

der Temperatur auf 120° weitere 70 l Wasserstoff auf. Das entspricht einer Gesamtaufnahme von mindestens 4 Mol. Wasserstoff. 120 g des Hydrierungsproduktes gehen bei der Destillation zwischen 207 und 208°/760 Torr über.

$C_{10}H_{21}N$ (155.2) Ber. C 77.39 H 13.66 N 9.02 Gef. C 77.64 H 13.39 N 9.03.

Das Pikrolonat schmilzt bei 153–154° (Franke⁵) gibt 154° an).

$C_{10}H_{21}N + C_{10}H_8O_5N_4$ (399.2) Ber. N 16.70 Gef. N 16.69.

1-Phenyl-3-[α -pyridyl]-propan (VII): 465 g α -Picolin (5 Mol) werden mit 8 g Natrium zum Sieden erhitzt und unter Rühren langsam 520 g Styrol (5 Mol) eingetropft. Das Reaktionsgemisch wird nach Beendigung des Eintropfens noch 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom Natrium abgegossen; die metallorganischen Verbindungen werden durch Methanol oder Wasser zersetzt. Die Destillation der erhaltenen Flüssigkeit ergibt 302 g 1-Phenyl-3-[α -pyridyl]-propan vom Sdp.₁₈ 170–171° und 225 g eines Anlagerungsproduktes von 2 Mol. Styrol an das Picolin vom Sdp.₂ 196°. Die Reaktion kann auch im Autoklaven bei 150–180° durchgeführt werden und ebenso läßt sich ohne Änderung des Ergebnisses Natrium durch Kalium ersetzen.

1-Phenyl-3-[α -pyridyl]-propan (VII): $C_{14}H_{15}N$ (197.1) Ber. C 85.24 H 7.66 N 7.10. Gef. C 85.55 H 7.39 N 7.09.

Anlagerungsprodukt von Styrol an Picolin: $C_{22}H_{23}N$ (301.2) Ber. N 4.63 Gef. N 4.74.

1-Phenyl-3-[α -pyridyl]-propan bildet bei kurzem Erwärmen mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester ein kristallisiertes quartäres Salz vom Schmp. 105–106° (aus Essigester).

$C_{14}H_{15}N \cdot C_8H_{10}O_3S$ (383.2) Ber. S 8.35 Gef. S 8.50.

Mit Benzylchlorid entsteht unter gleichen Bedingungen ein Salz vom Schmp. 81–83° (aus Essigester).

$C_{14}H_{15}N \cdot C_7H_7Cl$ (323.7) Ber. Cl 10.96 Gef. Cl 11.13.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel bei 150° und 200 atü, wurden nur 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen; Sdp.₁₃ 165–167°.

$C_{14}H_{21}N$ (203.2) Ber. N 6.90 Gef. N 6.72.

Reaktion zwischen „Pyridin III“ und Butadien: 750 g „Pyridin III“ und 500 g Butadien werden im Autoklaven mit 10 g Natrium auf 140–150° erhitzt. Nach 3 Stdn. ist die Reaktion beendet und man kann nach dem Erkalten von dem aus Natrium und harzigen Nebenprodukten bestehenden Bodensatz abgießen. Aus 1200 g Reaktionsgemisch werden bei der Destillation 200 g einer Fraktion vom Sdp.₃₀ 130–150° erhalten (Fraktion a).

$C_{11}H_{15}N$ (161.1) Ber. C 81.98 H 9.38 N 8.70 Gef. C 82.04 H 9.53 N 8.55.

Weiterhin gehen bei 160–175°/30 Torr 230 g als Fraktion b über.

$C_{15}H_{21}N$ (215.2) Ber. N 6.04 Gef. N 6.38.

(„Pyridin-III“ ist als Dimethylpyridin berechnet).

3. Klaus Bauer: Über Reaktionen des Acridins in der *meso*-Stellung.

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 30. Juli 1949.)

Es werden die Reaktionen des Acridins in der *meso*-Stellung mit Wasserstoff, Natriumamid, Benzoylchlorid und Blausäure beschrieben. Für die Ullmannsche Diphenylamin-Kondensation wird Raney-Kupfer als Katalysator vorgeschlagen.

Die Einwirkung verschiedener Acridin-Derivate auf in der Zellkultur wachsende Hühnerherz-Fibroblasten wurde in letzter Zeit von H. Lettré untersucht, als sich gezeigt hatte, daß das Proflavin und das Trypaflavin die Eigen-

schaft besitzen, die mitotische Zellteilung zu unterdrücken¹⁾. Eine genauere Untersuchung der Umwandlungen der Acridinmolekel mit dem Ziel, etwas über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung der Mitosegifte aus der Acridinreihe in Erfahrung zu bringen, führte zu einigen Beobachtungen rein chemischer Art, über die im folgenden berichtet werden soll.

Die am Anthracen beobachtete Reaktionsfreudigkeit der meso-Stellung tritt auch beim Acridin deutlich in Erscheinung. Eine Addition in 9.10-Stellung kommt mit folgenden Partnern zustande: Wasserstoff²⁾, philodienem Partner³⁾, Cyanwasserstoff⁴⁾ und metallorganischen Verbindungen⁵⁾. Bisher noch nicht untersucht wurde die Reaktion zwischen Acridin und Natriumamid, die ein Analogon zu der bekannten Synthese von Tschitschibabin darstellt und zum 9-Amino-acridin führt, dem als Muttersubstanz einiger Chemotherapeutika eine gewisse Bedeutung zukommt⁶⁾. Die Anlagerung gelingt glatt in Dimethylanilin als Lösungsmittel, das für ähnliche Reaktionen empfohlen wurde⁷⁾, während in hochsiedenden Kohlenwasserstoffen nur ein unvollkommener Umsatz eintritt.

Die Hydrierung des Acridins mit einem Mol. Wasserstoff ergibt Acridan; sie gelingt nach dem alten Verfahren von A. Bernthsen²⁾ nur in sehr schlechten Ausbeuten. Die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel führt dagegen leicht zum Ziel, obwohl auch hier die Ausbeute nicht quantitativ ist, da als Nebenprodukt der Acridinhydrierung immer eine farblose, in organischen Lösungsmitteln unlösliche Verbindung mitentsteht.

Die Benzoylierung des Acridans kann durch Erhitzen mit Benzoylchlorid und trockenem Kaliumcarbonat in Cyclohexanonlösung durchgeführt werden. Bei der Verseifung des *N*-Benzoyl-acridans mit halbkonzentrierter Schwefelsäure und titrimetrischer Bestimmung der Benzoesäure in der Kögl-Postowsky-Apparatur⁸⁾ wurde der theoretische Benzoylwert gefunden, was zunächst nicht erwartet wurde, da die ähnlich gebaute Benzoyl-Verbindung des 1.2-Dihydrochinaldinsäurenitrils (Reissert-Verbindung) sich unter denselben Versuchsbedingungen ganz anders verhält. Diese Verbindung, die ein Zwischenprodukt der Reissertschen Aldehydsynthese⁹⁾ darstellt, zerfällt unter dem Einfluß von Mineralsäuren in Benzaldehyd und Chinaldinsäure. Offenbar kommt der Nitrilgruppe als protonenauflockerndem Faktor bei der Reissertschen Aldehydsynthese eine besondere Bedeutung zu. Auch bei rein thermischer Behandlung konnte Benzoylacridan nicht in Benzaldehyd und Acridin gespalten werden.

Die Reissert-Verbindung bildet sich durch gleichzeitige Einwirkung von Säurechlorid und Kaliumcyanid auf Chinolin bei Zimmertemperatur und stellt

¹⁾ H. Lettré, Ztschr. physik. Chem. **271**, 200 [1941]; Naturwiss. **33**, 75 [1947].

²⁾ B. **16**, 1818, 1972 [1883].

³⁾ O. Diels, A. **543**, 79 [1940].

⁴⁾ K. Lehmstedt u. H. Hundertmark, B. **63**, 1229 [1930].

⁵⁾ E. Bergmann u. Mitarbb., A. **483**, 80 [1930]; K. Ziegler u. H. Zeiser, A. **485**, 178 [1931].

⁶⁾ W. Kikuth u. W. Menk, Die Chemotherapie der Malaria (Hirzel 1944).

⁷⁾ C. **1938** II, 2843.

⁸⁾ F. Kögl u. J. J. Postowsky, A. **440**, 34 [1924].

⁹⁾ A. Reissert, B. **38**, 1610 [1905]; J. M. Großheintz u. H. O. L. Fischer, C. **1942** I, 1375.

eine verhältnismäßig stabile Verbindung dar⁹⁾. Das Acridin reagiert unter gleichen Versuchsbedingungen ganz anders: Als einzige krystallisierte Verbindung kann nur das 9-Cyan-acridin isoliert werden, was sich nur mit der Annahme deuten läßt, daß das primär entstehende 9-Cyan-10-benzoyl-acridan spontan weiter zerfällt in 9-Cyan-acridin und Benzaldehyd. Der Grund hierfür wird in der starken Auflockerung des in 9-Stellung stehenden Wasserstoffatoms durch die Nitrilgruppe und den zweiten anellierten Benzolring zu suchen sein. Der Benzaldehyd konnte allerdings nicht als solcher gefaßt werden, da er in Gegenwart von freier Blausäure entsteht; ein dickes rotes Öl, das sich unter den Reaktionsprodukten befand, gab die Schiffsche Reaktion auf Mandelsäurenitril¹⁰⁾.

Die Frage, ob der Zerfall der Reissert-Verbindung ein hydrolytischer Vorgang ist oder eine molekulare Umlagerung, dürfte im Sinne der zweiten Annahme zu beantworten sein, da auch beim Arbeiten in wasserfreiem Lösungsmittel die Reaktion in der beschriebenen Weise abläuft. Bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf Acridin und überschüssige wasserfreie Blausäure in trockenem Benzol konnten nach zweitägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur die ganz charakteristischen verfilzten gelben Krystallnadeln des 9-Cyan-acridins in fast theoretischer Ausbeute (bez. auf Benzoylchlorid) isoliert werden.

Interesse würde das Anfangsglied der Reihe, nämlich das der Reissert-Verbindung entsprechende Pyridin-Derivat besitzen. Beim Arbeiten in wäßriger Lösung entsteht jedoch als Reaktionsprodukt nur Benzoessäureanhydrid, während die Einwirkung von wasserfreier Blausäure und Benzoylchlorid auf Pyridin Benzoylcyanid ergibt¹¹⁾. Hier kommt also keine Addition mehr zustande, und die Rolle des Pyridins erschöpft sich in der Aufnahme des bei der Benzoylierung freiwerdenden Chlorwasserstoffes. Das Verhalten der cyclischen tertiären Basen gegenüber Benzoylchlorid und Blausäure unterscheidet sich also mit und wegen der fortschreitenden Anellierung charakteristisch.

Die Darstellung der in 9-Stellung substituierten Acridin-Derivate geht meistens nicht vom Acridin selbst aus. Vielmehr führt die zuerst von F. Ullmann bearbeitete¹²⁾ Kondensation von aromatischen Aminen mit *o*-Chlor-benzoesäure unter der katalytischen Wirkung geringer Kupfermengen zu *N*-Phenyl-anthranilsäure-Derivaten, die ihrerseits dem Ringschluß zu substituierten 9-Chlor-acridinen unterworfen werden¹³⁾. Die Ullmannsche Kondensation und der nachfolgende Ringschluß stellen den Schlüssel zur Synthese in der Acridinchemie dar, da das in 9-Stellung befindliche Halogenatom locker gebunden ist und entweder durch katalytische Hydrierung¹⁴⁾ oder durch Austausch gegen basische Reste leicht entfernt werden kann¹⁵⁾. Besonders glatt und in kurzer Zeit verläuft die Ullmannsche Synthese unter der katalytischen Wirkung von Raney-Kupfer, das frisch aus Dewardascher Legierung bereitet wird. Es wurden auf diese Weise *N*-Phenyl-anthranilsäure, *N*-*p*-Anisyl-anthranilsäure, *N*-[3-Nitro-phenyl]-anthranilsäure und *N*-[3-Cyan-phenyl]-anthranilsäure dargestellt.

¹⁰⁾ H. Schiff, B. **32**, 2701 [1899]. ¹¹⁾ L. Claisen, B. **31**, 1024 [1898].

¹²⁾ A. **355**, 312 [1907].

¹³⁾ A. **355**, 318 [1907].

¹⁴⁾ A. Albert u. J. B. Willis, Journ. Soc. Chem. Ind. **65**, 26 [1946].

¹⁵⁾ Frdl., Fortschr. d. Teerfarb.-Fabrikat. **14**, 786 [1926].

Die Arbeit bildet einen Teil meiner Dissertation, die ich in den Jahren 1945–1947 unter Leitung von Hrn. Prof. Lettré, Heidelberg, ausgeführt habe. Ich möchte auch an dieser Stelle meinem verehrten Lehrer für seine Förderung und Unterstützung meinen ergebensten Dank aussprechen.

Für die freundliche Überlassung von Acridin danke ich Hrn. Direktor Dr. F. Mietzsch, Bayer-Forschungsstätten, Wuppertal-Elberfeld, vielmals.

Beschreibung der Versuche.

9-Amino-acridin: 1.8 g Acridin werden mit 1.6 g Natriumamid in 15 ccm Dimethylanilin unter Feuchtigkeitsausschluß im Ölbad auf 150° erhitzt. Die Wasserstoffentwicklung ist nach etwa 2 Stdn. beendet, und die Natriumverbindung hat sich als fester, zusammenhängender Klumpen abgeschieden. Sie wird abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und in Eiswasser zersetzt. Aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 231°¹⁶⁾; der Misch-Schmp. zeigte mit einem aus 9-Chlor-acridin dargestellten Kontrollpräparat keine Erniedrigung; Ausb. 1.40 g = 72% d.Theorie.

$C_{13}H_{10}N_2$ (194.2) Ber. N 14.42 Gef. N 14.37.

Wird die Natriumverbindung in der Hitze zersetzt, tritt hydrolytische Abspaltung der Aminogruppe ein und man erhält Acridon.

Acridan: 3.6 g Acridin werden in Dioxan gelöst und nach Zusatz von Raney-Nickel mit der berechneten Menge Wasserstoff katalytisch hydriert. In der Schüttelbirne scheidet sich ein farbloser Niederschlag aus, von dem abfiltriert wird. Aus dem Filtrat wird das Acridan mit Wasser gefällt, abgesaugt, mit Wasser und verd. Salzsäure gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 169°; der Misch-Schmp. mit einem Kontrollpräparat zeigte keine Erniedrigung; Ausb. 2.6 g = 71.5% d.Theorie.

Benzoylacridan: 0.5 g Acridan werden in 5 ccm Cyclohexanon gelöst und nach Zusatz von 2.5 g trockenem Kaliumcarbonat mit 4 ccm Benzoylchlorid $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Es wird abgesaugt und der Rückstand mit Aceton ausgewaschen; die Filtrate werden i. Vak. eingeeengt. Nach Anspritzen mit Petroläther krystallisiert die Benzoylverbindung aus; sie wird aus Alkohol umkrystallisiert. Ausb. 0.50 g = 63% d.Th.; Schmp. 179°.

$C_{20}H_{14}ON$ (285.3) Ber. N 4.91 Gef. N 4.89.

9-Cyan-acridin: 1.) 2 g Kaliumcyanid werden in 12 ccm Wasser gelöst und 0.90 g Acridin darin suspendiert. Zur Suspension werden tropfenweise unter Schütteln im verschlossenen Gefäß 3 g Benzoylchlorid gegeben. Es scheidet sich zunächst ein gelbes Öl ab, das unter Verfärbung nach Braun innerhalb von 2 Stdn. erstarrt. Aus Methanol unter Zusatz von Tierkohle werden gelbe verfilzte Nadeln vom Schmp. 180–181° erhalten; der Misch-Schmp. mit 9-Cyan-acridin zeigte keine Erniedrigung; Ausb. 0.75 g = 75% d.Theorie.

$C_{14}H_8N_2$ (204.2) Ber. N 13.73 Gef. N 13.70.

Partielle Verseifung der Verbindung und Hofmannscher Abbau des Säureamids nach der Vorschrift von K. Lehmsiedt und E. Wirth¹⁷⁾ ergibt 9-Amino-acridin vom Schmp. 232°.

2.) 1.8 g Acridin, 1.4 g Benzoylchlorid und 0.75 g wasserfreie Blausäure werden in 10 ccm Benzol gelöst und 3 Tage bei Zimmertemperatur unter Luftabschluß stehen gelassen. Nach Vertreiben der Blausäure wird das Benzol abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Schmp. 180°; Ausb. 0.90 g = 90% d.Theorie.

N-Phenyl-anthranilsäure¹²⁾ wurde nach der von Ullmann gegebenen Vorschrift aus o-Chlor-benzoesäure und Anilin dargestellt. Katalysator: Raney-Kupfer, Kondensationsdauer 30 Minuten; Ausb. 98%. Schmp. 182°; der Misch-Schmp. gab keine Erniedrigung.

N-[3-Nitro-phenyl]-anthranilsäure¹²⁾: Aus o-Chlor-benzoesäure und m-Nitro-anilin in Amylalkohol wie oben. Kondensationsdauer 4 Stdn.; Ausb. 49%. Schmp. 216°; der Misch-Schmp. zeigte keine Erniedrigung.

¹⁶⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

¹⁷⁾ B. 61, 2046 [1928].

N-[3-Cyan-phenyl]-anthranilsäure: Darstellung wie die Nitroverbindung aus *o*-Chlor-benzoesäure und *m*-Amino-benzonitril. Schmp. 205°; Ausb. 63%.

$C_{14}H_{10}O_2N_2$ (238.2) Ber. N 11.78 Gef. N 11.98.

N-*p*-Anisyl-anthranilsäure¹⁸⁾: Aus *o*-Chlor-benzoesäure und Anisidin in Amylalkohol wie oben beschrieben. Ausb. 86% (nach Magidson und Grigorowsky¹⁹⁾ 28%). Schmp. 180–181°; der Misch-Schmp. zeigte keine Erniedrigung.

4. Hans Beyer und Hans Höhn: Über Thiazole, IV. Mitteil.*): Versuche zur Synthese von Thiazolylbarbitursäuren.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Greifswald.]

(Eingegangen am 10. August 1949.)

Das Ziel der Untersuchungen ist die Einführung des Thiazolring-systems in die 5-Stellung der Barbitursäure und die Prüfung seines pharmakologischen Einflusses auf die hypnotische Wirkung dieser Stoffklasse. Im folgenden werden die auf verschiedenen Wegen gewonnenen Zwischenprodukte zur Synthese von Thiazolylbarbitursäuren beschrieben.

Seit der Entdeckung des Veronals, der 5.5-Diäthyl-barbitursäure, als wirksamen Hypnotikums durch E. Fischer und J. von Mering¹⁾ hat es nicht an Versuchen gefehlt, diese Wirkung durch Einführung anderer Substituenten in die 5.5-Stellung der Barbitursäure zu verbessern. Hierbei sind die Heterocyclen fast vollständig vernachlässigt worden. Wir hielten es daher für reizvoll, den Versuch zu unternehmen, das Thiazolringssystem, dessen Auftreten in einer Reihe von Wirkstoffen, wie Vitaminen, Fermenten, Antibiotica, und in der Sulfonamidtherapie von hervorragender Bedeutung ist, in die 5-Stellung der Barbitursäure einzuführen und seinen spezifischen Einfluß auf die Schlafmittelwirkung zu studieren.

Im Jahre 1934 hatten F. E. Hooper und T. B. Johnson²⁾ einen ähnlichen Versuch unternommen, indem sie *symm.* Dichloraceton mit Thioacetamid bzw. Thiobenzamid kondensierten und so 2-Methyl-4-chlormethyl-thiazol bzw. 4-Chlormethyl-2-phenyl-thiazol darstellten. Beide Thiazol-Derivate gaben nach der üblichen Malonestersynthese mit Äthylmalonester den flüssigen Äthyl-[2-methyl-thiazolyl-(4)-methyl]-malonester bzw. den öligen Äthyl-[2-phenyl-thiazolyl-(4)-methyl]-malonester, die anschließend durch Kondensation mit Harnstoff nach der Methode von A. W. Dox und L. Yoder³⁾ in die 5-Äthyl-5-[2-methyl-thiazolyl-(4)-methyl] — bzw. 5-Äthyl-5-[2-phenyl-thiazolyl-(4)-methyl]-barbitursäure übergeführt wurden. Hier ist das C-Atom 4 des Thiazolrings über eine CH₂-Gruppe mit dem C-Atom 5 der Barbitursäure verbunden. Über die physiologische Wirksamkeit dieser beiden Stoffe ist bisher nichts bekannt.

Bei unseren Untersuchungen beschritten wir zunächst den umgekehrten Weg, indem wir geeignet substituierte Barbitursäuren herstellten, um dann

¹⁸⁾ O. J. Magidson u. A. M. Grigorowsky, B. **69**, 404 [1936].

^{*}) III. Mitteil.: B. **82**, 148 [1949]. ¹⁾ Therapie der Gegenwart, Jahrg. 1903, Heft 3.

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **56**, 484 [1934]. ³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **44**, 1141 [1922].