

Rückbildung von sich ausscheidendem Keton³⁷⁾). Die Lösung in Eisessig wird durch Zinkstaub sofort tiefblau, eine Erscheinung, die nach kurzer Zeit nicht mehr zu beobachten ist, denn auch die Lösung in Eisessig ist, wie die in Salzsäure, nach kurzer Zeit unter Rückbildung von Keton zersetzt.

Neben dem Ketonimid entstehen im Einschmelzrohre auch Spuren von Xylyl-pyrrolino-oxanthron (XIII). Löst man das durch Wasser gefällte Rohprodukt in Eisessig und läßt die Lösung mehrere Stunden stehen, dann ist das Ketonimid zu Keton hydrolysiert. Beim nunmehrigen Fällen mit Wasser bleibt das gegen Eisessig beständige Oxanthron gelöst und kann aus dem Filtrat nach Neutralisieren mit Natriumcarbonat durch Ausäthern gewonnen werden. Die erhaltenen Spuren erlaubten hier nur Reaktionen, aber keine Reinigung und Analyse.

Reduktion des Radikals zum Py-m-Xylyl-1.9 (N)-pyrrolino-anthranoL-(10) (VIII).

Die blaue Lösung des Radikals in Natronlauge wird durch Natriumhydrosulfit auch in der Hitze nicht verändert. Reduziert man das Radikal in Alkohol mit Zinkstaub und Ammoniak unter Stickstoff auf dem siedenden Wasserbade, so wird die blaue Lösung nach kurzer Zeit entfärbt und enthält nun das Xylyl-pyrrolino-anthranoL. Bei Luft-Zutritt wird aber die Lösung sofort wieder blau, selbst wenn 8 Stdn. mit Zinkstaub und Ammoniak gekocht worden war, und scheidet dann beim Erkalten das Radikal in den bekannten tief violetten Nadeln wieder aus.

Diese Erscheinungen erinnern an die Eigenschaften der blauen Dihydro-Küpen von Indanthren³⁸⁾ und Flavanthren³⁹⁾, deren weitere Reduktion zu den gelben, durch hohe Wasserstoff-Spannung ausgezeichneten Tetrahydro-Küpen nur mit Zinkstaub und Ammoniak unter Stickstoff gelingt.

Hrn. Dr. Max Boetius sagen wir für die Ausführung der Mikro-analysen unseren Dank.

228. Julius v. Braun und Lotty Brauns: Zur Kenntnis der pharmakologisch maßgebenden konstitutiven Momente des Atophans.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 6. April 1927.)

Die eigenartige und wichtige, Harnsäure ausschwemmende Wirkung des Atophans (I) hat in den letzten zwei Jahrzehnten eine lange Reihe von Untersuchungen hervorgerufen, deren Ziel die Beantwortung der Frage war, welche Bausteine des Moleküls für das Zustandekommen der physiologischen Wirkung notwendig sind. Die Antwort, die sich aus dem Vergleich einer großen Anzahl von Atophan-Derivaten und von dem Atophan strukturell ähnlichen Stoffen ergab, lautet dahin¹⁾, daß die ihrem Wesen nach noch nicht restlos geklärte Wirkung auf die Harnsäure-Ausscheidung die Gegenwart eines Chinolinkerns, eines in 2-Stellung befindlichen Arylrestes und

³⁷⁾ siehe das gleichartige Verhalten des Imino-benzophenons: Hantzsch, Kraft, B. 24, 3517 [1891].

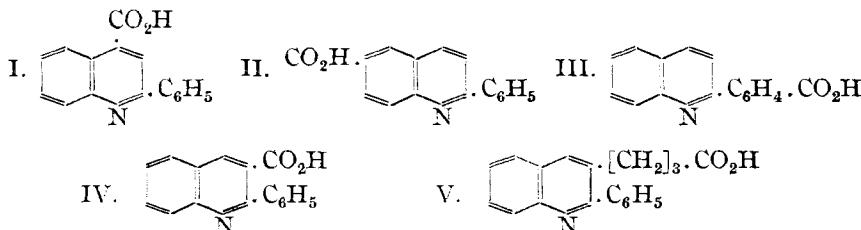
³⁸⁾ Scholl, B. 36, 3416 [1903]; Scholl, Steinkopf, Kabacznik, B. 40, 390, 393 [1907].

³⁹⁾ Scholl, B. 41, 2305, 2308 [1908].

¹⁾ vergl. insbesondere Impens, C. 1914, I 563.

einer Carboxylgruppe verlangt; der Chinolin- und der Arylkomplex können Seitenketten (z. B. Methyl- oder Methoxylgruppen) tragen, die Carboxylgruppe kann in der Ester- oder Amidform auftreten. Was aber experimentell noch nicht untersucht worden ist, das ist der Einfluß der Haftstelle des Carboxyls: es ist in den bisher untersuchten Verbindungen in der Pyridin-Hälfte des Chinolinkerns *para*-ständig zum Stickstoff gebunden.

Im Anschluß an eine kürzlich durchgeführte Untersuchung des dem Atophan strukturell ziemlich nahe stehenden Tetrophans²⁾ haben wir eine Prüfung dieser Frage unternommen und konnten sie klar und einfach beantworten: verschiebt man das Carboxyl in die Benzol-Hälfte des Chinolin-



kerns (II), so erlischt die Wirkung der Phenyl-chinolin-carbonsäure voll und ganz, verschiebt man es in den 2-Arylrest (III), so ist das Resultat das gleiche, läßt man es aber im Pyridin-Ring und verpflanzt lediglich aus Stellung 4 in Stellung 3 (IV), so ist die Änderung der pharmakologischen Wirkung äußerst gering, denn die 2-Phenyl-chinolin-carbonsäure-3 erweist sich als ein fast gleich starkes harnsäure-ausschwemmendes Mittel, wie das Atophan selber. Diese Feststellung erlaubte uns, noch einen Schritt weiter zu gehen und zu prüfen, ob das Carboxyl unmittelbar an den Pyridin-Kern gebunden sein muß oder durch eine Kohlenstoffkette davon getrennt sein kann: denn im Gegensatz zu den der Synthese kaum zugänglichen 2-Phenyl-chinolin-Derivaten mit einem Rest $-\text{[CH}_2\text{]}_n\text{CO}_2\text{H}$ in 4-Stellung kann man die entsprechenden 3-Verbindungen gut gewinnen; am Beispiel der allerdings nicht ganz rein erhaltenen Säure mit $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ in 3-Stellung und besonders am Beispiel der homologen Verbindung V ließ sich zeigen, daß mit der Entfernung des Carboxyls vom Pyridin-Ring die Wirkung erlischt: es muß sich also die Carboxylgruppe — und damit dürfte die Frage nach den pharmakologisch maßgebenden konstitutiven Momenten des Atophans eine völlige Abrundung erfahren haben — unmittelbar am stickstoff-haltigen Ring befinden, wobei es aber unwesentlich ist, ob es sich um die Stellung 3 oder 4 handelt.

Beschreibung der Versuche.

Die Synthese der Verbindungen II, III und IV wurde in der Weise durchgeführt, daß durch Anwendung passenden Ausgangsmaterials methylierte 2-Phenyl-cinchoninsäuren gewonnen wurden, die in Stellung 6, bzw. 4' und 3, die Methylgruppen trugen; dann wurde decarboxyliert und der Methylrest durch Oxydation in Carboxyl verwandelt. Verbindung V wurde gewonnen durch Kondensation von Isatin mit δ -Benzoyl-n-valeriansäure, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}.\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, und darauffolgende

²⁾ A. 451, 1 [1926].

Decarboxylierung, die hier glatt verläuft; weniger glatt findet sie statt bei dem aus Isatin und β -Benzoyl-propionsäure, $C_6H_5.CO.[CH_2]_2.CO_2H$, entstehenden Produkt.

2-Phenyl-chinolin-carbonsäure-6 (II).

Das aus *p*-Methyl-isatin und Acetophenon entstehende, bereits bekannte 6-Methyl-atophan (Paratophan) läßt sich durch Erhitzen — am besten im Vakuum bei 230^0 — glatt decarboxylieren. Das 2-Phenyl-6-methyl-chinolin siedet unter 12 mm um 270^0 , wird schnell fest und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Sprit bei 69^0 .

0.1275 g Sbst.: 0.4015 g CO_2 , 0.0710 g H_2O .

$C_{16}H_{13}N$. Ber. C 87.63, H 5.97. Gef. C 87.83, H 6.23.

Das Chlorhydrat ist nicht ganz leicht löslich in Wasser und schmilzt bei 209^0 , das in Alkohol schwer lösliche Pikrat bei 208^0 .

Bei der Behandlung in Eisessig mit Chromtrioxyd, das wir in einem Überschuß von 50% anwandten, bei Wasserbad-Temperatur bis zur reinen Grünfärbung der Flüssigkeit und Eingießen in viel Wasser, erhält man einen grünlich gefärbten Niederschlag, der unveränderte Base und gebildete Carbonsäure erhält. Durch Ausziehen mit verd. Ammoniak, vorsichtiges Ausfällen mit verd. Salzsäure und Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol erhält man die Verbindung rein.

0.1256 g Sbst.: 0.3537 g CO_2 , 0.0533 g H_2O .

$C_{16}H_{13}O_2N$. Ber. C 77.08, H 4.42. Gef. C 76.83, H 4.75.

Sie schmilzt bei 277^0 , spaltet bis 300^0 kein Kohlendioxyd ab, liefert ein leicht lösliches Na-Salz und ein licht-empfindliches Ag-Salz. Die Ausbeute beträgt nicht ganz 25%.

2-Phenyl-chinolin-carbonsäure-4' (III).

2-*p*-Tolyl-cinchoninsäure kann aus *p*-Tolyl-methyl-keton und Isatin mit fast quantitativer Ausbeute gewonnen werden. Sie schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Sprit bei 211^0 und spaltet bei 250^0 Kohlensäure ab.

0.2996 g Sbst.: 0.8520 g CO_2 , 0.1363 g H_2O .

$C_{17}H_{13}O_2N$. Ber. C 77.54, H 4.98. Gef. C 77.58, H 5.09.

Schön kristallisiert läßt sich (über das Silbersalz) der Methylester erhalten, der bei 101^0 schmilzt.

Die Decarboxylierung der Säure führt (bei $250-260^0$ im Vakuum) sehr glatt zum 2-*p*-Tolyl-chinolin, das nach dem Überdestillieren (Sdp.₁₅ 240^0) schnell erstarrt, aus Äther in großen, rhombischen Tafeln kristallisiert und bei 83^0 schmilzt.

0.2479 g Sbst.: 0.7970 g CO_2 , 0.1353 g H_2O .

$C_{16}H_{13}N$. Ber. C 87.63, H 5.97. Gef. C 87.71, H 6.10.

Sein Pikrat ist schwer löslich in Alkohol und schmilzt bei 194^0 , sein Jodmethylester zeigt den Zers.-Pkt. 192^0 .

Die wie bei der 6-Methyl-Verbindung durchgeführte Oxydation und Aufarbeitung liefert die Verbindung III in schwach gelblich gefärbter Form. Sie kann am besten aus Eisessig umkristallisiert werden und schmilzt dann bei 248^0 ; Kohlensäure-Abspaltung tritt auch hier bis 300^0 nicht ein.

0.1377 g Sbst.: 0.3884 g CO_2 , 0.0577 g H_2O .

$C_{16}H_{13}O_2N$. Ber. C 77.08, H 4.45. Gef. C 76.95, H 4.69.

Der auch hier gut krystallisierende — über das licht-empfindliche Silbersalz gewonnene — Methylester zeigt den Schmp. 154°.

2-Phenyl-chinolin-carbonsäure-3 (IV).

Isatin und Phenyl-äthyl-keton, $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_3$, liefern unter den üblichen Bedingungen die 2-Phenyl-3-methyl-cinchoninsäure als feines, in Wasser und Alkohol schwer lösliches Pulver, das bei 299° schmilzt und dabei CO_2 abgibt.

0.1538 g Sbst.: 0.4368 g CO_2 , 0.0676 g H_2O .

$C_{17}H_{13}O_2N$. Ber. C 77.54, H 4.97. Gef. C 77.58, H 4.93.

Das bei der CO_2 -Abgabe resultierende 2-Phenyl-3-methyl-chinolin destilliert im Vakuum um 250° als farbloses, sehr zähes Öl über, das nach mehrstündigem Stehen restlos erstarrt und dann bei 43° schmilzt

0.1223 g Sbst.: 0.3918 g CO_2 , 0.0667 g H_2O .

$C_{16}H_{13}N$. Ber. C 87.63, H 5.97. Gef. C 87.41, H 6.1.

Sein Pikrat zeigt den Schmp. 205°, sein in schönen gelben Nadeln krystallisierendes Jodmethyletat 235°.

Die Oxydation lässt sich hier vorteilhafter in 20-proz. Schwefelsäure unter Turbinieren durchführen. Beim ganz schwachen Ansäuern der ammoniakalisch gemachten und filtrierten Lösung tritt zunächst nur schwache Trübung auf, nach 1-tägigem ruhigem Stehen scheidet sich Verbindung IV in schönen, langen, sofort ganz reinen Nadeln ab. Die Ausbeute beträgt hier auch rund 25%.

0.1117 g Sbst.: 0.3149 g CO_2 , 0.0471 g H_2O .

$C_{16}H_{11}O_2N$. Ber. C 77.09, H 4.45. Gef. C 76.91, H 4.72.

Die 2-Phenyl-chinolin-carbonsäure-3 schmilzt bei 226°, löst sich ganz wenig in heißem Wasser, etwas mehr in Alkohol und spaltet beim Erhitzen kein Kohlendioxyd ab. Der Äthylester ist ölig und unzersetzt destillierbar (Sdp.₁₃ 195°), der Methylester fest und schmilzt bei 84°.

2-Phenyl-3-[γ -carboxy-n-propyl]-chinolin (V).

Isatin und β -Benzoyl-propionsäure setzen sich miteinander genau so leicht und glatt wie Isatin und Acetophenon um. Die dunkelrote, alkalische Lösung scheidet nach dem Ansäuern nur ganz langsam die 2-Phenyl-3-[carboxy-methyl]-cinchoninsäure als farblosen, aus Eisessig in feinen Krystallchen herauskommenden Niederschlag ab.

0.1370 g Sbst.: 0.3536 g CO_2 , 0.0494 g H_2O .

$C_{18}H_{13}O_4$. Ber. C 70.34, H 4.26. Gef. C 70.41, H 4.01.

Die Dicarbonsäure schmilzt bei 260° unter Aufschäumen; Kohlendioxyd wird dabei zwar abgespalten, daneben aber findet eine tiefergründende Zersetzung statt, die wir weder durch kurzes Arbeiten, noch durch starkes Herabsetzen des Druckes so weit vermindern konnten, um ein ganz analysenreines Decarboxylierungs-Produkt zu bekommen.

Günstiger liegen die Verhältnisse, wenn man von der δ -Benzoyl-n-valeriansäure ausgeht, die man nach Borsche und Wollemann³⁾ aus Adipinsäurechlorid und Benzol bereiten kann. Das daraus mit Isatin entstehende Kondensationsprodukt — die 2-Phenyl-3-[γ -carboxy-n-propyl]-cinchoninsäure — scheidet sich beim Ansäuern der alkalischen Lösung auch langsam ab und kann gut aus Alkohol umkrystallisiert werden.

³⁾ B. 45, 3716 [1912].

0.1357 g Sbst.: 0.3562 g CO₂, 0.0648 g H₂O.

C₂₀H₁₇O₄N. Ber. C 71.64, H 5.07. Gef. C 71.61, H 5.34.

Die Dicarbonsäure schmilzt bei 278° und schäumt dabei auf. Arbeitet man im Vakuum und mit nicht zu großen Mengen, so läßt sich die Decarboxylierung so einheitlich durchführen, daß die Herausarbeitung der reinen, CO₂-ärmeren Verbindung mit 60% Ausbeute gelingt. Man erwärmt auf 280°, bis die Gasentwicklung aufhört, läßt die Schmelze erkalten, löst in Alkohol, filtriert von geringen Beimengungen, verdunstet den Alkohol zum größten Teil, löst den Rückstand in verd. Salzsäure und neutralisiert möglichst genau mit Soda, wobei die neue Chinolin-carbonsäure in farblosen Flocken ausfällt. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Alkohol kann sie dann rein vom Schmp. 187° erhalten werden.

0.1234 g Sbst.: 0.3536 g CO₂, 0.0680 g H₂O.

C₁₈H₁₇O₂N. Ber. C 78.32, H 5.84. Gef. C 78.17, H 6.16.

Daß es die direkt am Pyridin-Kern befindliche 4-Carboxylgruppe ist, die bei der Decarboxylierung eliminiert wird, halten wir auf Grund aller vorhergehenden Beobachtungen für völlig sicher.

Von den Salzen der Säure ist das Na-Salz in Wasser sehr leicht löslich, das Silber-salz licht-empfindlich, der daraus gewonnene Methylester ölig.

229. Julius v. Braun und Otto Bayer: Synthese des achtgliedrigen 7.8-Benzo-heptamethylenimins.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 7. April 1927.)

In der monocyclischen Reihe versagen die für die Gewinnung des Pyrrolidins und Piperidins anwendbaren Methoden (intramolekulare Alkylierung von ω -Chlor-aminen Cl.[CH₂]_n.NH₂ und Ammoniak-Austritt aus Diaminen NH₂.[CH₂]_n.NH₂) dort, wo es sich um die Darstellung des achtgliedrigen Heptamethylenimins, [CH₂]₇>NH, handelt¹⁾, während sich der Ringschluß zum siebengliedrigen Hexamethylenimin noch in bescheidenem Umfang durchführen läßt²⁾. Nachdem der Vergleich der monocyclischen Ringimine mit einer größeren Zahl ihrer Benzoderivate die empirische Regel ergeben hatte, daß bei dem Ringschluß dieser letzteren Klasse von cyclischen Verbindungen eine in die Kette eingeflochtene Seite des Benzol-Sechsecks mit ihren zwei Kohlenstoffatomen im wesentlichen die Rolle einer einzigen Methylengruppe spielt³⁾, war es sehr wahrscheinlich, daß ein neungliedriges Ring-Homologes des Tetrahydro-chinolins und -isochinolins sich ebensowenig wie das Heptamethylenimin würde gewinnen lassen, daß dagegen diejenigen Methoden, die uns in den letzten Jahren⁴⁾ erlaubt haben die sämtlichen, theoretisch denkbaren, siebengliedrigen Ring-Homologen des Tetrahydro-chinolins und -isochinolins zu fassen, uns wenigstens in bescheidenem Umfang gestatten würden, ihre um ein CH₂-Glied reicherden Homologen I bis III zu gewinnen.

¹⁾ J. v. Braun und C. Müller, B. 39, 4110 [1906]. Die Frage, ob der in sehr geringem Umfange beim Alkamin CH₃.CH(OH).[CH₂]₆.NH₂ stattfindende Wasser-Austritt (S. Gabriel, B. 43, 356 [1910]) zum achtgliedrigen Ringimin führt, ist ungeklärt.

²⁾ B. 38, 3083 [1905], 43, 2853 [1910]. ³⁾ B. 58, 2765 [1925].

⁴⁾ B. 45, 3376 [1912], 56, 690 [1923], 58, 2765 [1925].