

Die für die kontinuierliche Gas-Chromatographie angewandte Methode lässt sich verallgemeinern zur kontinuierlichen Trennung eines Gemisches mit grundsätzlich beliebig vielen Komponenten durch Verwendung eines aus zwei nicht mischbaren Phasen bestehenden Gegenstromsystems, in dessen Längsrichtung ein Temperaturgefälle aufrechterhalten wird.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel

226. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

24. Mitteilung¹⁾

Über die Umlagerung heterocyclischer N-Oxyde mit Trifluor-acetanhydrid

von H. U. Daeniker und J. Druery

(20. IX. 58)

Durch die Reaktion mit Carbonsäureanhydriden und anschliessende Hydrolyse lagern sich heterocyclische N-Oxyde zu Produkten um, bei denen formell gesehen der Sauerstoff vom Heteroatom an ein Kohlenstoffatom gewandert ist. So erhält man beispielsweise aus dem Umsetzungsprodukt von Pyridin-N-oxyd mit Acetanhydrid oder Benzoesäureanhydrid nach saurer Verseifung das α -Pyridon²⁾. N-Oxyde anderer heterocyclischer Systeme reagieren in analoger Weise³⁾; es bilden sich dabei allerdings meist mehrere isomere Produkte. Vom Standpunkt des Reaktionsmechanismus aus gesehen, handelt es sich bei diesen Umsetzungen allerdings nicht um eine Umlagerung, sondern um eine nucleophile Addition bzw. eine Addition freier Radikale unter gleichzeitiger oder anschliessender Abspaltung eines Protons und Spaltung der N-O-Bindung⁴⁾. Da diese Reaktion in den letzten Jahren in der präparativen organischen Chemie immer häufiger verwendet wird, möchten wir einige Ergebnisse eigener Arbeiten kurz beschreiben.

Versuche, verschiedene heterocyclische N-Oxyde durch Kochen mit Acetanhydrid im Kern zu oxygenieren, ergaben bei kurzer Reaktionsdauer (3 Std.) lediglich Ausgangsmaterial zurück, während die Substanzen bei energischerer Behandlung verharzten. Dagegen erwies sich Trifluoracetanhydrid als ausgezeichnetes Umlagerungsmittel, das sich zweifellos auch in anderen als den von uns untersuchten Beispielen bewähren wird. Die intermediär gebildeten Tri-

¹⁾ 23. Mitt., S. A. F. THOMAS & A. MARKER, *Helv.* **41**, 1898 (1958).

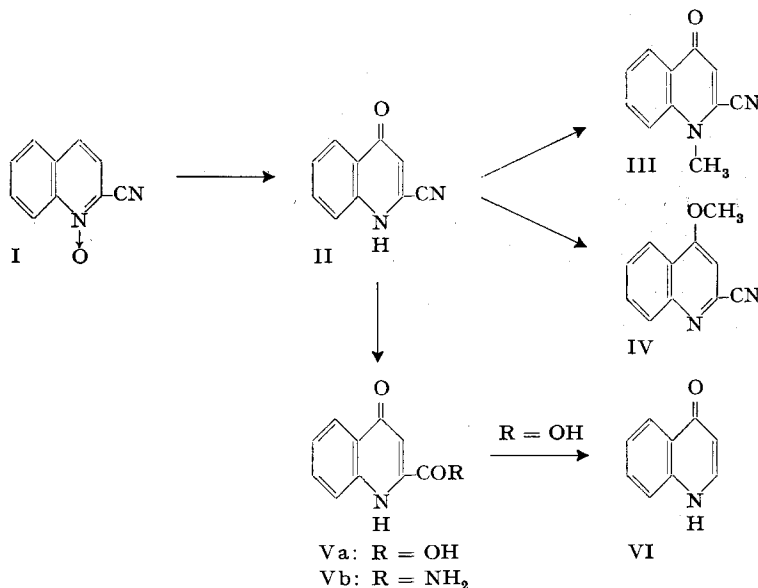
²⁾ M. KATADA, *J. pharm. Soc. Japan* **67**, 51 (1947); E. OCHIAI, *J. org. Chemistry* **18**, 534 (1953).

³⁾ Chinolin: F. MONTANARI & A. RISALITI, *Gazz. chim. ital.* **83**, 278 (1953). – Isochinolin: M. M. ROBISON & B. L. ROBISON, *J. org. Chemistry* **21**, 1337 (1956). – Benzochinoline: M. COLONNA & S. FATUTTA, *Gazz. chim. ital.* **83**, 622 (1953). – Benzimidazol: F. MONTANARI & A. RISALITI, *ibid.* **83**, 278 (1953).

⁴⁾ Für Literatur siehe: A. R. KATRITZKY, *Quart. Review* **10**, 395 (1956).

fluoracetate werden ausserordentlich leicht verseift, was beim Arbeiten mit Verbindungen, die weitere, hydrolyseempfindliche Substituenten (wie Cyangruppen) tragen, von grossem Vorteil ist. Da die Reaktion schon bei der Siedetemperatur des Reagens (40°) erfolgt, sind weniger Nebenreaktionen zu befürchten als beim Arbeiten mit siedendem Acetanhydrid.

So ist es uns gelungen, 2-Cyanchinolin-N-oxyd (I), das mit Acetanhydrid nicht im gewünschten Sinne reagiert, durch Kochen mit Trifluoracetanhydrid in Methylenchlorid nahezu quantitativ in das bisher nicht beschriebene 2-Cyanchinolon-(4) (II) überzuführen; das erhaltene Produkt ist das Nitril der Kynurensäure, die vor mehr als 100 Jahren durch LIEBIG⁵⁾ aus Hundeharn isoliert wurde und sich später als Tryptophan-Metabolit erwies. Zur Sicherstellung der Struktur haben wir von 2-Cyanchinolon-(4) Derivate, nämlich das 1-Methyl-2-cyan-chinolon-(4) (III) und das 2-Cyan-4-methoxy-chinolin (IV), hergestellt und es ausserdem zum Kynurensäureamid (Vb), zur Kynurensäure (Va)⁶⁾ und schliesslich zu Chinolon-(4) (VI) abgebaut⁷⁾.



Mit 4-Cyanchinolin-N-oxyd (VII), das mit Acetanhydrid ebenfalls nicht im gewünschten Sinne reagiert, verlief der Umsatz mit Trifluoracetanhydrid in siedendem Methylenchlorid weniger eindeutig. Aus dem Reaktionsgemisch liessen sich in etwa gleicher Ausbeute 2 isomere Verbindungen C₁₀H₆ON₂ vom Smp. 290° bzw. 201–202° isolieren. Die Zuteilung der Strukturen für die beiden Produkte ergab sich vorerst einmal aus den IR.-Spektrern. Das Spektrum der

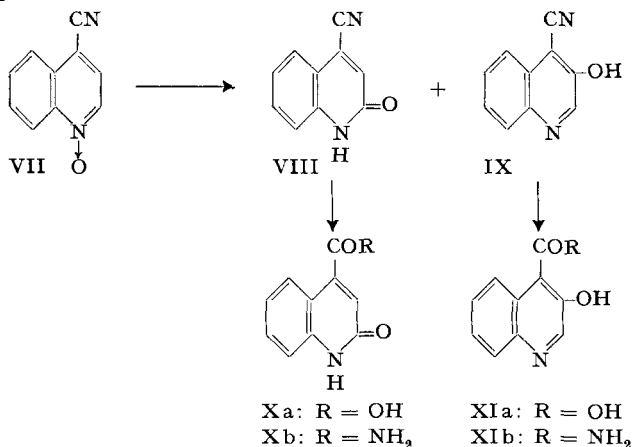
⁵⁾ J. LIEBIG, Liebigs Ann. Chem. **86**, 125 (1853).

⁶⁾ O. SCHMIEDEBERGER & O. SCHULTZEN, Liebigs Ann. Chem. **164**, 155 (1872).

⁷⁾ Da Verbindungen II, III, V, und VI nach ihren IR.-Spektrern in der Chinolon-(4)- und nicht in der tautomeren 4-Hydroxychinolin-Form vorliegen, haben wir sie dementsprechend benannt.

Substanz vom Smp. 290° zeigte neben der für die Cyangruppe charakteristischen Bande bei 4,48 μ eine Amid-Carbonyl-Schwingung bei 5,98 μ , während das Isomere vom Smp. 201–202° bei 3,15 μ (gebundenes Hydroxyl) und 4,50 μ (Cyan), nicht aber um 6 μ absorbierte. Der ersten Verbindung kann deshalb die Struktur von 4-Cyanchinolon-(2) (VIII) und der zweiten die von 3-Hydroxy-4-cyan-chinolin (IX) zugeteilt werden, da das Eintreten der Sauerstofffunktion in andere als Stellungen 2 oder 3 des Chinolinringes nach allem, was in der Literatur⁴⁾ über ähnliche Reaktionen bekannt ist, unwahrscheinlich ist.

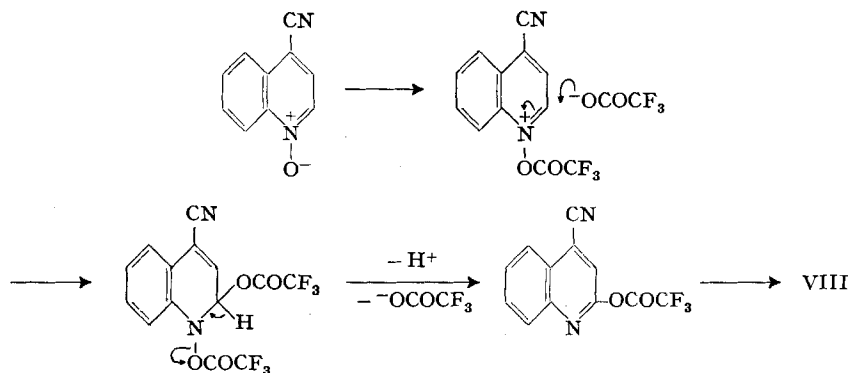
Zur Sicherstellung der Strukturen haben wir die beiden Verbindungen verseift. Durch saure Hydrolyse erhielt man aus der Substanz vom Smp. 290° die bereits bekannte⁸⁾ 2-Chinolon-4-carbonsäure (Xa), womit die Struktur eindeutig bewiesen ist. Das Isomere vom Smp. 201–202° wurde einerseits in das entsprechende Hydroxychinolin-4-carbonsäureamid XIb, andererseits in die entsprechende Hydroxycinchoninsäure XIa übergeführt. Die IR.-Spektren beider Verbindungen zeigen, dass die Carbonylgruppen der in Stellung 4 sitzenden Carbonsäure- bzw. Carbonsäureamid-Funktion durch eine Wasserstoffbrücke stark assoziiert ist. Die entsprechenden Banden liegen beim Amid XIb bei 6,03 μ , bei der freien Säure XIa sogar bei 6,14 μ , während die Carbonylgruppe in Stellung 4 von 4-Carboxyamido-chinolon-(2) (Xb) bei 5,85 μ , die von 4-Carboxychinolon-(2) (Xa) bei 5,78 μ absorbiert. Es ist deshalb naheliegend, dass intramolekulare Wasserstoffbrücken mit der Hydroxylgruppe vorliegen, und dies ist nur dann möglich, wenn sich die Hydroxylgruppe in Stellung 3 befindet. Für diese Annahme spricht auch der Befund, dass sich die freie Säure im Hochvakuum bei 200° unzersetzt sublimieren lässt, während die isomere Kynurensäure (Va) nicht flüchtig ist und schon bei 180° Kohlendioxyd abspaltet.



Betrachtet man nur die N-Oxyd-Funktion als Substitutions-aktivierende Gruppe, so ist unter den gewählten Reaktionsbedingungen die Bildung von 2- und 4-oxygenierten Chinolinen aus Chinolin-N-oxyd zu erwarten⁴⁾, wobei der

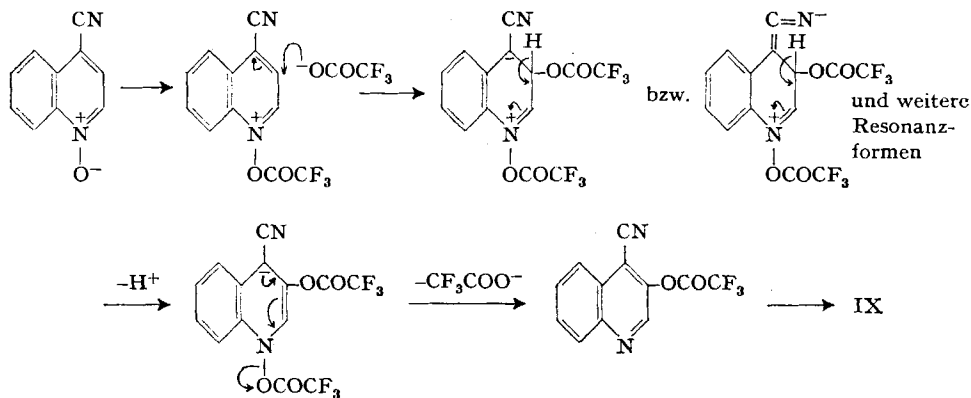
⁸⁾ J. A. AESCHLIMANN, J. chem. Soc. 1926, 2906.

neue Substituent natürlich nur in die durch bereits vorhandene Substituenten nicht besetzten Stellungen eintreten kann. Die Bildung von 4-Cyanchinolon-(2) (VIII) aus 4-Cyanchinolin-N-oxyd kann z. B. wie folgt interpretiert werden^{8a)}:



Analog ist das Entstehen von 2-Cyanchinolon-(4) aus 2-Cyanchinolin-N-oxyd zu erklären.

Dass sich aus 4-Cyanchinolin-N-oxyd unter dem Einfluss von Trifluoroacethanhydrid neben 4-Cyanchinolon-(2) auch 3-Hydroxy-4-cyanchinolin bildet, muss dem Einfluss der Cyangruppe zugeschrieben werden. Für die Bildung von 3-Hydroxy-4-cyanchinolin (IX) möchten wir folgenden Reaktionsmechanismus vorschlagen^{8a)}:



Durch eine Art MICHAEL-Kondensation lagert sich ein Trifluoroacetat-Ion an Stellung 3 an. Die dadurch auftretende negative Ladung wird durch den Benzolkern *und* die Cyangruppe resonanzstabilisiert. Da bei 2-Cyan-substituierten Chinolinen diese günstige Voraussetzung für eine analoge MICHAEL-Kondensation nicht vorliegt, ist es verständlich, dass sich 2-Cyanchinolin-N-oxyd nicht nach diesem Mechanismus umsetzt, d. h. dass kein 2-Cyan-3-hydroxychinolin gebildet wird.

^{8a)} Die stufenweise Darstellung des Reaktionsmechanismus dient lediglich der Klarheit, will jedoch nichts über die Reaktionskinetik aussagen.

Es muss noch darauf hingewiesen werden, dass Oxygenierungen u. a. in β -Stellung zum Hetero-N-atom schon früher beobachtet wurden, so bei Umsetzungen von 4-Picolin-N-oxyd⁹⁾ und Lepidin-N-oxyd¹⁰⁾ mit Acetanhydrid. Der dort vorgeschlagene Reaktionsmechanismus⁹⁾ lässt sich aber nur bei alkylsubstituierten Verbindungen anwenden.

Experimenteller Teil¹¹⁾

2-Cyanchinolin-N-oxyd (I): 2-Cyanchinolin wurde nach der eleganten Methode von COLONNA¹²⁾ aus Chinolin-N-oxyd, Kaliumcyanid und Benzoylchlorid in über 90-proz. Ausbeute hergestellt. 121 g (0,786 Mol) 2-Cyanchinolin wurden in 350 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 120 ml 30-proz. wässriger Wasserstoffsperoxydlösung auf dem Dampfbad erwärmt. Nach 3 Std. gab man vorsichtig weitere 120 ml Wasserstoffsperoxydlösung zu und erhitzte die Mischung weitere 90 Min. Kristallisation erfolgte bereits in der Wärme. Nach einigem Stehen bei 0° wurden die gebildeten Kristalle abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es ergaben sich 120 g (90%) feine hellgelbe Nadeln vom Smp. 166–167°. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 169–170°.

$C_{10}H_6ON_2$	Ber. C 70,58	H 3,55	N 16,46%
	Gef. „ 70,47	„ 3,38	„ 16,59%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 375 $m\mu$ ($\epsilon = 3700$), 359 $m\mu$ ($\epsilon = 3300$), 328 $m\mu$ ($\epsilon = 4300$), 316 $m\mu$ ($\epsilon = 4000$), 260 $m\mu$ ($\epsilon = 16600$), 242 $m\mu$ ($\epsilon = 28000$). Das IR.-Spektrum in Methylchlorid zeigt die für CN charakteristische Bande bei 4,47 μ .

Die Substanz ist unlöslich in wässrigen Säuren und Basen und bildet weder Salze noch ein Pikrat.

2-Cyanchinolon-(4) (II): 50 g 2-Cyanchinolin-N-oxyd wurden in einem Gemisch von 250 ml abs. Methylchlorid und 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Tage unter Rückfluss gekocht. Nach dem Entfernen leichtflüchtiger Bestandteile wurde das zurückbleibende Öl in 200 ml Chloroform gelöst. Nach Zusatz von 200 ml Wasser bildeten sich rasch Kristalle, die nach einigem Stehen abgenutscht¹³⁾ und aus 1,5 l 66-proz. wässrigem Methanol umgelöst wurden. Man erhielt 41,2 g (82,5%) farblose, feine Nadeln, die um 225° unter Zersetzung schmelzen.

$C_{10}H_6ON_2$	Ber. C 70,58	H 3,55	O 9,40	N 16,46%
	Gef. „ 70,30	„ 3,58	„ 9,13	„ 16,72%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 356 $m\mu$ ($\epsilon = 6600$), 340 $m\mu$ ($\epsilon = 7700$), 241 $m\mu$ ($\epsilon = 2800$), 220 $m\mu$ ($\epsilon = 30000$). IR.-Spektrum in Nujol: Breite Absorption zwischen 3,5 und 4 μ (stark assoziiertes NH bzw. OH); CN: 4,47 μ , (CO) des Amides: 6,27 μ .

1-Methyl-2-cyan-chinolon-(4) (III): Zur Lösung von 0,44 g Natrium in 10 ml abs. Methanol gab man 3,3 g 2-Cyanchinolon-(4) und 9 ml Methyljodid und erhitzte im Bombenrohr 20 Std. auf 100°. Darauf wurde zur Trockene verdampft und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Aus der organischen Schicht erhält man nach dem Abdampfen Kristalle, die aus Methanol umgelöst wurden. Es ergaben sich 2,4 g (67%) farblose Kristalle vom Smp. 223–225°.

$C_{11}H_8ON_2$	Ber. C 71,72	H 4,38	N 15,21	N-CH ₃ 8,16	O-CH ₃ 0%
	Gef. „ 71,80	„ 4,19	„ 15,32	„ 7,64	„ Spuren%

⁹⁾ J. A. BERSON & T. COHEN, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1281 (1955). – V. BOEKELHEIDE & D. L. HARRINGTON, Chemistry and Ind. **1955**, 1423.

¹⁰⁾ G. KOBAYASHI, S. FURUKAWA, Y. AKIMOTO & T. HOSHI, J. pharm. Soc. Japan **74**, 791 (1954); Chem. Abstr. **49**, 11659 (1955).

¹¹⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert.

¹²⁾ Boll. sci. Facoltà Chim. ind. Bologna **1940**, Nr. 4, 134; Chem. Abstr. **34**, 7290 (1940); siehe auch: E. OCHIAI & I. NAKAYAMA, J. pharm. Soc. Japan **64**, Nr. 9/10A, 7 (1945); Chem. Abstr. **45**, 8529 (1951); T. TAKALASHI, J. OKADA & J. HAMADA, J. pharm. Soc. Japan **77**, 1243 (1957); F. MONTANARI & L. PENTINALLI, Gazz. chim. ital. **83**, 273 (1953).

¹³⁾ Aus dem Filtrat können ca. 10% Ausgangsmaterial regeneriert werden.

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 363 μ ($\epsilon = 10900$), 347 μ ($\epsilon = 12100$), 290 μ ($\epsilon = 16000$), 251 μ ($\epsilon = 25600$), 221 μ ($\epsilon = 33000$). IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 4,49 μ (CN), 6,12 μ (Amid-CO), 6,21 μ (Ringschwingung).

Zum selben Produkt gelangt man auch durch Behandeln von 2-Cyanchinolon-(4) mit Dimethylsulfat.

2-Cyan-4-methoxy-chinolin (IV): 20 g 2-Cyanchinolon-(4) wurden in 200 ml Methanol suspendiert und portionsweise so lange mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die Stickstoffentwicklung aufhörte. Darauf engte man die Lösung auf 250 ml ein und kühlte. Die erhaltenen Kristalle wurden abgenutscht¹⁴⁾ und getrocknet: 12 g, Smp. 98–112°. Mehrmaliges Umlösen aus Methanol gab schliesslich 5,8 g der reinen Verbindung vom Smp. 118,5–119,5°.

$C_{11}H_8ON_2$	Ber. C 71,72	H 4,38	N 15,21	O-CH ₃ 8,16%
	Gef. „ 71,86	„ 4,49	„ 15,22	„ 8,24%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 329 μ ($\epsilon = 3100$), 297 μ ($\epsilon = 7650$), 239 μ ($\epsilon = 61000$), 218 μ ($\epsilon = 28000$). IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 4,49 μ (CN) und 6,29 μ (Ringschwingung).

Abbau von 2-Cyanchinolon-(4) zu Kynurensäure (Va): 0,7 g 2-Cyanchinolon-(4) wurden in 30 ml Wasser-konz. Salzsäure-Eisessig 1:1:1 gelöst und 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Gegen Ende der Reaktion begannen sich farblose Kristalle abzuscheiden. Man kühlte auf 0°, nutschte ab und erhielt nach dem Trocknen 0,75 g, Smp. 260° (Zers.). Nach dem in der Literatur⁶⁾ beschriebenen Reinigungsverfahren erhielt man 0,7 g Kynurensäure als farblose Nadeln vom Smp. 264,5–266,5° (Zers.)¹⁵⁾; Kynurensäure bildet ein etwas unbeständiges Monohydrat⁶⁾, deshalb wurde sein Methylester analytisch untersucht. In eine kochende Lösung von 0,25 g des obigen Produktes in 25 ml abs. Methanol wurde trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Darauf dampfte man ein, löste den kristallinen Rückstand in 5 ml heissem Wasser, gab wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zu und kühlte rasch auf 0° ab. Nach 10 Min. wurde abgenutscht: 0,12 g farblose Kristalle, Smp. 215–216° (u. Zers.)¹⁶⁾. Zur Analyse wurde aus Methanol umgelöst.

$C_{11}H_9O_3N$	Ber. C 65,02	H 4,46	N 6,89%
	Gef. „ 64,85	„ 4,41	„ 6,92%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 359 μ ($\epsilon = 8050$), 344 μ ($\epsilon = 10700$), 249 μ ($\epsilon = 22400$), 238 μ ($\epsilon = 19050$), 218 μ ($\epsilon = 30500$). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 5,74 μ (Ester-CO), 6,16 μ (Amid-CO), 6,25 und 6,39 μ (Ringschwingungen).

Die nach bekannten Methoden⁶⁾ ausgeführte Decarboxylierung der Kynurensäure ergab in guter Ausbeute Chinolon-(4), das nach Umlösen aus Wasser farblose Nadeln vom Smp. 196–197,5°¹⁷⁾ ergab.

2-Carboxyamido-chinolon-(4) (Vb): 1,7 g 2-Cyanchinolon-(4) wurden in 15 ml Alkohol, 4 ml 1-n. Natronlauge und 2,5 ml 30-proz. wässriger Wasserstoffsperoxydlösung gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der kristalline Abdampfrückstand wurde aus Methanol umgelöst: Blättchen vom Smp. 292° (Zers.).

$C_{10}H_8O_2N_2$	Ber. C 63,82	H 4,29	N 14,89%
	Gef. „ 64,10	„ 4,35	„ 14,74%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Schulter bei 350 μ ; Maxima bei 338 μ ($\epsilon = 10000$), 245 μ ($\epsilon = 25800$), 218 μ ($\epsilon = 32500$). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,98, 3,07, 3,17 μ (NH); 5,91 μ (Carboxyamido-CO), 6,15 μ (Ring-CO), 6,23 μ (Ringschwingung).

¹⁴⁾ Aus dem Filtrat liess sich eine kleine Menge N-Methyl-2-cyan-chinolon-(4) (III) (siehe oben), gewinnen.

¹⁵⁾ Nach Literatur⁶⁾ schmilzt Kynurensäure bei 264–266°; betr. Smp. siehe aber auch E. SPÄTH, Mh. Chem. **42**, 91 (1921).

¹⁶⁾ Nach E. SPÄTH, Mh. Chem. **42**, 91 (1921) schmilzt diese Substanz bei 224° (Zers.).

¹⁷⁾ Nach Literatur liegt der *corr.* Smp. dieser Substanz bei 201°.

4-Cyanchinolin-N-oxyd (VII): In analoger Weise wie 2-Cyanchinolin liess sich 4-Cyanchinolin-N-oxyd aus 4-Cyanchinolin¹⁸⁾ herstellen. Man erhielt schwach gelbe Kristalle vom Smp. 184–186° in 76% Ausbeute.

$C_{10}H_6ON_2$	Ber. C 70,58	H 3,55	N 16,46%
	Gef. „ 70,52	„ 3,82	„ 16,05%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 357 $m\mu$ ($\epsilon = 9600$), 343 $m\mu$ ($\epsilon = 9200$), 295 $m\mu$ ($\epsilon = 3800$), 237 $m\mu$ ($\epsilon = 25400$). IR.-Spektrum in Methylenchlorid: CN bei 4,49 μ .

Umsatz von 4-Cyanchinolin-N-oxyd mit Trifluoacetanhydrid: 20 g 4-Cyanchinolin-N-oxyd wurden in einem Gemisch von 200 ml abs. Methylenchlorid und 50 ml Trifluoacetanhydrid gelöst und 12 Tage unter Rückfluss gekocht, wobei nach 4 und 8 Tagen je weitere 25 ml Trifluoacetanhydrid zugegeben wurden. Nach Eindampfen im Vakuum erhielt man einen kristallinen Rückstand, der durch Erwärmen mit 250 ml Chloroform und 200 ml Wasser gelöst wurde. Beim Abkühlen auf 0° bildete sich ein kristalliner Niederschlag (Teil A), der abgenutscht wurde; Filtrat = Teil B.

Teil A: 4-Cyanchinolon-(2) (VIII): 12,8 g Kristalle vom Smp. 170–220°. Durch Umlösen aus Methanol erhielt man 4,0 g Kristalle vom Smp. 290° (Zers.)¹⁹⁾, die in verd. wässriger Lauge, nicht aber in verd. wässriger Säure löslich sind. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert; Smp. unverändert.

$C_{10}H_6ON_2$	Ber. C 70,58	H 3,55	N 16,46%
	Gef. „ 70,63	„ 3,66	„ 16,72%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 360 $m\mu$ ($\epsilon = 5400$), 291 $m\mu$ ($\epsilon = 5500$), 234 $m\mu$ ($\epsilon = 21800$). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 4,48 μ (CN), 5,98 μ (Amid-CO), eine NH-Bande ist nicht sichtbar.

Teil B: 3-Hydroxy-4-cyanchinolin (IX): Vom 2-phasigen Filtrat wurde die Chloroformschicht abgetrennt, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Man erhielt so 7,6 g Kristalle, die aus 300 ml Chloroform-Alkohol 1:2 umgelöst wurden. Es ergaben sich 2,7 g schwach gelbe Kristalle vom Smp. 188–192°²⁰⁾. Durch Sublimation im Hochvakuum bei 120–130° erhielt man daraus 2 g kristallines Sublimat vom Smp. 195–198°, das aus 200 ml Alkohol umgelöst wurde: 1,45 g gelbliche, feine Nadeln, Smp. 201–202°, löslich in verd. wässrigen Säuren und Basen. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$C_{10}H_6ON_2$	Ber. C 70,58	H 3,55	N 16,46%
	Gef. „ 70,42	„ 3,31	„ 16,57%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 363 $m\mu$ ($\epsilon = 2450$), 332 $m\mu$ ($\epsilon = 2000$), 257 $m\mu$ ($\epsilon = 37600$). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 3,15 μ (gebundenes OH), 4,50 μ (CN), keine Carbonylbanden vorhanden.

Verseifung von 4-Cyanchinolon-(2). — a) 4-Carboxyamido-chinolon-(2) (Xb): 0,5 g 4-Cyanchinolon-(2) wurden in 5,5 ml 90-proz. Schwefelsäure gelöst und 2 Std. auf 120° erwärmt. Das Reaktionsgemisch goss man darauf in 50 ml Wasser, wobei sich sofort Kristalle abschieden. Nach Kühlen auf 0° wurde abgenutscht: 0,5 g Kristalle, Smp. 287–290°, unlöslich in wässriger Hydrogencarbonatlösung. Durch Umlösen aus 5-n. Essigsäure ergaben sich 0,32 g farblose Nadeln, die sich über 320° ohne eigentliches Schmelzen zersetzen.

$C_{10}H_8O_2N_2$	Ber. C 62,82	H 4,29	N 14,89%
	Gef. „ 62,75	„ 4,26	„ 14,66%

¹⁸⁾ H. MEYER, Mh. Chem. **23**, 897 (1902).

¹⁹⁾ Aus der Mutterlauge konnten weitere 5 g Kristalle vom Smp. 200–210° gewonnen werden, bei denen es sich nach IR.-Spektrum vorwiegend um 4-Cyanchinolon-(2) handelt. Von einer weiteren Behandlung wurde abgesehen.

²⁰⁾ Die Mutterlauge enthält ein schwer trennbares Kristallgemisch, aus dem sich durch mehrmaliges Umlösen lediglich 1,7 g Ausgangsmaterial, 4-Cyanchinolin-N-oxyd, regenerieren liessen.

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 332 μ ($\epsilon = 5400$), 275 μ ($\epsilon = 5500$), 231 μ ($\epsilon = 28800$). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 3,01 und 3,18 μ (NH_2), 5,85 μ (Carboxyamido-CO), 5,95 μ (Chinolon-CO).

b) 4-Carboxychinolon-(2) (Xa): 0,16 g 4-Cyanchinolon-(2) wurde mit 5 ml Eisessig und 5 ml konz. Salzsäure (klare Lösung schon bei Raumtemperatur) 20 Std. im Bombenrohr auf 170–180° erhitzt. Nach dem Abkühlen erfolgte rasch Kristallisation. Man verdünnte mit 30 ml Wasser, kühlte auf 0°, nutschte ab und erhielt schwach gelbliche Kristalle, die sich in verd. wässriger Hydrogencarbonatlösung glatt lösten. Durch Umkristallisieren aus viel heissem Wasser erhielt man die Substanz als feine, farblose Nadeln vom Smp. 325–326°, Misch-Smp. mit authentischem 4-Carboxychinolon-(2)⁸) ohne Depression.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 63,49	H 3,73	N 7,41%
	Gef. „ 63,49	„ 3,43	„ 7,79%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 340 μ ($\epsilon = 5200$), 282 μ ($\epsilon = 5050$), 230 μ ($\epsilon = 24700$). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 5,78 μ (Carboxyl-CO) und 5,99 μ (Chinolon-CO).

c) Methylester von 4-Carboxychinolon-(2): Hergestellt mit Diazomethan, umgelöst aus Methanol, Smp. 239–240°.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 65,02	H 4,46	N 6,89%
	Gef. „ 64,82	„ 4,58	„ 6,77%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 345 μ ($\epsilon = 4400$), 284 μ ($\epsilon = 4400$), 257 μ ($\epsilon = 4500$), 232 μ ($\epsilon = 20650$). IR.-Spektrum in Nujol: CO-Banden bei 5,79 μ (Ester) und 5,97 μ (Amid).

Verseifung von 3-Hydroxy-4-cyanchinolin. – a) 3-Hydroxycinchoninsäureamid (XIb): 0,5 g 3-Hydroxy-4-cyan-chinolin wurden in 5,5 ml 90-proz. Schwefelsäure gelöst und 2 Std. auf 120° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde darauf in 50 ml Wasser gegossen und die klare Lösung auf pH 4 gestellt. Man erhielt wenige Kristalle, die im Hochvakuum bei 150° sublimiert wurden. Smp. 200–205°.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 63,82	H 4,29	N 14,89%
	Gef. „ 63,72	„ 4,38	„ 14,83%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 330 μ ($\epsilon = 2400$), 247 μ ($\epsilon = 38700$). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 3,0 und 3,15 μ (NH_2 , evtl. OH), 6,03 μ (Carboxyamido-CO).

b) 3-Hydroxycinchoninsäure (XIa): 0,5 g 3-Hydroxy-4-cyan-chinolin wurden mit 12 ml Eisessig und 12 mg konz. Salzsäure 20 Std. im Bombenrohr auf 170–180° erhitzt. Nach dem Abkühlen schieden sich Kristalle ab, die abgenutscht und getrocknet wurden: 0,45 g, Smp. 253°, glatt löslich in wässriger Hydrogencarbonatlösung. Durch Umlösen aus 90-proz. wässrigem Methanol erhält man die reine Verbindung vom Smp. 256–258°. Sie lässt sich im Hochvakuum unzersetzt und rückstandsfrei sublimieren.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 63,49	H 3,73	N 7,41%
	Gef. „ 63,31	„ 3,67	„ 7,64%

UV.-Spektrum in Feinsprit: Maxima bei 253 μ ($\epsilon = 28800$), breites Maximum zwischen 300 und 370 μ mit Spitze bei ca. 332 μ ($\epsilon = 2300$). IR.-Spektrum in Nujol: Breite Absorption zwischen 3,7 und 4,2 μ (assoziiertes OH), Bande bei 6,14 μ (Carboxyl-CO).

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. GYSEL durchgeführt. Die UV.-Spektren verdanken wir unserer physikalischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. ROMERSCH. Die IR.-Absorptionsspektren wurden durch die Abteilung von Herrn Dr. GANZ aufgenommen; Herrn Dr. LABHART möchten wir auch an dieser Stelle für seine Hilfe bei der Interpretation der Spektren danken.

SUMMARY

Trifluoroacetic anhydride is a mild reagent for specifically rearranging heterocyclic N-oxides to the corresponding nuclear oxygenated heterocycles. 2-Cyanoquinol-4-one is thus obtained from 2-cyanoquinoline N-oxide, while two products are formed from 4-cyanoquinoline N-oxide, namely 4-cyanoquinol-2-one, and 3-hydroxy-4-cyanoquinoline. The structures of the new compounds have been confirmed by degradation.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

227. Methode zur Bestimmung von Diffusionskoeffizienten in Flüssigkeiten

von R. Jeanneret¹⁾ und F. Grün

(22. IX. 58)

1. Einleitung

Wir haben kürzlich über die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten von Tristearin in Triolein nach der sogenannten Kapillarmethode (unter Verwendung von radioaktiv markiertem Tristearin) berichtet²⁾. Diese Messungen gehören zu einer grösseren Untersuchung, in der wir für Diffusionsmedien M mit Molekulargewichten von ca. 1000 – meist viskose Flüssigkeiten – studieren, wie der Diffusionskoeffizient D vom Molekulargewicht der diffundierenden Substanz S abhängt. Bereits *l. c.* wurde darauf hingewiesen, dass die Kapillarmethode bei derartigen Systemen nur beschränkt brauchbar ist. Die Bestimmung der Konzentration des radioaktiven Tristearins in M ist mühsam und ungenau. Noch ernsthafter ist eine zweite Schwierigkeit: Aus praktischen Gründen müssen die Kapillaren ca. 1 cm lang sein; der Zeitbedarf, um einen Weg dieser Länge durch Diffusion zurückzulegen, ist bei kleinem D gross, und es ergeben sich ungünstig lange Versuchsdauern. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über eine neue, andersartige Methode zur Bestimmung von D in solchen Flüssigkeiten. Die Methode nützt im Gegensatz zur Kapillarmethode die Strahlung der diffundierenden Substanz in direkter Weise aus; weiter betragen die durch Diffusion zurückzulegenden Wege nur ca. 0,05 cm. Dadurch werden die beiden oben erwähnten Schwierigkeiten vermieden. Um die Methode zu entwickeln, sind wir einerseits von den bereits existierenden Verfahren ausgegangen, nach welchen man D-Werte für feste Diffusionsmedien unter Verwendung radioaktiv markierter Substanzen bestimmt.

¹⁾ Diese Arbeit enthält einen Teil der Ergebnisse der Dissertation von Herrn R. JEANNERET.

²⁾ R. JEANNERET & F. GRÜN, Helv. 41, 1304 (1958).