriumnitrit in kleinen Anteilen versetzt, wobei die Temperatur unterhalb von 50° gehalten wurde. Nach Zusatz des Hauptteils des Natriumnitrits schied sich krist. VII aus der warmen Lösung aus und wurde nach dem Erkalten abgesaugt. Ausb. 5.8 g hellgelbes krist. Pulver (aus Xylo), Schmp. 293°.

$C_{13}H_9ClN_2O$ (244.7) Ber. C 63.79 H 3.71 N 11.45 Gef. C 63.69 H 3.80 N 11.50

2-Chlor-6-hydroxy-4-methyl-3-phenyl-pyridin-carbonsäure-(5) (XII): 5 g VII wurden mit einem Gemisch von 20 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 5 ccm Eisessig 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und alsdann der Hauptteil der Säuren i. Vak. abdestilliert. Aus dem Rückstand schied sich die dunkel gefärbte krist. Säure XII nach Zusatz von Wasser ab. Ausb. 2.8 g nahezu farbloser Schuppen (aus Äthanol), Schmp. 216–218°.

$C_{13}H_{10}ClNO_3$ (263.7) Ber. C 59.21 H 3.82 Gef. C 59.40 H 4.00

Versuche zur Decarboxylierung ergaben entweder keine Veränderungen oder eine dunkle kohlehaltige Substanz. Die Verbindung blieb beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 210° unverändert; eine Umwandlung erfolgt nur über das Säurechlorid.