

183. Karl Gleu, Siegfried Nitzsche und Alfred Schubert: Die Einwirkung von Phosphoroxychlorid und Oxalylchlorid auf Acridone.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Jena.]

(Eingegangen am 27. April 1939.)

I) Additionelle Acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindungen.

Die gegenwärtig wichtigste Methode zur Durchführung des Acridonringschlusses der *N*-Aryl-anthranilsäuren beruht auf der Verwendung von Phosphoroxychlorid als Kondensationsmittel¹⁾. Dabei erhält man bei der üblichen Arbeitsweise unter Anwendung eines Überschusses an Phosphoroxychlorid die 9-Chlor-acridine, die durch Hydrolyse mehr oder weniger leicht in Acridone übergehen.

Was den Mechanismus des Acridonringschlusses durch Phosphoroxychlorid angeht, so herrscht allgemeine Übereinstimmung darüber, daß zunächst Acridone entstehen, die ihrerseits durch das überschüssige Phosphoroxychlorid in 9-Chlor-acridine umgewandelt werden. In dieser Weise formulieren z. B. Lehmstedt und Schrader²⁾ den Vorgang bei der Kondensation, ohne im einzelnen eine nähere Begründung zu geben. Außer durch allgemeine Überlegungen wird die primäre Acridonbildung durch Versuchsergebnisse von Drosdow³⁾ gestützt, aus denen hervorgeht, daß ohne einen Überschuß von Phosphoroxychlorid aus *N*-Phenylanthranilsäure Acridon entsteht, während bei Anwendung von überschüssigem Phosphoroxychlorid 9-Chlor-acridin erhalten wird.

Wenn somit die vorangehende Bildung von Acridonen bei der Kondensation der *N*-Aryl-anthranilsäuren durch Phosphoroxychlorid feststeht, so ist doch die Auffassung irrig, daß die Acridone bei der Einwirkung von überschüssigem Phosphoroxychlorid direkt in 9-Chlor-acridine übergehen. Die Lösungen von Acridon in Phosphoroxychlorid enthalten weder Acridon noch 9-Chloracridin, sondern sehr definierte Substanzen, deren Zusammensetzung formal einer Additionsverbindung aus 1 Mol. Acridon und 1 Mol. Phosphoroxychlorid entspricht.

Dabei ist es gleichgültig, ob man die *N*-Aryl-anthranilsäuren durch überschüssiges Phosphoroxychlorid kondensiert, oder ob man die fertigen Acridone unter Erwärmen in Phosphoroxychlorid löst. In beiden Fällen enthält die Phosphoroxychloridlösung dieselben Substanzen, so daß im folgenden nur auf die vollkommen glatte Additionsreaktion von Phosphoroxychlorid an Acridone Bezug genommen wird. Die Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Acridone verläuft ohne Wasserabspaltung und demgemäß ohne Entwicklung von Chlorwasserstoff, während bei der Kondensation der *N*-Aryl-anthranilsäuren selbstverständlich ein Teil des Phosphoroxychlorids durch das austretende Wasser hydrolysiert wird.

N-substituierte Acridone bzw. *N,N*-disubstituierte Aryl-anthranilsäuren verhalten sich ganz entsprechend. Beim Erwärmen mit Phosphoroxychlorid bilden sich definierte Substanzen, die der Bruttozusammensetzung nach als Additionsverbindungen aus 1 Mol. *N*-substituierten Acridon und 1 Mol. Phosphoroxychlorid formuliert werden können.

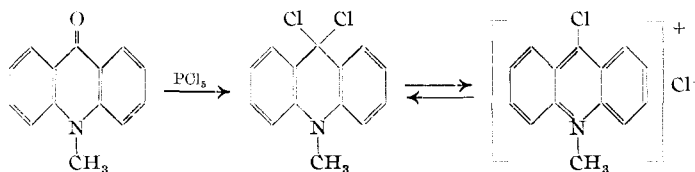
¹⁾ O. J. Magidson u. A. M. Grigorowski, B. **66**, 866 [1933].

²⁾ K. Lehmstedt u. K. Schrader, B. **70**, 838 [1937].

³⁾ N. S. Drosdow, C. **1934** II, 3762.

II) Acridon-dichloride.

Von Fischer und Demeler⁴⁾ ist vor langer Zeit aus *N*-Methyl-acridon durch Einwirkung eines Gemisches aus Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid eine Substanz erhalten und analysiert worden, die diese Autoren als *N*-Methyl-9-chloracridinium-chlorid auffassen. Die Reaktion ist so zu verstehen, daß das Phosphorpentachlorid in normaler Weise das *N*-Methyl-acridon in *N*-Methyl-acridon-dichlorid verwandelt, das sich dann in das tautomere quaternäre 9-Chlor-acridinium-chlorid umlagert:

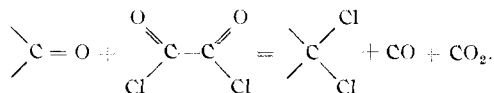


Das Phosphoroxychlorid, das bei der Umsetzung aus dem Phosphorpentachlorid entsteht und im übrigen von Anfang an als Lösungsmittel im Überschuß vorliegt, ist im Sinne dieser Formulierungen ohne Einfluß.

Die Nacharbeit der Vorschrift zur Darstellung des vermeintlichen *N*-Methyl-acridon-dichlorids hat ergeben, daß die präparativen Feststellungen von Fischer und Demeler richtig sind. Dagegen ist in den Analysen ein Irrtum insofern unterlaufen, als der Phosphorgehalt übersehen wurde. Das Produkt von Fischer und Demeler ist nichts anderes als die etwas unreine *N*-Methyl-acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindung, die in reinem Zustande sofort erhalten wird, wenn man in der Fischerschen Vorschrift das Phosphorpentachlorid wegläßt und *N*-Methyl-acridon nur mit Phosphoroxychlorid erwärmt. Die Umsetzung des *N*-Methyl-acridons nach Fischer beruht also nicht auf der Wirkung des Phosphorpentachlorids, sondern ist im wesentlichen durch das Phosphoroxychlorid bedingt.

Es dürfte kaum ein Zweifel darüber bestehen, daß Phosphorpentachlorid allein bei Abwesenheit von Phosphoroxychlorid die *N*-substituierten Acridone glatt in Acridondichloride bzw. in die tautomeren 9-Chlor-acridiniumchloride umwandelt. Zur Darstellung der Acridondichloride eignet sich Phosphorpentachlorid auf jeden Fall nicht, denn selbst wenn man von reinem Phosphorpentachlorid ausgeht, so entsteht während der Reaktion Phosphoroxychlorid, das seinerseits noch nicht umgesetztes Acridon mit großer Leichtigkeit angreift und in die charakteristischen und beständigen Acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindungen überführt.

Bei dieser Sachlage ist die Frage von Interesse, wie sich Oxalylchlorid gegen Acridone verhält. Nach Staudinger⁵⁾ ist bekanntlich Oxalylchlorid ein ausgezeichnetes Mittel, um Ketone in Ketodichloride zu verwandeln. Die Reaktion geht so vor sich, daß im Endeffekt die beiden Chloratome des Oxalylchlorids das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe ersetzen, während ein Gemisch aus Kohlenoxyd und Kohlendioxyd gasförmig entweicht:



⁴⁾ O. Fischer u. K. Demeler, B. **32**, 1309 [1899].

⁵⁾ H. Staudinger, B. **42**, 3966 [1909].

Die *N*-substituierten Acridone verhalten sich nach unseren Beobachtungen ganz analog. Bei der Reaktion in heißem Xylol fallen die Acridondichloride aus, wobei eine deutliche Gasentwicklung (CO und CO_2) zu beobachten ist. Die Analyse der abgeschiedenen Substanzen zeigt eindeutig, daß in diesem Falle die zu erwartenden Acridondichloride vorliegen. Additionsverbindungen aus Acridon und Oxalylchlorid lassen sich dabei nicht fassen. Das unterschiedliche Verhalten von Oxalylchlorid und Phosphoroxychlorid gegenüber Acridonen wird bei der Besprechung der Struktur der Phosphoroxychlorid-Additionsprodukte erklärt werden.

Unter der Bezeichnung „Acridondichlorid“ soll bei diesen Ausführungen nicht die spezielle desmotrope Form des wahren Ketodichlorids im Gegensatz zum 9-Chlor-acridinium-Chlorid verstanden werden, sondern die tautomer reagierende Substanz schlechthin. Aus dem salzartigen Charakter dieser Verbindungen, der sich in der leichten Wasserlöslichkeit und in der Unlöslichkeit in Xylol und ähnlichen indifferenten organischen Lösungsmitteln ausdrückt, ist sogar zu schließen, daß diese „Acridon-dichloride“ im wesentlichen in der ionoiden 9-Chlor-acridinium-chlorid-Form vorliegen. Es haben sich bisher nicht einmal Andeutungen dafür ergeben, daß die beiden desmotropen Formen getrennt existenzfähig sind. Demgemäß gehen die nicht *N*-substituierten Acridone durch Oxalylchlorid in die Hydrochloride der 9-Chlor-acridine über, die in dem erläuterten Sinne auch als gewöhnliche Acridondichloride bezeichnet werden können.

III) Die Struktur der Acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindungen

Die Umsetzung zwischen Acridonen und Phosphoroxychlorid erfolgt so, daß sich 1 Mol. Phosphoroxychlorid an 1 Mol. Acridon anlagert,¹ ohne daß dabei weitere Substanzen hinzukommen oder abgespalten werden. Die Summenformel erweckt demgemäß den Eindruck einer Additionsverbindung, von der man erwarten müßte, daß in den Reaktionen die Natur der beiden Komponenten wieder zutage tritt.

Das ganze Verhalten der Acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindungen zeigt aber eindeutig, daß hier grundsätzlich neue Stoffe vorliegen mit ganz spezifischen Eigenschaften, die den Komponenten in keiner Weise zukommen. Vor allem sind diese neuen Verbindungen durch eine große Reaktionsfähigkeit ausgezeichnet, die sich zu neuartigen Synthesen ausnützen läßt, worüber demnächst einige Mitteilungen erfolgen werden. Auf die Wiedergabe dieser Reaktionen im einzelnen kann deshalb an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

Zur Beurteilung der Konstitution der Acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindungen genügen folgende Tatsachen:

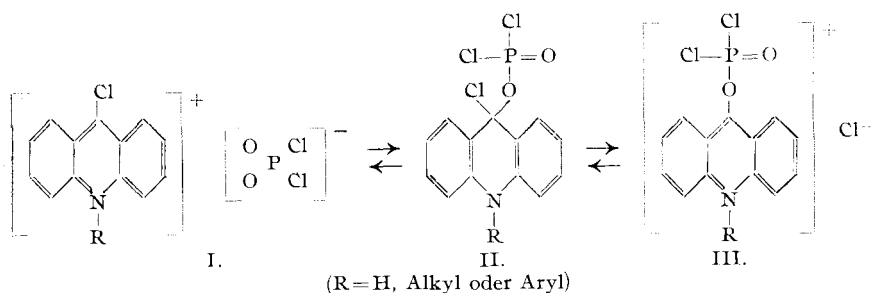
1) Die Substanzen haben salzartigen Charakter, denn sie lösen sich glatt in kaltem Wasser, dagegen sind sie in organischen Lösungsmitteln wie Äther, Benzol usw. unlöslich.

2) Die nicht *N*-substituierten Phosphoroxychlorid-Acridone liefern bei der Hydrolyse in quantitativer Ausbeute die entsprechenden 9-Chlor-acridine. Dabei ist vorausgesetzt, daß die Bedingungen so gewählt werden, daß eine Weiterhydrolyse der 9-Chlor-acridine zu den Acridonen nicht eintritt.

3) Die Verbindungen aus *N*-substituierten Acridonen und Phosphoroxychlorid verhalten sich grundsätzlich genau so wie im unsubstituierten Falle.

Daraus ist zu schließen, daß auch diese Verbindungen am C-Atom 9 ein Chloratom enthalten; wegen des quaternären Charakters der Salze kann bei der Hydrolyse kein 9-Chlor-acridin, sondern nur *N*-substituiertes Acridon entstehen. Das 9-Chlor-Atom ist sehr beweglich und bedingt zahlreiche schon in der Kälte so gut wie augenblicklich verlaufende Umsetzungen. In dieser Hinsicht sei hier nur die Acridonanilbildung erwähnt, die Fischer und Demeler⁶⁾ schon für ihr vermeintliches *N*-Methyl-9-chlor-acridinium-chlorid beschrieben haben.

Aus dem unter den mildesten Bedingungen verlaufenden quantitativen Übergang der Acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindungen in 9-Chlor-acridine folgt zunächst, daß bei der Bildung der „Additionsprodukte“ ein Platzwechsel des Acridon-Sauerstoffatoms mit einem Chloratom des Phosphoroxychlorids stattfindet. Der Platzwechsel als solcher kann durch drei Formulierungen ausgedrückt werden:



Wegen des ausgesprochen salzartigen Charakters scheidet die zweite Formel aus und die letzte wegen des quantitativen Übergangs in 9-Chlor-acridin für R = H. Die Acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindungen sind demgemäß nach Formel I aufzufassen als: „9-Chlor-acridinium-dichlorphosphate“.

Damit ist erstmalig die Darstellung von Salzen der Dichlorphosphorsäure $\text{H}[\text{PO}_2\text{Cl}_2]$ gelungen. Diese Säure ist neben der Chlorsulfonsäure und der Überchlorsäure ein Glied der „komplexhomologen“ Reihe: $\text{H}[\text{PO}_2\text{Cl}_2]$, $\text{H}[\text{SO}_3\text{Cl}]$, $\text{H}[\text{ClO}_4]$.

Salze der entsprechenden Difluorphosphorsäure sind schon länger bekannt⁷⁾, und die Analogie der Difluorphosphate, Fluorsulfonate und Perchlorate stellt ein Schulbeispiel dar für die Fruchtbarkeit der Wernerschen Koordinationslehre im Falle derartig einfacher Verbindungen.

Mit dem Hinweis auf die Analogie zwischen Dichlorphosphorsäure und Überchlorsäure ist aber gleichzeitig der Schlüssel gewonnen zum Verständnis der so leicht erfolgenden Bildung der Acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindungen. Die Überchlorsäure gehört bekanntlich zu den stärksten Säuren und „vermag noch die geringsten Affinitätsbeträge zu verwerten“⁸⁾. Demgemäß ist die treibende Kraft zur Zusammenlagerung der neutralen Phosphorox-

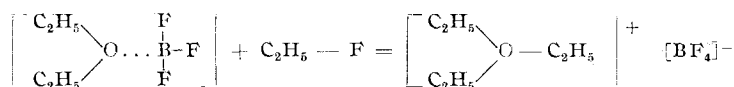
⁶⁾ O. Fischer u. K. Demeler, B. **32**, 1310 [1899].

⁷⁾ W. Lange, B. **62**, 786 [1929].

⁸⁾ K. A. Hofmann, A. Metzler u. K. Höbold, B. **43**, 1080 [1910].

chlorid- und Acridonmoleküle in dem Energiegewinn zu sehen, der durch die Salzbildung aus dem Acridinium-Kation und dem Dichlorphosphat-Anion entsteht.

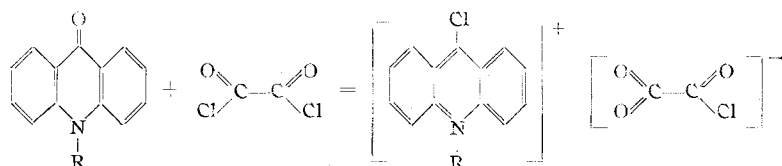
In dieser Hinsicht sei an die Bildung der tertiären Oxoniumsalze⁹⁾ aus Äther-Borfluorid und Alkylfluorid erinnert:



Die Tetrafluorborssäure $\text{H}[\text{BF}_4]$ entspricht ebenfalls wie die Dichlorphosphorsäure $\text{H}[\text{PO}_2\text{Cl}_2]$ komplextheoretisch gesehen der Überchlorsäure. Auch in diesem Falle ist die Salzbildung aus dem Oxonium-Kation und dem Borfluorid-Anion der energieliefernde Prozeß bei der Zusammenlagerung der neutralen und an sich weitgehend abgesättigten Moleküle.

Die Analogie zwischen Überchlorsäure und Dichlorphosphorsäure macht weiter verständlich, warum die Acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindungen nicht nach Formel III gebaut sind, trotzdem ebenfalls Salzbildung vorliegt und damit Energiegewinn zu erwarten ist. In der Formulierung III ist der Dichlorphosphatrest über ein Sauerstoffatom an das C-Atom 9 des Acridingerüsts gebunden. Diesem Typus würden organische Perchloratverbindungen entsprechen, die den Perchloratrest durch Vermittlung eines Sauerstoffatoms an Kohlenstoff gekettet enthalten. Solche Verbindungen sind aber kaum in Form der einfachsten Überchlorsäureester bekannt und erst recht nicht in verwickelteren Fällen. Demgegenüber ist in der Formulierung I Chlor an Kohlenstoff gebunden wie in vielen Hundert anderen organischen Verbindungen, und der Dichlorphosphorsäurerest findet als Ion die einzige seiner Natur angemessene Stellung. In diesen Bemerkungen liegt die Deutung für die „chlorierende“ Wirkung von Phosphoroxychlorid auf Acridone.

Dieselben Formulierungen und Überlegungen liefern endlich von selbst die Erklärung für das abweichende Verhalten des Oxalylchlorids auf Acridone im Vergleich zur Reaktion mit Phosphoroxychlorid. Auch das Oxalylchlorid wird primär durch die Acridone unter Salzbildung addiert zu den 9-Chlor-acridinium-chloroxalaten:



Das Anion des Halbchlorids der Oxalsäure ist aber nicht beständig, sondern zerfällt sofort in Chlor-Ion und $\text{CO} + \text{CO}_2$, so daß im Endeffekt Acridondichlorid entsteht.

Diese Annahme über den leichten Zerfall des Halbchlorids der Oxalsäure ist nicht ad hoc eingeführt, sondern findet ihre volle Berechtigung durch eine

⁹⁾ H. Meerwein u. Mitarbb., Journ. prakt. Chem. [2] **147**, 261 [1937].

interessante Beobachtung von Staudinger¹⁰⁾. Danach liefert Oxalylchlorid bei der Hydrolyse auffallenderweise keine Oxalsäure, sondern zerfällt glatt in Kohlenoxyd, Kohlendioxyd und Salzsäure. Staudinger hat diese überraschende Tatsache so gedeutet, daß die Hydrolyse des Oxalylchlorids zunächst nur hälftig zum Oxalsäuremonochlorid erfolgt. Das Monochlorid der Oxalsäure seinerseits spaltet nun viel schneller Kohlenoxyd und Kohlendioxyd ab, als die weitere Hydrolyse unter Oxalsäurebildung vor sich geht. Die Tatsachen bei der Einwirkung von Oxalylchlorid auf Acridone stellen eine neue und unabhängige Bestätigung dar für die Auffassung von Staudinger über die Unbeständigkeit und den Zerfall des Monochlorids der Oxalsäure.

Aus der Formel I für die Acridon-Phosphoroxychlorid-Verbindungen und der tautomeren Formulierung der Acridondichloride als 9-Chlor-acridinium-chloride ersieht man, daß beide Salztypen dasselbe Acridinium-Kation enthalten. Demgemäß ist zu erwarten, daß sich Phosphoroxychlorid-Acridone und Acridondichloride bei chemischen Umsetzungen gleichartig verhalten. Diese Erwartung wird durch die bisher bekannten Tatsachen vollauf bestätigt.

Die in dieser Mitteilung entwickelten Auffassungen über „additionelle“ Phosphoroxychloridverbindungen sind selbstverständlich nicht auf die Acridone beschränkt. Analoge Tatsachen dürften sich auch in vielen ähnlichen Körperklassen auffinden und durch dieselben Überlegungen deuten lassen. Untersuchungen dieser Art sind im Gange.

Beschreibung der Versuche.

I) Phosphoroxychlorid-Acridone.

Zur Darstellung erwärmt man die Acridone mit überschüssigem Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbade, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Beim Erkalten scheiden sich bei einigen Acridonen die Additionsverbindungen unter geeigneten Konzentrationsverhältnissen direkt aus in Form gut ausgebildeter gelber Krystalle. In allen Fällen erhält man die festen Phosphoroxychlorid-Acridone in krystallinem Zustand durch vorsichtigen Zusatz von Äther oder Benzol. Die vollkommen trocknen und gut krystallisierten Substanzen sind nicht ausgesprochen hygroskopisch und können im Exsiccator längere Zeit ohne Veränderung aufbewahrt werden.

Die Analyse der Phosphoroxychlorid-Acridone wird am besten so durchgeführt, daß man die Verbindungen durch Erwärmen in wäßriger Lösung hydrolysiert. In Abhängigkeit von der Haftfestigkeit des 9-Chlor-Atoms fallen bei den nicht *N*-substituierten Verbindungen die Acridone bzw. die 9-Chlor-acridine aus, die im Vak. bei Zimmertemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen werden. Die *N*-substituierten Körper liefern bei der Hydrolyse in heißer wäßriger Lösung immer die *N*-substituierten Acridone, und zwar besonders leicht und glatt. Im Filtrat von den Acridonen bzw. 9-Chlor-acridinen bestimmt man Chlor und Phosphorsäure nach den üblichen Methoden. Zur Abscheidung des Magnesiumammoniumphosphats in grobkrystalliner definierter Form empfiehlt sich ein Zusatz von Ammoniumbitartrat nach F. L. Hahn¹¹⁾.

¹⁰⁾ H. Staudinger, B. **41**, 3560 [1908].

¹¹⁾ F. L. Hahn, K. Vieweg u. H. Meyer, B. **60**, 971 [1927].

1) Acridon-Phosphoroxychlorid,
 $C_{13}H_9ON \cdot POCl_3$, Mol.-Gew. 348.6.

	gef.	ber.
Acridon ($C_{13}H_9ON$)	55.97	55.98
Cl	30.42	30.58
P	8.99	8.90

2) 2-Methoxy-acridon-Phosphor-
oxychlorid, $C_{14}H_{11}O_2N \cdot POCl_3$,
Mol.-Gew. 378.5.

	gef.	ber.
2-Methoxy-9-chlor-acridin ($C_{14}H_{10}ONCl$)	63.90	64.36
Cl	19.22	18.73
P	8.38	8.20

3) N-Methyl-acridon-Phosphor-
oxychlorid, $C_{14}H_{11}ON \cdot POCl_3$,
Mol.-Gew. 362.6.

	gef.	ber.
N-Methyl-acridon ($C_{14}H_{11}ON$)	55.30	57.69
Cl	29.55	29.34
P	8.65	8.56

4) N-Phenyl-acridon-Phosphor-
oxychlorid, $C_{19}H_{13}ON \cdot POCl_3$,
Mol.-Gew. 424.7.

	gef.	ber.
N-Phenyl-acridon ($C_{19}H_{13}ON$)	62.35	63.89
Cl	25.38	25.04
P	7.44	7.30

II) Acridon-Dichloride.

Für die Umsetzung von Acridonen mit Oxalylchlorid ist es notwendig, weitgehend salzsäurefreies Oxalylchlorid zu verwenden. Andernfalls bilden sich die Acridon-hydrochloride¹²⁾, die nicht so glatt mit Oxalylchlorid reagieren. Vorteilhaft führt man die Darstellung in heißer Xylollösung durch. Die Acridon-dichloride scheiden sich in gelben Nadeln ab, die erheblich stärker hygroskopisch sind als die Phosphoroxychlorid-Acridone. In kaltem Wasser lösen sich die Acridondichloride äußerst leicht.

1) N-Methyl-acridon-dichlorid,
 $C_{14}H_{11}NCl_2$, Mol.-Gew. 264.1.

	gef.	ber.
C	62.83	63.64
H	4.47	4.20
Cl	26.76	26.84
N-Methyl-acridon ($C_{14}H_{11}ON$)	78.00	79.20

2) N-Phenyl-acridon-dichlorid,
 $C_{19}H_{13}NCl_2$, Mol.-Gew. 326.2.

	gef.	ber.
C	69.93	69.95
H	4.18	4.02
Cl	21.87	21.74
N-Phenyl-acridon ($C_{19}H_{13}ON$)	82.08	83.18

¹²⁾ W. Dirscherl u. H. Thron, A. **504**, 298 [1933].