

242. Über die Einwirkung von N-Brom-succinimid auf Acridin¹⁾

von H. Schmid und W. E. Leutenegger.

(20. IX. 47.)

In einer früheren Mitteilung²⁾ haben wir kurz erwähnt, dass bei der Reaktion zwischen Acridin und N-Brom-succinimid unter Zusatz von Dibenzoylperoxyd ein bromfreies Reaktionsprodukt der Konstitution (I) gebildet wird, welches wir als Jodmethylat gefasst haben.

Es erscheint bei der grossen präparativen Bedeutung des N-Brom-succinimids wünschenswert, sein reaktives Verhalten genauer kennenzulernen. Wir haben deshalb die Reaktion zwischen Acridin und N-Brom-succinimid näher untersucht und berichten im folgenden darüber.

Erhitzt man Acridin mit 1 Mol N-Brom-succinimid in Gegenwart von 5 Molprozenten Dibenzoylperoxyd in Tetrachlorkohlenstoff zum Sieden, so beobachtet man nach einiger Zeit Rotfärbung der Lösung und Ausscheiden eines grüngelben festen Produktes. Nach 4 bis 5 Stunden ist die Reaktion beendet. Denselben Verlauf nimmt die Reaktion auch ohne Zusatz von Dibenzoylperoxyd, nur ist die Reaktionszeit bedeutend verlängert (7 bis 8 Stunden). Die Angabe von *Ng. Ph. Buu-Hoi*³⁾, nach der Acridin unter Standardbedingungen mit N-Brom-succinimid überhaupt nicht reagieren soll, ist daher unzutreffend.

Das Reaktionsprodukt haben wir durch Behandeln mit heissem Wasser in einen in Wasser leicht und einen schwer löslichen Teil zerlegt. Aus dem ersteren konnte neben wenig Benzoesäure und Succinimid als Hauptprodukt Acridinhydrobromid isoliert werden.

Das in Wasser schwer lösliche Produkt stellte ein komplexes Gemisch dar. Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd, durch fraktionierte Krystallisationen und vor allem durch sehr sorgfältig durchgeführte Hochvakuumdestillationen und -sublimationen gelang es, eine grössere Anzahl von Verbindungen rein abzutrennen. Die Trennungsarbeit ist dabei wegen der Bildung von Mischkrystallen erschwert worden. Die Kompliziertheit des im experimentellen Teil näher beschriebenen Aufarbeitungsganges brachte es mit sich, dass die Ausbeuten an reinen Stoffen durchwegs schlecht sind. Die einzelnen isolierten Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle angeführt. Von den Stoffen X und O stand zu wenig Material zur

¹⁾ 3. Mitteilung über Bromierungen mit N-Brom-succinimid. 2. Mitteilung *Helv.* **29**, 1144 (1946).

²⁾ *H. Schmid* und *P. Karrer*, *Helv.* **29**, 573 (1946).

³⁾ *A.* **556**, 1 (1944).

Verfügung, um ihre Zusammensetzung mit Sicherheit angeben zu können. Fraglich ist auch die Zusammensetzung der Verbindung W.

Isolierte Verbindung		Schmelzpunkt	Fluoreszenz in Alkohol
x-Bromacridin	A	104,5—105,5°	schwach blau
x-Bromacridin	E	175°	sehr schwach blau
xx-Dibromacridin	B	249—250°	schwach blau
xx-Dibromacridin	C	267—268°	sehr schwach blau
xx-Dibromacridin	V	283—284,5°	blauviolett
9-Succinimidyl-acridin	J	273,5°	violett, intensiv in wässrigem Alkohol
x-Brom-9-succinimidyl-acridin	G	266—267°	blauviolett
xx-Dibrom-9-succinimidyl-acridin	Q	280°	intensiv blau
xx-Dibrom-9-succinimidyl-acridin	T	309—310°	intensiv marineblau
xx-Dibrom-9-succinimidyl-acridin	R	267—268°	hellblau
Acridon		352°	
xx-Disuccinimidyl-acridin (?)	W	351—352°	intensiv blauviolett
Ac. O (?)	O	241°	blau
Ac. X (?)	X	346—348°	intensiv blau

Ferner hat man im Teil, der in Wasser schwer löslich ist, noch Benzoesäure, Bernsteinsäure und Acridin aufgefunden.

Die in der Tabelle angeführten Substitutionsprodukte können in drei Gruppen eingeteilt werden:

- a) bromierte Acridine,
- b) Succinimidyl-acridin und
- c) bromierte Succinimidyl-acridine.

Zur ersten Gruppe zählen die beiden Bromacridine A und E und die drei Dibromacridine B, C und V. Bei ihnen ist die Stellung der Bromatome so weit unbekannt. Von den zahlreichen möglichen Mono- und Dibromacridinen ist bisher einzig das 9-Bromacridin beschrieben worden¹⁾. Es entsteht bei der Einwirkung von Brom und Phosphor auf Thioacridon, erwies sich aber als verschieden von A und E. Die direkte Bromierung des Acridins führt dagegen nicht zu Substitutions-, sondern zu Additionsverbindungen $C_{13}H_9N + 2 Br$ und $C_{13}H_9N + 4 Br^2$.

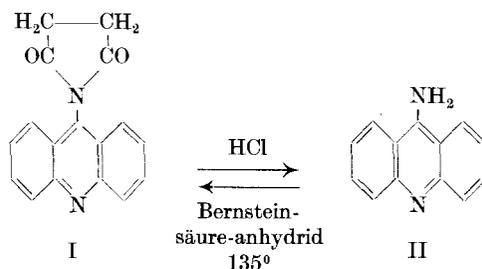
Es ist bemerkenswert, dass wir unter unseren Reaktionsprodukten das 9-Bromacridin nicht auffinden konnten. Vom letzteren ist bekannt, dass es durch Verkochen mit verdünnten Mineralsäuren leicht in das Acridon übergeht¹⁾. Auch bei unserer Aufarbeitung wäre eine solche Hydrolyse denkbar, zumal selbst heisses Wasser eine merkliche hydrolysierende Wirkung zeigt. Wir haben zwar Acridon in geringen Mengen isolieren können. Es kann seine Bildung aber auch der direkten Oxydation des Acridins durch das zugesetzte Dibenzoyl-

¹⁾ A. Edinger und W. Arnold, J. pr. [2] **64**, 471 (1901).

²⁾ A. Senier und P. C. Austin, Soc. **85**, 1196 (1904).

peroxyd verdanken. Wir glauben daher, dass die Bromierung vor allem die beiden Benzolkerne (in o- und p-Stellung zum N-Atom?) und nicht den Pyridinteil des Acridins angreift. Analog führt die Nitrierung des Acridins nicht zum 9-Nitroderivat, sondern zu einem Gemisch von 2- und 4-Nitroacridin und 2,4-Dinitroacridin¹⁾.

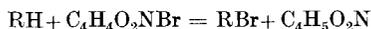
Das Succinimidyl-acridin besitzt die Formel (I). Durch Verkochen mit konz. Salzsäure erhielten wir das bekannte 9-Aminoacridin (II). Schliesslich liess sich die Verbindung durch Erhitzen von II mit Bernsteinsäure-anhydrid im Bombenrohr synthetisch gewinnen. Auch die Jodmethylate beider Präparate, die in Krystallform schwarz gefärbt sind, erwiesen sich als identisch.



Aus Analogiegründen ist auch in den bromierten Succinimidyl-acridinen der Gruppe c die Stellung des Succinimidrestes in 9 anzunehmen. Auch diese Stoffe lassen sich mit starker Salzsäure hydrolysieren. So entstand z. B. aus dem xx-Dibrom-9-succinimidyl-acridin Q vom Smp. 280—280,5° ein bei 297—298° schmelzendes xx-Dibrom-9-aminoacridin. Die Stellung der Bromatome ist aber wie bei den einfachen Substitutionsprodukten unbekannt. Ihre Ermittlung, die wohl nur auf synthetischem Wege erreicht werden kann, dürfte interessante Einblicke in die Substitutionsverhältnisse des Acridins zeitigen.

Die Bildung der oben angeführten, verschiedenartigen Acridin-substitutionsprodukte ist nur auf Grund zweier verschiedener Reaktionsarten des N-Brom-succinimids verständlich.

Die normale, nach der Gleichung



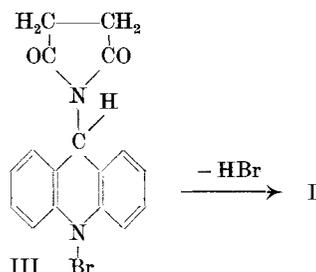
auch bei andern aromatischen Körperklassen²⁾ verlaufende Reaktion führt zu den Bromacridinen der Gruppe a. Die Substitution am Kohlenstoffatom 9 erscheint dabei am wenigsten begünstigt.

Das Entstehen des 9-Succinimidyl-acridins (I) dagegen kann in der Weise erklärt werden, dass zuerst eine Anlagerung des N-Brom-succinimids an die 9,10-Stellung des Acridins erfolgt. Das instabile

¹⁾ H. Jensen und M. Friedrich, Am. Soc. **49**, 1049 (1927); K. Lehmsstedt, B. **60**, 1370 (1927).

²⁾ Vgl. z. B. Ng. Ph. Wu-Hoï, A. **556**, 1 (1944).

Zwischenprodukt III spaltet nun leicht Bromwasserstoff ab und geht in I über. In einem Blindversuch haben wir eine mögliche Alternative, welche im Umsatz von Succinimid mit 9-Bromacridin bestehen würde, ausschliessen können. Bei der Durchführung dieser Reaktion in siedendem Tetrachlorkohlenstoff entstand I höchstens in Spuren.



Der aus III in Freiheit gesetzte Bromwasserstoff vereinigt sich mit noch vorhandenem Acridin zu dem in Tetrachlorkohlenstoff fast unlöslichen Hydrobromid, wodurch ein Teil des Acridins der Reaktion entzogen wird. Das bevorzugte Auftreten der Dibromsubstitutionsprodukte ist daher verständlich.

Die Verbindungen der Gruppe c schliesslich verdanken ihre Entstehung dem Zusammenwirken der beiden Reaktionsweisen des N-Brom-succinimids.

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung berichtet *D. R. Howton*¹⁾, dass bei der Bromierungsreaktion von *Ziegler* in Benzol als Lösungsmittel u. a. geringe Mengen von N-Phenyl-succinimid entstehen. Zusatz von Peroxyden soll diese Nebenreaktion fördern. Die Bildung von solchen bromfreien Substitutionsprodukten ist daher nicht nur auf das Acridin beschränkt, sondern ist auch bei anderen aromatischen Stoffen in wechselndem Ausmass zu erwarten.

Experimenteller Teil.

Einwirkung von N-Brom-succinimid auf Acridin.

Zu einer Mischung von 16,59 g reinstem Acridin (Smp. 109°) und 16,496 g feineriebenem Brom-succinimid (1 Mol) fügte man 0,60 g Dibenzoylperoxyd hinzu und erhitzte mit 100 cm³ Tetrachlorkohlenstoff auf dem Wasserbad zum Sieden. Nach 1½-stündigem Erwärmen nahm die Lösung mehr und mehr weinrote Farbe an. In der vierten Stunde schied sich innert 10 bis 15 Minuten ein starker, schmutziggelber Niederschlag aus. Die Reaktion war nach 5 Stunden vollständig beendet. Man dampfte hierauf das Lösungsmittel im Vakuum ab, verrieb den Rückstand dreimal mit je 220 cm³ siedendem Wasser und saugte ab. Im Wasser waren 17,03 g Substanz gelöst, ungelöst blieben 16,59 g.

Die Reaktion zwischen Acridin und Brom-succinimid lässt sich auch ohne Peroxydzusatz ausführen. Bei der Einhaltung der oben angegebenen Konzentrationsverhältnisse war die Reaktion im diffusen Tageslicht aber erst nach 7 bis 8 Stunden beendet. (Die Probe mit Kaliumjodid-Stärkepapier war dann negativ.) Der äussere Verlauf entsprach sonst dem Versuch mit Peroxydzusatz.

¹⁾ Am. Soc. **69**, 2060 (1947).

Aufarbeitung des wasserlöslichen Teiles.

4,1 g des wasserlöslichen Teiles hat man auf mehrere Kugelhöhen verteilt und bei 0,05 mm sublimiert.

- Fr. I bis 100° (Luftbad) farblose Nadeln (Benzoesäure).
 Fr. II 100—150° (Luftbad) gelbes, später erstarrendes Öl.
 Fr. III 150—190° (Luftbad) gelbe Krystalle.
 Dunkler Rückstand.

Aus der Fraktion III erhielt man durch Umlösen aus Aceton gelbe Nadeln vom Smp. 259—260° unter Zersetzung (1,4 g). Aus 0,200 g dieses Stoffes liessen sich durch Lösen in Lauge, Ausäthern und anschließende Destillation des ätherlöslichen Produktes im Hochvakuum 0,137 g Acridin vom Smp. 108,5° gewinnen. Es handelt sich daher bei der Fraktion III um Acridinhydrobromid. Im Gemisch mit einer bei 259—260° schmelzenden Vergleichsprobe trat keine Schmelzpunktserniedrigung auf. Das Hydrobromid krystallisiert aus Aceton in zwei Modifikationen, wovon die nadelige instabil ist.



Aus der Fraktion II konnte nach zweimaliger Hochvakuumdestillation bei 100-140° (Badtemperatur) und Umlösen aus Aceton-Äther zunächst noch etwas Acridinhydrobromid abgetrennt werden. Die eingedampfte Mutterlauge schied aus Äther farblose Krystalle aus, die nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit Succinimid identisch waren.

Aufarbeitung des wasserunlöslichen Teiles.

Wir nahmen 13,65 g Substanz in 250 cm³ trockenem, alkoholfreiem Chloroform auf und adsorbierten an Aluminiumoxyd (*Brockmann*). (Calciumsulfat erwies sich zur Chromatographie des vorliegenden Substanzgemenges als ungeeignet.) Säule: 4,7 × 37 cm. Die Säule war vorher mit 150 cm³ reinstem Chloroform befeuchtet worden.

Chromatogramm.

Fraktion (und ursprünglich Einzelfraktionen)	Eluierungsmittel	cm ³	Eluat mg
I (3)	Chloroform	200	645
II (1)	Chloroform	50	435
III (5)	Chloroform	200	1640
IV (1)	Chloroform	25	200
V (4)	Chloroform	100	540
VI (5)	Chloroform	125	430
VII (15)	Chloroform	375	390
VIII (10)	Äther-Chloroform 1:1	350	180
IX (7)	Äther-Chloroform 1:1	450	160
X (9)	Äther	500	35
XI (34)	Aceton	1700	10
			4665 = 34,2% d. Einwaage.

Die Untersuchung der aus der Säule mit Aceton nicht eluierbaren Substanzen wird weiter unten beschrieben.

Untersuchung der einzelnen Fraktionen des Durchlaufs.

Fraktion I: Durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther erhielten wir ein in langen, blassgelben Nadeln krystallisierendes Produkt vom konstanten Smp. 104,5—105,5°. Aus der eingedampften Mutterlauge liessen sich durch Hochvakuumsublimation

weitere Anteile der gleichen Substanz gewinnen. (0,05 mm, Luftbadtemp. 125–135°.) Im Gemisch mit Acridin oder 9-Bromacridin trat eine starke Schmelzpunktserniedrigung ein. Ausbeute 0,20 g. Die Substanz zeigt in Alkohol eine schwache blaue Fluoreszenz. Es handelt sich um das α -Bromacridin A.

$C_{13}H_9NBr$ (258,00) Ber. C 60,46 H 3,13 N 5,43%
Gef. „ 60,33 „ 3,42 „ 5,56%

Fraktion II: Wir behandelten das Produkt mit kaltem Chloroform, filtrierten vom Rückstand ab und kristallisierten diesen aus Chloroform-Petroläther um. (Mutterlaugen M.) Die erhaltenen Krystalle wurden bei 0,05 mm und 150–160° (Luftbadtemperatur) sublimiert. Sie stellten nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (248–249°) $\alpha\alpha$ -Dibromacridin B dar. Näheres siehe weiter unten! Ausbeute 31 mg.

Die vereinigten, eingedampften Mutterlaugen M wurden bei 0,06 mm destilliert.

Fr. α bis 100° (Luftbad) farblose Nadelchen.

Fr. β 120° (Luftbad) gelbes Öl.

Fr. γ 125–135° (Luftbad) orangefarbenes Öl, später teilweise kristallisierend.

Rückstand.

Aus der Fraktion β konnten nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther 120 mg α -Bromacridin A vom Smp. 104,5–105° gewonnen werden.

Fraktion III: Man nahm in Chloroform auf, filtrierte und kristallisierte unter Zugabe von Petroläther fraktioniert um.

1. Krystallisation $\left\langle K_1 \right.$
2. Krystallisation $\left. \right\rangle K_2$
3. Krystallisation $\left. \right\rangle K_3$
4. Restmutterlauge

K_1 wurde bei 0,04 mm sublimiert. Der bis 140° übergangende Vorlauf wurde mit K_2 vereinigt. Die Hauptmenge sublimierte bei 150–160°. Nach dem Umlösen aus Chloroform und nochmaliger Hochvakuumsublimation erhielten wir das $\alpha\alpha$ -Dibromacridin B in Form fast farbloser Krystalle. Aus Chloroform kristallisiert die Verbindung in sechseckigen Blättchen. Smp. 249–250°. Ausbeute 230 mg. Die alkoholische Lösung zeigt eine schwache blaue Fluoreszenz. In Salzsäure ist die Verbindung kaum löslich.

$C_{13}H_7NBr_2$ Ber. C 46,31 H 2,10 N 4,16%
(336,89) Gef. „ 46,84 „ 2,35 „ 4,55%

K_2 wurde bei 0,04 mm sublimiert und dabei die folgenden Fraktionen aufgefangen:

Fr. 1 80–90° (Luftbadtemp.) Nadelchen (Acridin).

Fr. 2 100–150° (Luftbadtemp.) blassgelbe Krystalle.

Fr. 3 150–170° (Luftbadtemp.) $\alpha\alpha$ -Dibromacridin B.

Fr. 4 180–210° (Luftbadtemp.) blassgelbe Kr. ($\alpha\alpha$ -Dibromacridin C).

Schwarzer Rückstand.

Ungefähr entsprechend gestaltete sich auch die Sublimation der Fraktion K_3 . Aus K_4 konnte neben uneinheitlichen Fraktionen Acridin isoliert werden. (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt.)

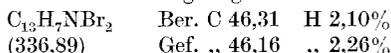
Fraktionen IV, V und VI: Jede dieser Fraktionen hat man für sich aus Chloroform-Petroläther umkrystallisiert und darauf die Krystallisate und die Mutterlaugen getrennt sehr sorgfältigen Sublimationen unterzogen. Auf die genaue Beschreibung muss hier aber verzichtet werden.

Die nach der Destillations- und Sublimationstemperatur, der Krystallform, Löslichkeit und andern Merkmalen zusammengehörenden Fraktionen der einzelnen Arbeitsgänge wurden unter Einschluss der Fraktion III vereinigt:

Alle Vorläufe 100–150° (Luftbadtemp.) VI
Alle Fraktionen 150–170° (Luftbadtemp.) Ac. B
Alle Fraktionen 180–210° (Luftbadtemp.) Krystalle: Ac. C
Öl, rasch erstarrend: Ac. D

Aus der Fraktion Ac. B erhielten wir durch Umlösen aus Chloroform das bereits früher beschriebene xx-Dibromacridin B vom Smp. 249—250° (110 mg).

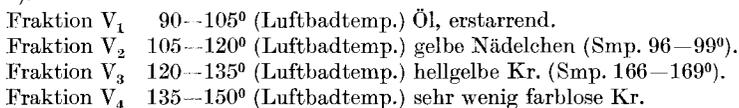
Die Fraktion Ac. C hat man wiederholt aus Chloroform umkrystallisiert, wobei das xx-Dibromacridin C in schönen, blassgelben quadratischen Blättchen krystallisierte. Der Schmelzpunkt lag nach der Hochvakuumsublimation bei 267—268° (Zers.). Ausbeute 110 mg. Die alkoholische Lösung zeigte eine schwache blaue Fluoreszenz.



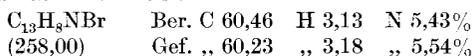
Auch aus der Fraktion Ac. D konnte nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform und aus Benzol und anschliessende, öftere Hochvakuumsublimationen noch 110 mg der gleichen Verbindung in reiner Form abgetrennt werden.

Aufarbeitung der Fraktion VI: Man behandelte mit siedendem Äther und saugte die in der Kälte oder bei Petrolätherzusatz rasch ausfallenden Krystalle ab (Ac. E). Aus der Mutterlage und den in Äther langsam löslichen Anteilen konnten durch Kombination von Sublimation und Krystallisation 230 mg Acridin und weitere Mengen Ac. E abgetrennt werden.

Die Ac. E-Fractionen zeigten trotz mehrmaligem Umlösen stets einen unscharfen Schmelzpunkt. Man unterwarf sie daher einer sorgfältigen Hochvakuumsublimation (0,04 mm).

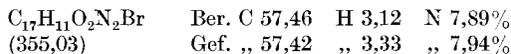


Aus der Fraktion V₁ wurde 110 mg Acridin vom Smp. 108,5° gewonnen. Aus der Hauptfraktion V₃ erhielten wir nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Petroläther, Äther-Petroläther und nochmaliger Sublimation bei 134° (Badtemp.) 190 mg blassgelbe Krystalle vom Smp. 174,5—175°, die x-Bromacridin E darstellen. Die Substanz krystallisiert aus Äther in Form perlmutterglänzender Blättchen. Die alkoholische Lösung zeigt eine schwach blaue Fluoreszenz.

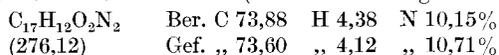


Fraktion VII: Man sublimierte, krystallisierte die Hauptfraktion mehrmals aus heissem Benzol um und sublimierte sie erneut (0,04 mm). Bis 170° (Luftbadtemp.) destillierte wenig gelbes Öl über. Die Hauptfraktion (185—215°) stellte ein gelbes, rasch krystallisierendes Öl dar.

Die Hauptfraktion wurde nochmals bei 0,06 mm destilliert, wobei zunächst bei 190—195° (Badtemp.) ein öliger Vorlauf abgetrennt wurde. Die Hauptmenge sublimierte jetzt bei 200—210°. Nach zweimaliger Wiederholung der mehrere Stunden in Anspruch nehmenden Sublimation erhielten wir 70 mg x-Brom-9-succinimidyl-acridin vom Smp. 266—267° (Zers.) in Form rhombischer, gelber Blättchen. Die Krystalle verwittern an der Luft langsam. In Alkohol wird eine blauviolette Fluoreszenz beobachtet, die bei Zugabe von etwas Wasser sehr intensiv wird.



Fraktionen VIII und IX: Die beiden Fraktionen wurden für sich im Hochvakuum sublimiert. Wir vereinigten die zwischen 180—215° (Badtemp.) übergehenden Hauptfraktionen, krystallisierten aus Aceton-Benzol um, unterwarfen die äusserlich einheitlich aussehenden, aber noch unscharf schmelzenden Krystalle einer erneuten Hochvakuumsublimation und erhielten dabei 150 mg des bei 273—273,5° (Zers.) schmelzenden 9-Succinimidyl-acridins als quadratische Blättchen mit Diagonalkreuz. Während in absolut alkoholischer Lösung die Fluoreszenz der Verbindung nur schwach ist, ist sie in verdünntem Alkohol sehr intensiv violett. (An der Luft langsame Verwitterung.)



Spaltung zum 9-Aminoacridin.

19 mg 9-Succinimidyl-acridin wurden mit 2 cm³ 20-proz. Salzsäure 4 Stunden gekocht. Man dampfte hierauf im Vakuum ein und behandelte den Rückstand mit wässerigem Ammoniak und Äther. Der Ätherrückstand gab bei der Sublimation (0,04 mm) bei 170–180° (Luftbadtemp.) übergehendes 9-Aminoacridin vom Smp. 234,5–235°. Mit aus 9-Chloracridin hergestelltem 9-Aminoacridin ergab sich keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

Fraktion X: Nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Benzol und dem Abtrennen amorpher Bestandteile konnte durch Hochvakuumsublimation bei 190–200° (Badtemp.) in sehr geringer Menge (5 mg) eine Substanz gewonnen werden, die sich nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem xx-Dibromacridin V erwies.

Eine grössere Menge dieser Verbindung konnte auf folgende Weise isoliert werden:

Aus einem neuen Bromierungsansatz mit 4,6 g Acridin wurde 2,2 g wasserunlöslicher Anteil gewonnen. Wir nahmen ihn in 120 cm³ Methanol-Benzol auf, versetzten mit 30 cm³ Petroläther und saugten ab. Der Niederschlag wurde alsdann in Chloroform gelöst, filtriert und das Filtrat eingengt. Durch Zugabe von Petroläther schieden sich 1,35 g Krystalle aus. Die Krystalle wurden nun mit 10 g Methyljodid im Rohr 6 Stunden auf 80° erwärmt. Der vom Methyljodid befreite, teilweise blauschwarze Rückstand wurde öfters mit Methanol ausgekocht. Die von ziemlich viel Ungelöstem filtrierten Auszüge vereinigten wir und engten sie ein. Dabei schieden sich aus der dunkelgrünen Lösung feine, lange gelbe Nadeln aus, die abfiltriert wurden. (Aus der Mutterlauge konnte in geringer Menge nur das Jodmethylat des 9-Succinimidyl-acridins (Smp. 232–233°) isoliert werden¹⁾). Die Nadeln, welche kein Jodmethylat darstellten, wurden noch zweimal bei 190–200° (Luftbadtemp.) und 0,04 mm sublimiert, wodurch man 30 mg reines xx-Dibromacridin V vom Smp. 283–284,5° (Zers.) erhielt. In alkoholischer Lösung tritt intensive blauviolette Fluoreszenz auf. Die Substanz ist gegen siedende Salzsäure beständig und löst sich in ihr kaum.

C ₁₃ H ₇ NBr ₂	Ber. C 46,31	H 2,10	N 4,16%
(336,89)	Gef. „ 46,03; 46,35	„ 2,69; 2,68	„ 4,18; 4,28%

Aus dem Durchlauf konnten somit die folgenden Verbindungen in reinem Zustand isoliert werden:

x-Bromacridin	A . . .	0,32 g
x-Bromacridin	E . . .	0,19 g
xx-Dibromacridin	B . . .	0,37 g
xx-Dibromacridin	C . . .	0,22 g
xx-Dibromacridin	V . . .	0,005 g
9-Succinimidyl-acridin	J . . .	0,28 g
x-Brom-9-succinimidyl-acridin	G . . .	0,07 g
		<u>1,455 g</u>

Aufarbeitung der Säule.

Die mit Aceton nachgewaschene Säule hat man unter Berücksichtigung des wenig ausgeprägten Zonenbildes — auch im U.V. konnte keine deutlichere Ausbildung beobachtet werden — empirisch in etwa 11 gleich grosse Teile zerlegt. Aus den einzelnen Abschnitten konnte die adsorbierte Substanz erst mit wässrigem Pyridin oder besser mit verdünntem Ammoniak eluiert werden. Elution mit reinem Pyridin oder Methanol-Pyridin war fast unwirksam.

Die Eluate der einzelnen Zonen, die ziemlich viel anorganisches Material enthielten, wurden im Vakuum eingedampft. Die Rückstände stellten blassgelb bis braun gefärbte Pulver dar.

¹⁾ C₁₈H₁₅O₂N₂J Ber. C 51,67 H 3,62%
(418,06) Gef. „ 51,50 „ 3,86%

Säule.

Fraktion	Gewicht	Fraktion	Gewicht
1	1,34 g	7	0,71 g
2	1,43 g	8	0,83 g
3	1,29 g	9	0,28 g
4	1,29 g	10	0,46 g
5	1,06 g	11	0,24 g
6	0,89 g	in Σ 9,82 g	

Die einzelnen Fraktionen hat man in der Regel, wie bei der Fraktion 1 näher beschrieben ist, aufgearbeitet. Eine vollständige Abtrennung der anorganischen Begleitstoffe war dabei nicht möglich; es musste daher bei der ersten Sublimation jeder Fraktion ein gewisser Verlust in Kauf genommen werden.

Fraktion 1: Man nahm in heissem, verdünntem Ammoniak (30 cm³ Wasser und 2 cm³ konz. Ammoniak) auf und liess erkalten. Von ausgeschiedenem Aluminiumhydroxyd (AA₁) wurde scharf abgesaugt. Man unterwarf nun während des Einengens der Lösung diese periodisch der Filtration, um das mit abnehmender Ammoniakkonzentration beständig ausfallende Aluminiumhydroxyd möglichst vollständig zu entfernen. Kurz vor der Verflüchtigung allen Ammoniakess begann sich langsam eine gelbe Substanz auszuschcheiden. Nach völliger Austreibung des Ammoniakess liess man erkalten und filtrierte den Niederschlag L₁ ab. Das Filtrat, auf 5 cm³ eingeeengt, schied in der Kälte einen zweiten, flockigen Niederschlag aus (1a). Die Restmutterlauge wurde hierauf im Vakuum zur Trockene eingedampft (1aa). (Bei andern Hauptfraktionen wurden mitunter bis 6 Unterfraktionen abgetrennt).

L₁ hat man in Kugelföhrchen bei 0,05 mm sublimiert.

Fraktion M 110—115° (Luftbadtemp.) farblose Krystalle.

Fraktion RR ab 180° (Luftbadtemp.) ölig und harzig neben festen Bestandteilen.

Fraktion QQ 190—210° (Luftbadtemp.) Gemenge gelber und roter Krystalle.

Verkohelter Rückstand.

Ungefähr entsprechend verliefen auch die Sublimationen der Fraktion L₂ (aus Hauptfraktion 2), sowie diejenigen von 1a und 1aa. Die zusammengehörenden, bei 190—220° übergehenden Fraktionen QQ hat man vereinigt und durch eine sorgfältige Sublimation noch etwas RR abtrennen können. Man nahm das Produkt hierauf in siedendem Chloroform auf, filtrierte von geringem Rückstand (RR) ab und löste fraktioniert aus Chloroform-Aceton um. Dabei schied sich das schwerer lösliche xx-Dibrom-9-succinimidyl-acridin Q zuerst aus. Aus der zur Trockene eingeeengten und dann in wenig heissem Chloroform aufgenommenen Mutterlauge fiel das isomere xx-Dibrom-9-succinimidyl-acridin T aus. Die Mutterlauge dieser Krystallisation enthielt noch beträchtliche Anteile des Isomeren-Gemisches, aus dem unter Verlusten vor allem durch Sublimation weitere Anteile des reinen Komponenten isoliert werden konnten.

Die Verbindung „Q“ haben wir zur weiteren Reinigung nochmals bei 190—215° (Badtemperatur) sublimiert. Die rot gefärbten Krystalle, welche frei vom isomeren T waren, schmolzen bei 280—280,5° unter Zers.

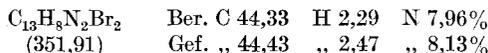
Beim eintägigen Stehen im CaCl₂-Exsikkator ging der Stoff in ein gelb-oranges Monohydrat über. (Zur Analyse gelangte ein solches Produkt.) Die alkoholische Lösung zeigte im Tageslicht eine intensiv blaue Fluoreszenz. Ausbeute 90 mg.



Spaltung von „Q“ zu einem xx-Dibrom-9-aminoacridin.

18 mg der Verbindung Q wurden mit 3 cm³ konz. Salzsäure 2 Stunden auf 130° (Paraffinbadtemp.) erhitzt. Zunächst ging die Substanz langsam in Lösung, bald begannen

sich aber gelbgrüne Nadelchen abzuscheiden. Nach dem Erkalten saugte man ab und wusch mit Eiswasser nach. Man nahm das Produkt in 40 cm³ heissem Methanol auf, fügte 10 cm³ verdünntes Ammoniak zu und ätherte erschöpfend aus. Das xx-Dibrom-9-aminoacridin krystallisierte aus Methanol-Äther in gelbgrünen Nadelchen. Unmittelbar vor der Analyse wurde es bei 190–200° (Luftbadtemp.) im Hochvakuum sublimiert. Smp. 297–298° (Zers.).



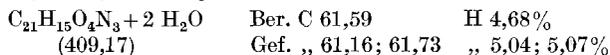
Das xx-Dibrom-9-succinimidyl-acridin T stellte nach der Hochvakuumsublimation (0,04 mm., 180–200°) intensiv zitronengelbe Krystalle vom Smp. 309–310° (Zers.) dar. Ausbeute 60 mg. Im Gemisch mit Q trat deutliche Schmelzpunktserniedrigung auf. Wie das letztere, so nimmt auch T sehr leicht ein Mol Krystallwasser auf. Das Analysenprodukt war krystallwasserhaltig. Die Fluoreszenz in Alkohol ist sehr intensiv marineblau.



Auch aus den späteren Fraktionen konnten neben anderen Stoffen stets die beiden Dibrom-succinimidyl-acridine Q und T isoliert werden. Überhaupt scheint das in der Aluminiumoxyd-Säule festgehaltene Stoffgemisch zum grossen Teil aus isomeren Dibrom-succinimidyl-acridinen zu bestehen, denn Verkochungsversuche führten stets zu Gemischen von Dibrom-aminoacridinen.

Aus den RR-Fraktionen 1–3 liess sich in nachfolgender Weise, allerdings nur in einer Ausbeute von etwa 2 mg, eine weitere Substanz (Ac. O) vom Smp. 241–241,5° (Zers.) gewinnen: Man kochte die RR-Fraktionen mit Alkohol aus und destillierte den Rückstand bei 0,05 mm. Die bei 170–185° (Luftbadtemp.) übergehende Fraktion wurde aus Chloroform-Petroläther umgelöst und nochmals sublimiert. Die Menge des erhaltenen Ac. O reichte aber leider zur weiteren Untersuchung nicht aus. Fluoreszenz blau.

Die Fraktionen 6 und 7 gaben nach der Entfernung des anorganischen Materials aus den letzten Mutterlaugen kleine gelbe Nadelchen. Nach zweimaliger Hochvakuumsublimation (0,03 mm, 215–230° Luftbadtemp.) hatten sie den Smp. 351–352° (Zers.). Ausbeute 7 mg. Im Gemisch mit bei 352° schmelzendem Acridon trat eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung ein (314–332°). Die alkoholische Lösung fluoresziert intensiv blauviolett. Auf Grund der C, H-Bestimmungen könnte es sich um ein Di-succinimidyl-acridin handeln (Ac. W). Die Krystalle verwittern an der Luft rasch.



Die Fraktionen L₆–L₉ wurden vereinigt und mit Pyridin heiss ausgezogen. Nach der Filtration wurde das Filtrat mit der dreifachen Menge Äther versetzt, die Fällung abgenutscht und bei 0,04 mm sublimiert. Die zwischen 200–220° (Luftbadtemp.) übergehende Fraktion ergab nach dem Auskochen mit Benzol und dreimaliger Wiederholung der Sublimation ein bei 210–230° übergehendes feines Krystallinat vom Smp. 346–348° (Zers.). Die Substanz ist in allen organischen Lösungsmitteln (ausser Alkohol) unlöslich, wenig löslich in Wasser. In alkoholischer Lösung tritt starke blaue Fluoreszenz auf.

xx-Dibrom-succinimidyl-acridin + H₂O (?) (Ac. X).



Isolierung von Acridon.

Die zur Trockene eingedampften Pyridin-Äthermutterlaugen der Fraktionen L₆–L₉ wurden in Aceton aufgenommen und fraktioniert mit Petroläther gefällt. Zuerst schieden sich dunkel gefärbte amorphe Produkte aus, die abgetrennt wurden. Beim Kühlen auf 0° schieden sich schliesslich gelbbraune Nadelchen aus; diese wurden bei 0,05 mm sublimiert und dabei die zwischen 170–200° (Luftbadtemp.) übergehenden Anteile gesondert aufgefangen. Man kochte das Sublimat mit Äther aus. Der Rückstand lieferte nach noch-

maliger Hochvakuumsublimation reines Acridon vom Smp. 352—352,5°. Im Gemisch mit einem authentischen Vergleichspräparat trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

$C_{13}H_9ON$	Ber. C 79,97	H 4,65%
(195,08)	Gef. „ 80,28	„ 4,72%

Isolierung des xx-Dibrom-9-succinimidyl-acridins R.

Aus einem Vorversuch erhielten wir aus einer mittleren, mit verdünnter Essigsäure extrahierten Zone eine Substanz, die wir beim soeben beschriebenen Hauptversuch in der Säule nicht auffinden konnten. Diese Verbindung konnte ferner auch aus dem wasserschwerlöslichen Teil des Hauptversuches direkt gewonnen werden:

Das komplexe Gemisch wurde mit Methyljodid mehrere Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Wegdampfen des überschüssigen Methyljodids extrahierten wir mit Methanol. Aus dem Filtrat konnte nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Äther das 9-Succinimidyl-acridinjodmethyolat rein isoliert werden. Der in Methanol unlösliche Teil wurde in heissem Aceton aufgenommen und filtriert. Beim Erkalten und besonders bei Zusatz von Methanol krystallisierten kleine rosarote Blättchen aus. Durch zweimalige sehr sorgfältige Sublimation konnte die Verbindung R rein gewonnen werden. (2. Analysenwert.)

Die Isolierung aus der Säule gestaltete sich wie folgt: Das eingedampfte Eluat wurde bei 0,05 mm sublimiert, wobei die Hauptmenge langsam bei 200—220° Luftbadtemp.) übergang. Nach nochmaliger Sublimation, bei der wieder ein Vorlauf abgetrennt wurde, löste man die Substanz zweimal aus Alkohol-Benzol und aus Chloroform um. Die erhaltenen, äusserlich einheitlich aussehenden Krystalle zeigten noch einen unscharfen Schmelzpunkt. Durch langsame, sehr vorsichtig ausgeführte Sublimation konnte die Verunreinigung abgetrennt werden. Das reine xx-Dibrom-9-succinimidyl-acridin R sublimierte in schönen Krystallen bei 210—220° (Luftbadtemp.). Aus heissem Chloroform krystallisiert die Verbindung in feinen gelben Blättchen. Die alkoholische Lösung fluoresziert hellblau. Smp. 267—268°.

$C_{17}H_{10}O_2N_2Br_2$	Ber. C 47,01	H 2,32	N 6,46%
(433,93)	Gef. „ 47,01; 47,10	„ 2,35; 2,21	„ 6,64%

9-Succinimidyl-acridin.

1 g 9-Aminoacridin wurde mit 1,6 g Bernsteinsäure-anhydrid im Bombeurohr 3 Stunden auf 130—135° erhitzt. (Bei Temperaturen über 150° trat fast vollständige Verharzung ein.) Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wurde bei 0,02 mm sublimiert:

Bis 170° (Luftbadtemp.) Gemisch von Bernsteinsäure, Bernsteinsäure-anhydrid und Aminoacridin.

180—190° (Luftbadtemp.) unreines Succinimidyl-acridin.

190—220° (Luftbadtemp.) ziemlich reines Succinimidyl-acridin.

Zur Reinigung wurde aus Chloroform-Benzol umkrystallisiert und nochmals im Hochvakuum sublimiert. Smp. 272,5—273° (Zers.). Im Gemisch mit dem Succinimidyl-acridin des Bromierungsansatzes trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein. Die Ausbeute betrug 0,77 g (d. s. 55% der Theorie).

Das Jodmethyolat entstand beim mehrstündigen Erhitzen des 9-Succinimidyl-acridin mit überschüssigem Methyljodid im Bombenrohr auf 100°. Nach dem Abdampfen des Methyljodids krystallisierten wir den Rückstand aus Methanol-Äther um. Schmelzpunkt der schwarz gefärbten Krystalle 232—233°. Im Gemisch mit dem entsprechenden, aus dem Bromierungsansatz isolierten Präparat trat keine Schmelzpunktserniedrigung auf. Die verdünnte, gelbgrüne Lösung fluoresziert intensiv.

$C_{18}H_{15}O_2N_2J$	Ber. C 51,67	H 3,62%
(418,06)	Gef. „ 51,40	„ 3,48%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.