

im Vak. konzentrierte klare Filtrat mit trockenem Äther. Es wird mit Äther gut ausgewaschen, der Rückstand in Aceton gelöst und wieder mit Äther gefällt. Ausb. 23.9 g (79.4% d. Th.).

0.2128 g Sbst.: 7.05 ccm n_{10}° -AgNO₃.

C₁₄H₂₀O₄NCl (301.5). Ber. Cl 11.79. Gef. Cl 11.75.

0.3192 g Sbst. verbr. 10.60 ccm n_{10}° -NaOH (ber. 10.60 ccm).

Verseifungszahl: 0.3344 g Sbst. verbr. 21.49 ccm n_{10}° -NaOH (ber. 22.20 ccm).

***p*-Nitrobenzoesaures Salz des *p*-Nitrobenzoesäure-diäthylaminoäthyl-esters.**

Beispiel einer unvollständigen Umlagerung.

Zu einer Aufschlammung von 7 g *p*-Nitrobenzoesäure in 25 ccm Isopropylalkohol gibt man eine Lösung von 6 g Diäthylchloräthylamin, in derselben Menge Isopropylalkohol, wobei alles in Lösung geht. Man kocht kurz auf und kühlt ab. Die ausgeschiedene Substanz (9 g) ist in Wasser wenig löslich, reagiert lackmus-neutral und enthält weder ionisiertes, noch organisch gebundenes Chlor. Sie läßt sich aus Isopropylalkohol umkrystallisieren und zeigt dann den Zers.-Pkt. 125—129°. Beim Versetzen mit Salzsäure in der Kälte erhält man die freie *p*-Nitrobenzoesäure vom Schmp. 237—238°. Erhitzt man dann das Filtrat weiter mit Salzsäure, so scheidet sich nach und nach eine weitere Menge *p*-Nitrobenzoesäure aus, die durch Verseifung des Esters entstanden ist.

Versetzt man das Salz mit Pottasche und schüttelt die erhaltene Base mit Äther aus, so läßt sie sich mittels alkohol. Salzsäure in das bekannte salzsaure Salz überführen. Nach Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol Schmp. 174.5—176°.

0.4058 g Sbst.: 13.35 ccm n_{10}° -AgNO₃.

C₁₃H₁₉O₄N₂Cl (302.5). Ber. Cl 11.73. Gef. Cl 11.69.

Das isopropylalkoholische Filtrat von der ursprünglichen Umsetzung wird im Vak. eingedampft und mit Äther versetzt. Man erhält das leicht wasserlösliche salzsaure Diäthylchloräthylamin, das nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther oder Aceton-Äther die richtigen Analysenwerte ergibt.

279. Ernst Späth und Friedrich Kuffner: Über das Pyracridon (= α -Chinochinolon) (XIV. Mitteil. über Peganin).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 11. Juli 1938.)

Beim Verschmelzen von 2-Chlor-pyridin-carbonsäure-(5) (6-Chlor-nicotinsäure, Ia) mit Anthranilsäure erhielt A. Reissert¹⁾ eine Carbonsäure C₁₃H₈O₃N₂, welcher er die Formel II zuerteilte. Die daraus durch Decarboxylierung entstehende hellgelbe Verbindung vom Schmp. 210° faßte er demgemäß als α -Chinochinolon (III) auf. Es ist eine charakteristische einsäurige Base, die wohlkrystallisierte Salze liefert.

O. Seide²⁾ hat eine Verbindung mit fast übereinstimmenden Eigenschaften dargestellt, indem er 2-Amino-pyridin mit 2-Chlor-benzoe-

¹⁾ B. 28, 119 [1895].

²⁾ A. 440, 311 [1924].

säure kondensierte. Er betrachtete den erhaltenen Stoff als identisch mit dem α -Chinochinolon von A. Reissert. In seinem Verhalten zeigte das α -Chinochinolon in mehrfacher Hinsicht Eigenschaften, die nach Seide mit der von Reissert angenommenen acridonartigen Konstitution nicht im Einklang standen: Es verhielt sich indifferent gegen Carbonylreagenzien, ließ sich weder acetylieren noch benzoylieren und kuppelte auch nicht mit Diazolösungen. Überdies löste es sich in der Hitze in Ätzalkalien. Da sich das α -Chinochinolon auch bei der Umsetzung mit Phosphorhaloiden und bei Reduktionsversuchen abweichend von Acridon verhielt, nahm Seide an; daß die Konstitution III für das α -Chinochinolon zu verwerfen ist. Die vorstehende Argumentation von Seide hat aber unseres Erachtens nur beschränkten Wert, da sich das Acridon nach C. Gräbe und K. Lagodzinski³⁾ hinsichtlich mancher der erwähnten Reagenzien ebenso verhält wie das α -Chinochinolon.

Zur Aufstellung einer neuen Formel für das erhaltene α -Chinochinolon hat Seide die folgende Überlegung angestellt: Da das 2-Amino-pyridin (VIII) häufig in der tautomeren Diiminform (IV) reagiert, war zu erwarten, daß seine Umsetzung mit 2-Chlor-benzoesäure zu der Verbindung V führen werde. Dies konnte Seide dadurch stützen, daß bei der Oxydation des α -Chinochinolons mit Kaliumpermanganat das 2.4-Dioxy-chinazolin erhalten wurde, woraus das Vorhandensein eines Chinazolonringes im α -Chinochinolon gemäß der Formel V deutlich hervorging.

Einige Zeit später hat C. Räth⁴⁾ in einer interessanten Arbeit 2-Chlor-pyridin (Ib) mit Anthranilsäure umgesetzt und dabei ebenfalls eine Base erhalten, die dem α -Chinochinolon Reisserts in allen Eigenschaften gleich. Räth nahm hierfür die Reissertsche Formel III an und stellte fest, daß die Verbindung, die er Pyracridon nannte, im Gegensatz zu der von Seide beschriebenen Base in Alkali nicht löslich ist. Zu ganz ähnlichen Befunden kamen P. K. Bose und D. Ch. Sen⁵⁾. Räth vermutete, daß die Verbindung von Seide ein Isomeres des Reissertschen α -Chinochinolons ist. In einer neueren Mitteilung haben O. A. Seide und G. W. Tschelinzew⁶⁾ die Kondensation von 2-Chlor-pyridin mit Anthranilsäure nachgearbeitet und durch direkten Vergleich nachgewiesen, daß das Räthsche Pyracridon mit dem Seideschen α -Chinochinolon identisch ist. Bei der Kaliumpermanganat-Oxydation erhielten sie 4-Oxy-chinazolin, das durch die Mischprobe identifiziert wurde. Früher hatte Seide durch Oxydation des α -Chinochinolons das 2.4-Dioxy-chinazolin gewonnen.

Uns interessierte die Frage der Konstitution des α -Chinochinolons deshalb, weil wir⁷⁾ vor einiger Zeit die Base X auf einem durchsichtigen und völlig eindeutigen Weg dargestellt hatten. Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über das Peganin, welches ein Alkaloid von *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae) und von *Adhatoda vasica* (L.) Nees (Acanthaceae) vorstellt, haben wir XII als ein Ringhomologes von Pegen-(9) nach den in der Peganinreihe erprobten Verfahren synthetisiert. Zu diesem Zwecke kondensierten wir bei 160—190° Isatosäureanhydrid (VI) mit Piperidon (VII) zu dem

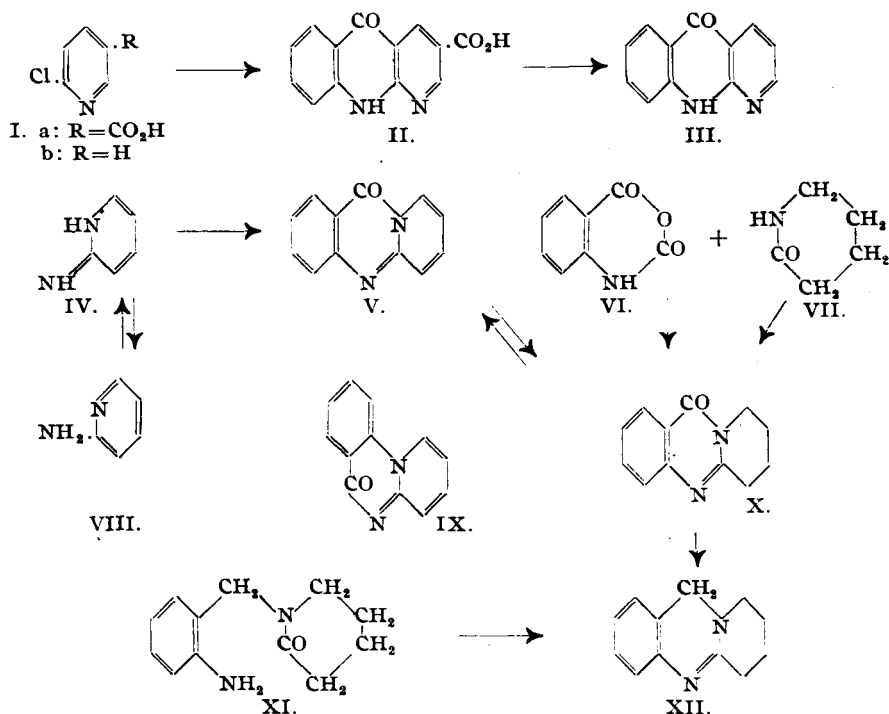
³⁾ A. 276, 46 [1893]. ⁴⁾ A. 486, 284 [1931].

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 1931, 2840.

⁶⁾ Chem. Journ. Ser. A. Journ. allgem. Chem. [russ.: Chim. Shurn. Sser. A, Shurn. obschtsch. Chim.] 7 [69], 2314 [1937] (C. 1938 I, 601).

⁷⁾ B. 68, 2221 [1935].

Lactam X, welches somit das 1.2.3.4-Tetrahydro-Derivat⁸⁾ der Verbindung V vorstellt. Schon diese Darstellung ist für die angenommene Konstitution X beweisend, da auf diesem Wege keine störenden Tautomerieerscheinungen zu erwarten sind. Wenn wir aber wegen der höheren Reaktionstemperatur dennoch irgendwelche Zweifel offen lassen wollen, so können sie durch folgende Umsetzungen restlos zerstreut werden: Die CO-Gruppe der Verbindung X



wurde von E. Späth und N. Platzer⁷⁾ durch Behandeln mit Zinkstaub und Essigsäure reduziert und so die Base XII erhalten. Dieselbe Base XII entstand auch durch Ringschluß aus dem *N*-(*o*-Amino-benzyl)-piperidon (XI). Dieser Weg ist vollkommen eindeutig und erlaubt einen strengen Rückschluß auf die Konstitution der von uns als X formulierten Verbindung.

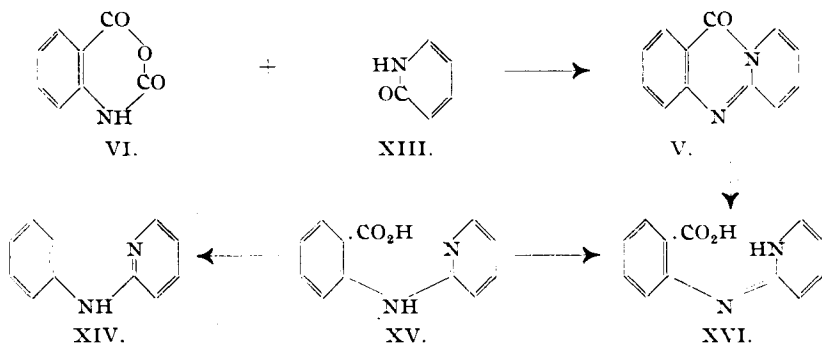
In der vorliegenden Arbeit haben wir das Pyracridon und das α -Chinochinolon auf den von Räth⁴⁾ und von Seide²⁾ beschriebenen Wegen dargestellt und durch die Mischprobe bestätigt, daß die angesprochene Identität zu Recht besteht. Ferner haben wir die nach beiden Verfahren erhaltenen Präparate, Pyracridon und α -Chinochinolon, in Eisessig mit Pd-Mohr bei Zimmertemperatur hydriert und hierbei glatt das Tetrahydro-Derivat (X) isolieren können. Dieses war nach dem Ergebnis der Mischprobe mit der von Späth und Platzer bereiteten Verbindung X identisch. Da die Konstitution der Verbindung X nach den Arbeiten der letztgenannten Autoren feststeht, kommt dem Pyracridon (α -Chinochinolon) nur die Formel V zu.

⁸⁾ Bezifferung analog der Peganreihe, vergl. B. 68, 700 [1935], Anm. 3a.

Die Formel IX kommt nach der Synthese von Räth und unserem vorliegenden Befund keinesfalls mehr in Betracht.

Zur Ergänzung des Konstitutionsbeweises für das Pyracridon (α -Chinochinolon) haben wir die nach Späth und Platzer dargestellte Base X mit Palladiummohr katalytisch dehydriert und dabei Pyracridon isoliert. Es bildet eine blaßgelbe Verbindung, welche in der Hitze, z. B. bei der Hochvakuumsublimation, sattgelbe Nadeln liefert, die beim Erkalten rasch wieder heller werden. In kalter 5-proz. wäßriger Natronlauge ist es entsprechend den Angaben von Räth zunächst nicht löslich, geht aber beim Erhitzen in Übereinstimmung mit dem Befund von Seide glatt in Lösung.

Eine weitere, die Konstitution sichernde Synthese des Pyracridons (V) führten wir durch Kondensation von 2-Oxy-pyridin (XIII) mit Isato-säureanhydrid (VI) durch. Die bei dieser Reaktion in 18-proz. Ausbeute dargestellte Verbindung schmolz bei 213—214° und war mit den auf anderen Wegen erhaltenen Präparaten identisch. Dagegen reagiert nach Bose und Sen⁵⁾ das 2-Oxy-pyridin nicht mit Anthranilsäure unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid.



Es verbleibt noch die Frage, wieso die Umsetzung von 2-Chlor-pyridin und Anthranilsäure, welche Verbindungen ja beide keine Tautomerie-Fähigkeit besitzen, zu einer anderen Base als zu der von Räth sowie Bose und Sen erwarteten von der Formel III führen kann. Offenbar stellt, wie auch Seide annimmt, die erste Stufe der Austritt von HCl unter Bildung von *N*-(2-Pyridyl)-anthranilsäure (XV) vor. Diese Verbindung reagiert sodann in der tautomeren Form (XVI) und schließt hierauf den Ring zum Pyracridon (V). Für diese Annahme spricht der Umstand, daß sowohl Räth⁴⁾ als auch Bose und Sen⁵⁾ als Nebenprodukt das durch Decarboxylierung des angenommenen Zwischenproduktes XV gebildete Anilido-2-pyridin (XIV) isolieren konnten.

Weder die Bezeichnung Pyracridon noch der Name α -Chinochinolon, welche beide auf die Struktur III Bezug nehmen, ist gut geeignet, die richtige Konstitution V wiederzugeben. Wenn auch Seide die Verbindung richtig als 2.3-Dihydrobenz-chinazolon-(4) benennt, schlagen wir dennoch vor, daneben den kürzeren Namen Pyracridon, den Räth zuerst verwendet hat, beizubehalten. Dieser wird übrigens auch in der Patentliteratur verwendet, wo Pyracridon-Abkömmlinge nach Arbeiten von Räth wegen gewisser, wertvoller Heilwirkungen in neuerer Zeit eine Rolle spielen.

Beschreibung der Versuche.

Pyracridon wurde nach der Vorschrift von R  th⁴⁾ dargestellt. Es ging in schwefelgelben Krystallen bei 180—200° (Luftbad) und 1 mm über; beim Erkalten nahmen die Krystalle bald wieder die ursprüngliche blaßgelbe Farbe an. Schmp. nach dem Umlösen aus Methanol: 213—214° (Vak.-Röhrchen). Die Verbindung erstarrt leicht wieder und schmilzt dann bei der gleichen Temperatur. Pyracridon löst sich zunächst nicht merklich in wässriger Lauge, leicht beim Erhitzen oder bei längerem Stehenlassen bei 20°.

  -Chinochinolon wurde nach den Angaben von Seide²⁾ erhalten. Es schmolz bei 213—214° (Vak.-Röhrchen) und gab im Gemisch mit dem oben beschriebenen Pyracridon keine Erniedrigung des Schmelzpunkts. Auch das Gemisch erstarrte nach dem Durchschmelzen sofort und zeigte nochmals den Schmp. 213—214°.

Eine weitere Bildungsweise des Pyracridons fanden wir in der Umsetzung von 2-Oxy-pyridin mit Isatos  ureanhydrid: 0.6 g Isatos  ureanhydrid wurden mit 0.35 g 2-Oxy-pyridin im Sublimationsr  hrchen zunächst 7 Min. auf 200° und dann 15 Min. auf 250° erhitzt. Bei der Destillation ging bei 140—150°/1 mm ein farbloses, leicht krystallisierendes Produkt über, dann folgte bei 180—200° die Sublimation des Pyracridons in schwefelgelben Nadeln. Die Ausbeute war 0.13 g, das sind 18% d. Th.; Schmp. nach dem Umlösen aus Methanol + Wasser: 213—214° (Vak.-Röhrchen). Die Mischprobe erwies die Identität mit den Verbindungen von Räth und von Seide.

0.5 g der nach Seide dargestellten Verbindung (V) wurden in 13 ccm Eisessig mit 0.2 g aushydriertem Pd-Mohr bei 21° katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 130 ccm Wasserstoff (ber. für 2 Doppelbindungen bei 751 mm, 21°: 125 ccm) wurde die Hydrierung unterbrochen, die Lösung mit Wasser verdünnt, vom Metall getrennt und mit Soda alkalisch gemacht. Die reichlich ausgeschiedenen rein weißen Krystalle wurden abgesaugt und aus Äther umkrystallisiert. Sie schmolzen nach Hochvakuumdestillation (0.03 mm, 130—140° Luftbadtemperatur) bei 99—100°, wenn sie ohne Luftzutritt nach der Destillation eingeschmolzen wurden. Unter Berücksichtigung des aus der Mutterlauge durch Äther extrahierbaren Anteils betrug die Ausbeute an schmelzpunktreiner Verbindung (X) 0.466 g. Im Gemisch mit der nach Späth und Platzer⁷⁾ dargestellten Verbindung der gleichen Konstitution trat keine Schmelzpunktserniedrigung auf.

In gleicher Weise wurden 0.5 g des nach Räth dargestellten Pyracridons hydriert und dieselbe Verbindung erhalten, wie durch Schmelzpunkt und Mischprobe dargetan wurde.

0.1 g der Verbindung X, welche aus Isatos  ureanhydrid und Piperidin nach Späth und Platzer erhalten worden war, wurde mit 0.1 g Pd-Mohr 10 Min. auf 210° (Metallbad) und dann noch 2 Std. auf 275° erhitzt. Bei anschließender Sublimation bei 1 mm ging bei 200° (Luftbad) das Pyracridon in charakteristischen gelben Krystallen über, die bei 213—214° (Vak.-Röhrchen) schmolzen und im Gemisch mit der nach Räth oder nach Seide dargestellten Verbindung V keine Schmelzpunkts-Depression zeigten. Ausb. 0.035 g.