

Mitteilungen.

190. Rudolf Boehm und Konrad Bournot: Über die 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure (Atophan) und ihre Oxydationsprodukte.

[Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.]

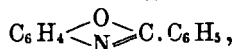
(Eingegangen am 30. September 1915.)

Mit Rücksicht auf das Verhalten der 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure (Atophan) im menschlichen Organismus — hierbei sind bis jetzt als Oxydationsprodukte nur Oxy-phenyl-chinolincarbonsäuren im menschlichen Harn beobachtet worden — war es wünschenswert, den Verlauf der Oxydation der Säure außerhalb des menschlichen Körpers in vitro kennen zu lernen. In der Literatur finden sich hierüber noch keine Angaben.

Theoretischer Teil.

Oxydation mit Kaliumpermanganat.

In der Kälte wird die alkalische wäßrige Lösung der Säure von Permanganat nur wenig und sehr langsam angegriffen. In der Hitze verläuft die Oxydation etwas abweichend von der im allgemeinen für ähnliche Chinolinderivate geltigen Regel¹⁾ stets nach zwei verschiedenen Richtungen neben einander. Bei der einen Reaktion wird der Chinolinring am Pyridin-, bei der anderen am Benzolring oxydiert. Im ersteren Falle entsteht neben Kohlensäure und Oxalsäure Benzenylaminophenol (Phenyl-benzoxazol)²⁾,



bei der zweiten Reaktion bildet sich neben Kohlensäure die bis jetzt noch nicht beobachtete α -Phenyl-pyridin- α' , β' , γ -tricarbonsäure, die der Menge nach als das Hauptprodukt der Oxydation anzusehen ist. Die beiden Reaktionen verlaufen nach den Gleichungen:

1. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2 + 5\text{O} = \text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO} + \text{CO}_2 + \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$
2. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2 + 9\text{O} = \text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_6 + 2\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Als Nebenprodukt treten kleine Mengen von Benzoesäure auf. Die α -Phenyl-pyridin- α' , β' , γ -tricarbonsäure ließ sich entweder durch Er-

¹⁾ Vergl. v. Miller, B. 24, 1900 [1891].

²⁾ Zuerst dargestellt von Ladenburg (B. 9 1526 [1876] aus *o*-Aminophenol und Benzoylchlorid oder durch Destillation von Phthalsäureanhydrid mit *o*-Aminophenol; vergl. auch Hübner (A. 210, 382).

hitzen auf 180° oder besser durch Kochen mit Eisessig in die gleichfalls noch unbekannte α -Phenyl-pyridin- β',γ -dicarbonsäure verwandeln.

Versuche, durch gelindere Oxydationsmittel zu Oxy-phenyl-chinolin-carbonsäuren zu gelangen, hatten bis jetzt kein befriedigendes Ergebnis; es wurden nur amorphe, sehr hochschmelzende, rotgefärbte, saure Produkte erhalten.

Experimenteller Teil.

Als Ausgangsmaterial diente teils das von der Firma E. Schering in dankenswerter Weise überlassene Atophan, teils die von uns selbst nach dem Verfahren von Doebner¹⁾ aus Brenztraubensäure, Anilin und Benzaldehyd dargestellte Säure. Bei Anwendung von Methylalkohol anstatt Äthylalkohol als Lösungsmittel wurde eine erheblich bessere Ausbeute erzielt.

Das Handelspräparat entwickelt bei der Behandlung mit warmer Kalilauge starken Geruch nach Isonitril, schwächeren nach Benzaldehyd. Der mehrfach umkrystallisierten Substanz fehlt diese Eigenschaft. Aus siedendem Methylalkohol zweimal umkrystallisiert, schmilzt die Säure (farblose, feine Nadeln) bei 212—213° (in der Literatur ist der Schmp. 208—209° angegeben). Reine Säure löst sich bei der Siedetemperatur der Lösungsmittel in 20 Tln. absolutem Alkohol, 25 Tln. Methylalkohol, 35 Tln. Aceton, 250 Tln. Benzol.

Die Alkalisalze sind farblos und krystallisierbar. Das Natriumsalz ist in konzentrierter (15%) Natronlauge wenig löslich. Damit übergossen, löst sich die Säure vorübergehend. Nach einigen Sekunden erstarrt die Lösung zu einem dicken Brei feinsten Nadeln. Das Kaliumsalz zeigt dieses Verhalten nicht.

Zu den Oxydationsversuchen diente nur reine, umkrystallisierte Säure. Die Mischung der heißen Lösungen von 10.0 g Säure, 20 ccm Kalilauge (15%) und von 39 g Kaliumpermanganat in 800 Tln. Wasser wird im Kolben zum Kochen erhitzt und behufs Gewinnung der Hauptmenge des mit Wasserdampf leicht flüchtigen Benzenylaminophenols der Wasserdampf-Destillation unterworfen. (Das letztgenannte Oxydationsprodukt ist schon am Beginn der Reaktion an dem Auftreten glitzernder Krystalle in der Oxydationsmischung zu erkennen). Nach 30—40 Minuten ist die Oxydation beendet. Die nach dem Erkalten vom Braunstein abfiltrierte Flüssigkeit dampft man nach dem schwachen Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure bis zum Auskrystallisieren von Kaliumsulfat ein und versetzt dann die von den Kaliumsulfatkrusten gut abgesaugte Lauge solange mit verdünnter

¹⁾ A. 242 291.

Schwefelsäure, als noch ein weißer Niederschlag entsteht. Der Niederschlag besteht aus dem übersauren Kaliumsalz der Phenylpyridintricarbonsäure (vergl. unten). Nach dem einmaligen Auskochen mit Alkohol und zweimaligem Umkrystallisieren aus möglichst wenig kochendem Wasser erhält man daraus die freie Tricarbonsäure durch Zersetzung mit heißer Salzsäure und schließlich Ausschütteln mit Äther.

Den Rest des Benzenylaminophenols entzieht man dem getrockneten Braunsteinniederschlag durch Digestion mit Äther. — Aus 20.0 g der Säure sind so 2.0 g reines Benzenylaminophenol und 13.0 g reine Phenylpyridintricarbonsäure zu erhalten.

Benzenyl-aminophenol.

Aus heißem Alkohol umkrystallisiert, farblose glänzende Nadeln und Tafeln (Schmp. 103°) von schwach aromatischem Geruch.

$C_{12}H_9NO$. Ber. C 80.00, H 4.76, N 7.11. Mol.-Gew. 195.

Gef. » 80.16, » 4.93, » 7.01. » 189.8 (Benzol).

Das Platinsalz ist nach dem Verfahren von Ladenburg leicht zu gewinnen; nach dem Umkrystallisieren aus starker, alkoholhaltiger Salzsäure orangefelbe Nadeln und Prismen.

$(C_{12}H_9NO, HCl)_2PtCl_4$. Ber. Pt 24.41. Gef. Pt 24.03.

α -Phenyl-pyridin- α' , β' , γ -tricarbonsäure.

Die Reinigung dieser Säure ist mit einigen Schwierigkeiten verbunden; sie ist außer in Wasser leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, etwas weniger leicht in Äther, sehr wenig in Benzol, Chloroform und Petroläther. Zum Umkrystallisieren ist keines der organischen Lösungsmittel geeignet. Aus Wasser erhält man gut ausgebildete, derbe, prismatische Krystalle nur nach längerem Stehenlassen der heiß übersättigten Lösung in luftdicht verschlossenen Gefäßen. Bei Luftzutritt und der Möglichkeit der Wasserverdunstung scheidet sich stets ein dichter Filz feiner farbloser Nadeln aus, die viel weniger leicht auf konstanten Schmelzpunkt zu bringen sind.

Die reine Säure zersetzt sich im Capillarrohr unter Kohlensäureabgabe bei 183—185°, und schmilzt endlich unter Bräunung bei 239°. Der Zersetzungspunkt variiert um einige Grade, je nachdem rascher oder langsamer erhitzt wird. Bei höherer Temperatur sublimiert die Säure zum Teil unzersetzt. Die wäßrige Lösung wird durch Ferrosulfatlösung rot gefärbt. Die lufttrockne Säure gibt, bei 70° getrocknet, 5.08%, entsprechend 1 Mol Krystallwasser ab.

$C_{14}H_9NO_6$. Ber. C 58.53, H 3.14, N 4.88.

Gef. » 58.55, » 3.55, » 4.90.

Von den Salzen sind die neutralen Kalium- und Natriumsalze, das Calcium- und Cadmiumsalz in Wasser löslich, die Salze des Bariums und Silbers in Wasser fast unlöslich. Nur das übersaure Kaliumsalz war in gut ausgebildeten Krystallen zu erhalten.

Übersaures Kaliumsalz. Es wird, wie oben erwähnt, bei der Darstellung der Säure durch Oxydation gewonnen, läßt sich aber außerdem sehr leicht und rasch darstellen, indem man die Lösung von 1.0 g Säure in 30 g Wasser mit der Lösung von 0.3285 g Kaliumbicarbonat in 10.0 g Wasser versetzt. Das Salz fällt sofort in glänzenden kleinen Krystallen aus. Beim Umkrystallisieren aus kochendem Wasser ist es in größeren sehr dünnen Tafeln und Prismen zu erhalten.

Es hat die Zusammensetzung $C_{14}H_9NO_6 + C_{14}H_9NO_6K + 3\frac{1}{2}H_2O$.

Im Vakuum bei 90—100° getrocknet verlor es 9.46% H_2O (ber. 9.33%).

$C_{14}H_9NO_6 + C_{14}H_9NO_6K$. Ber. C 54.90, H 2.78, K 6.39.

Gef. » 54.85, » 3.35, » 6.35.

Bei der Titration des exsiccatorgetrockneten Salzes verbrauchten 0.2175 g 16.12 ccm $\frac{N}{10}$ -KOH.

Ber. für 1.0 g Subst 74.11 ccm $\frac{N}{10}$ -KOH. Gef. 74.07 ccm.

Silbersalz. Amorphes, fast farbloses Pulver.

$C_{14}H_9NO_6Ag_3 + H_2O$. Ber. Ag 51.73. Gef. Ag 51.72.

α -Phenyl-pyridin- β' , γ -dicarbonsäure.

1 Tl. Tricarbonsäure wird mit 20 Tln. Eisessig, der 10% Essigsäureanhydrid enthält, 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten scheidet sich die Hauptmenge des Reaktionsproduktes in gelben Krystallen ab, ein Rest kann durch Einengen der Mutterlauge gewonnen werden. Die Reinigung erfolgt durch Umkrystallisieren aus kochendem Wasser (1:200) und Behandlung mit Tierkohle. Die Ausbeute beträgt etwa 33% der verwendeten Tricarbonsäure.

Sphärisch angeordnete, etwas gelbliche, seideglänzende Nadeln und wetzsteinförmigen Enden abgeschrägte Prismen vom Schmp. 248—250° (ohne vorherige Zersetzung), schwierig löslich in Wasser und Äther, etwas leichter in Äthyl- und Methylalkohol. Die wäßrige Lösung wird durch Ferrosulfat nicht gefärbt. Die Salze der Alkalien und Erden (auch des Bariums) sind leicht löslich, die des Kupfers, Cadmiums und Silbers schwer löslich und krystallisierbar.

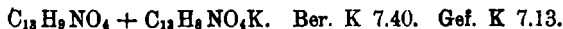
$C_{13}H_9NO_4$. Ber. C 64.20, H 3.70.

Gef. » 64.30, H 4.20.

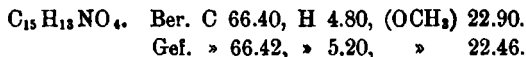
Silbersalz. $C_{13}H_7Ag_3NO_4$. Ber. Ag 47.20. Gef. Ag 47.22.

Übersaures Kaliumsalz. Die fein zerriebene Säure wird mit der berechneten Menge Kaliumbicarbonat und 50 Tln. Wasser eine Stunde lang im Apparat geschüttelt, hierauf sehr vorsichtig gelinde erwärmt, bis Lösung er-

folgt ist. Die Krystalle des Salzes scheiden sich dann langsam über Schwefelsäure ab in Form von Büscheln farbloser Nadeln, die sich im Capillarrohr bei 279° unter Kohlensäureentwicklung zersetzen.



α Phenyl-pyridin- β',γ -carbonsäure-dimethylester wurde durch 6-stündiges Einleiten von Salzsäuregas in die methylalkoholische Lösung der Dicarbonsäure, Abdunsten im Vakuum, Aufnehmen des Rückstandes in Chloroform, Schütteln der Chloroformlösung mit Natriumcarbonat und danach mit calciniertem Glaubersalz nach dem Abdunsten des Chloroforms in Form farbloser Plättchen erhalten. Schmelzpunkt nach 5-maligem Umkrystallisieren: 74°.



191. W. Herzog und Ad. Jolles: Über aromatisch-kettenförmig-aliphatische indigoide Farbstoffe.

[Aus dem Chem. Laboratorium von Dr. M. und Prof. Ad. Jolles in Wien.]

(Eingegangen am 16. August 1915.)

In seinen grundlegenden Arbeiten »Über indigoide Farbstoffe« wurde von P. Friedländer auf die besondere Reaktionsfähigkeit der Gruppe $\text{CO}\cdot\text{CH}_2$ bzw. $\text{C(OH)}\cdot\text{CH}$ hingewiesen, deren Wasserstoffatome in hervorragender Weise befähigt sind, mit o -Diketonen (bzw. deren Aniliden oder α -Halogenketoverbindungen) unter Bildung indigoider Farbstoffe zu reagieren. So wurde eine große Zahl biaromatischer, aromatisch-cyclisch-aliphatischer und bicyclisch-aliphatischer indigoider Farbstoffe synthetisiert. Dagegen finden wir in diesen Abhandlungen keine Angaben über die Darstellung indigoider Farbstoffe aromatisch-kettenförmig-aliphatischer bzw. kettenförmig-bialiphatischer Natur, die allerdings in ihrem Verhalten recht erheblich von den rein aromatischen Indigoiden abweichen mußten, aber gerade deshalb ein erhöhtes wissenschaftliches Interesse beanspruchen durften.

Für die Synthese solcher Farbstoffe kommen auf Grund unserer Untersuchungen nur die Anilide von o -Diketonen (bzw. deren Homologe) in Betracht, da die o -Diketone selbst oder die α -Halogenketoverbindungen bisher auch unter mannigfach varierten Versuchsbedin-

¹⁾ M. 29, 359, 375, 387; 30, 271; 31, 59. B. 29, 359 [1896] u. a. a. O.