

frisch ausgeglühtes, fein pulverisiertes Kaliumcarbonat, 100 mg Kupferpulver (Merck) und 100 mg Kupfer(I)-chlorid erhitze man mit 10 ccm Amylalkohol 2 Stdn. auf 150–160°. Das Reaktionsgemisch arbeitete man auf, wie bei der 4'-Dimethyl-diphenylamin-carbonsäure-(2) beschrieben. Ausb. 67% d.Th.; Schmp. 185–186°.

$C_{16}H_{17}O_3N$ (271.3) Ber. C 70.83 H 6.32 N 5.16 Gef.¹⁾ C 70.14 H 6.36 N 5.68

¹⁾ I. Hochvak. sublimiert.

4-Methoxy-3,6-dimethyl-acridon: 1.8 g 6'-Methoxy-5,5'-dimethyl-di-phenylamin-carbonsäure-(2) löste man in 20 ccm heißer Polyphosphorsäure, erwärme 1 Stde. auf siedendem Wasserbad, verdünnte mit Wasser und saugte die Mutterlauge ab. Den mit Wasser gewaschenen Filterrückstand löste man in 40 ccm heißem Pyridin, verdünnte mit 100 ccm heißem Methanol und fällte das Acridon mit heißem Wasser. Blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 260–261°. Ausb. 77% d.Theorie.

$C_{16}H_{15}O_2N$ (253.3) Ber. C 75.87 H 5.97 N 5.53 Gef.¹⁾ C 75.32 H 5.75 N 5.98

¹⁾ I. Hochvak. sublimiert.

4-Hydroxy-3,6-dimethyl-acridon: 1 g 4-Methoxy-3,6-dimethyl-acridon kochte man mit 50 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 20 ccm Eisessig 5 Stdn. unter Rückfluß, verdünnte die heiße Lösung mit 200 ccm Wasser und saugte nach 2 Stdn. die Mutterlauge ab. Den Filterrückstand kochte man mit Wasser bis zur neutralen Reaktion aus und trocknete ihn i. Vakuum. Gelbe Nadeln. Ausb. 88% d.Theorie.

$C_{15}H_{14}O_2N$ (239.3) Ber. C 75.30 H 5.48 Gef.¹⁾ C 74.93 H 5.71

¹⁾ Bei 250° i. Hochvak. sublimiert.

3,6-Dimethyl-acridin: 100 mg 4-Hydroxy-3,6-dimethyl-acridon wurden, wie bei der Zinkstaubdestillation des Despeptido-actinomycins beschrieben, in 3,6-Dimethyl-acridin übergeführt. Farblose Nadeln vom Schmp. 122°. Misch-Schmp. mit dem Zinkstaubdestillat des Despeptido-actinomycins 121–122°.

201. Hans Brockmann und Hans Muxfeldt: Die Synthese des Despeptido-actinomycins, Actinomycine XVII. Mitteil.¹⁾; Antibiotica aus Actinomyceten, XXXVI. Mitteil.¹⁾

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 15. Februar 1956)

Despeptido-actinomycin, ein beim Bariumhydroxyd-Abbau verschiedener Actinomycine entstehendes rotes Abbauprodukt $C_{15}H_{11}O_5N$ wurde synthetisch gewonnen. Damit wird die früher aufgestellte Konstitutionsformel endgültig bewiesen.

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ wurde für das beim Bariumhydroxyd-Abbau der Actinomycine I₁, C₂, C₃ und X₂ aus deren Chromphor entstehende rote Despeptido-actinomycin $C_{15}H_{11}O_5N$ die Konstitutionsformel XV abgeleitet. Sie hat sich durch die im folgenden beschriebene Synthese²⁾ des Despeptido-actinomycins bestätigen lassen.

Nach XV ist Despeptido-actinomycin das 2,5-Dihydroxy-3,6-dimethyl-Derivat des Acridon-chinons-(1,4). Da über die Darstellung von Acridon-chinonen noch keine Angaben vorlagen³⁾, haben wir einige Vertreter dieser Verbin-

¹⁾ XVI. bzw. XXXV. Mitteil.: H. Brockmann u. H. Muxfeldt, Chem. Ber. 89, 1379 [1956].

²⁾ Vorläufige Mitteil. H. Brockmann u. H. Muxfeldt, Angew. Chem. 67, 618 [1955].

³⁾ 2,3-Dihydroxy-Derivate des 10-Methyl-acridon-chinons-(1,4) wurden von W. D. Crow u. J. R. Price, Australian J. sci. Res. 2, 282 [1949], aus den Alkaloiden Melicopin, Melicopidin und Melicopicin erhalten.

dungsklasse hergestellt. Bei diesen Versuchen, über die gesondert berichtet wird, bewährte sich als Darstellungsverfahren die Dehydrierung von 1.4-Dihydroxy-acridonen, die ihrerseits über die zugehörigen 1.4-Dimethoxy-acridone aus entsprechend substituierten Diphenylamin-carbonsäuren gewonnen wurden. Formeln I–IV erläutern diesen Weg am Beispiel des 2.7-Dihydroxy-acridon-chinons-(1.4).

Um in analoger Weise Despeptido-actinomycin aufzubauen, braucht man als Zwischenprodukt die Diphenylamin-carbonsäure V. Deren Darstellung stößt jedoch auf Schwierigkeiten, weil das für den Ring B (V) als Vorprodukt erforderliche 1-Amino- bzw. 1-Halogen-Derivat des 2.4.5-Trimethoxy-3-methylbenzols sehr schwer zugänglich ist. Um dieses Hindernis zu umgehen, haben wir als Ausgangsmaterial für den Ringschluß zum Acridongerüst statt V das leichter zugängliche 6'-Nitro-diphenylamin-Derivat X gewählt; von der Erwartung ausgehend, daß sich im weiteren Verlauf der Synthese die *p*-Nitromethoxy-Gruppierung von X in eine *p*-Amino-hydroxy- und diese in eine *p*-Chinongruppierung würde umwandeln lassen. Diese Erwartung hat sich auch bestätigt.

Für die Synthese der 6'-Nitro-diphenylamin-carbonsäure (X) wählten wir den durch die Formeln VIII–X angedeuteten Weg, der den Vorteil bot, daß das als Vorprodukt für Ring B geeignete 2.3-Dimethoxy-6-nitro-5-amino-toluol (IX) bereits bekannt war⁴⁾. Über die 2-Chlor-3-methoxy-4-methylbenzoësäure (VIII) dagegen lagen noch keine Angaben vor. Wir erhielten sie in farblosen Nadeln vom Schmp. 134–135°, als wir 2-Nitro-3-methoxy-4-methylbenzoësäure (VI) durch katalytische Hydrierung in die 2-Amino-3-methoxy-4-methylbenzoësäure (VII) überführten und in dieser die Aminogruppe nach Sandmeyer gegen Chlor austauschten.

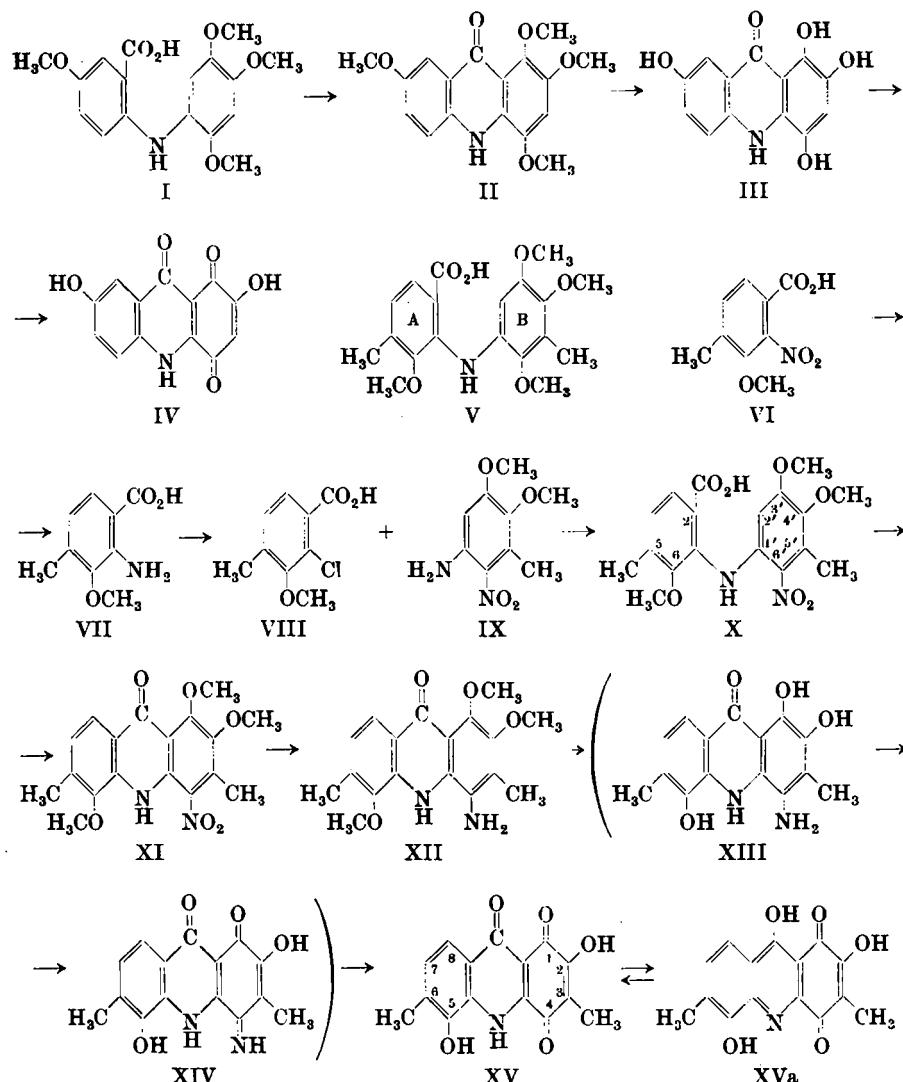
Kondensation des Kaliumsalzes der 2-Chlor-3-methoxy-4-methylbenzoësäure (VIII) mit 2.3-Dimethoxy-6-nitro-5-amino-toluol (IX) nach Jourdan-Ullmann lieferte die in goldgelben Prismen vom Schmp. 212–213° kristallisierende 6'-Nitro-6.3'.4'.trimethoxy-5.5'.dimethyl-diphenylamin-carbonsäure-(2) (X) in einer Ausb. von 28 % d. Th., bezogen auf VIII. Versuche, sie mit reiner Polyphosphorsäure⁵⁾, kalter, konz. Schwefelsäure oder Phosphoroxychlorid zum 4-Nitro-1.2.5-trimethoxy-3.6-dimethyl-acridon (XI) zu cyclisieren, führten nur zu harzigen, uncinheitlichen Produkten. Sehr guten Erfolg hatten wir dagegen, als X kurze Zeit in einer 15-proz. Lösung von Polyphosphorsäure in Eisessig erhitzt wurde. Dabei entstand in 82-proz. Ausbeute reines 4-Nitro-1.2.5-trimethoxy-3.6-dimethyl-acridon (XI), das in orangerothen Nadeln vom Schmp. 195–197° kristallisierte.

In Benzol-Methanol (1:1) mit Raneys-Nickel hydriert, verwandelte sich XI in das in hellgelben Nadeln kristallisierende, an der Luft bald braun werdende 4-Amino-1.2.5-trimethoxy-3.6-dimethyl-acridon (XII), das sich durch

⁴⁾ R. Majima u. Y. Okazaki, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1493 [1916].

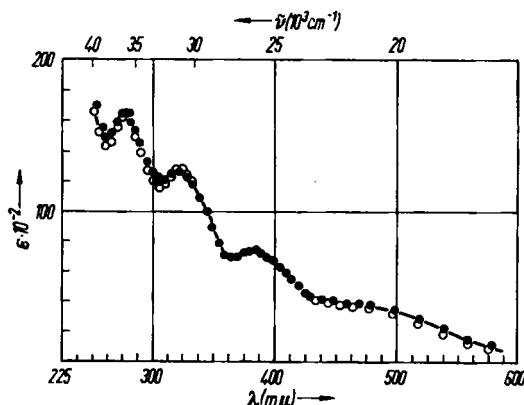
⁵⁾ Mit der zuerst von A. Koebner u. R. Robinson (J. chem. Soc. [London] 1938, 1995) für Cyclisierungsreaktionen benutzten Polyphosphorsäure haben wir bei der Synthese einer größeren Anzahl von Acridonen sehr gute Erfahrungen gemacht.

Hochvakuum-Sublimation reinigen läßt. In organischen Mitteln zersetzt es sich schnell, in verd. Säuren dagegen ist es beständig.

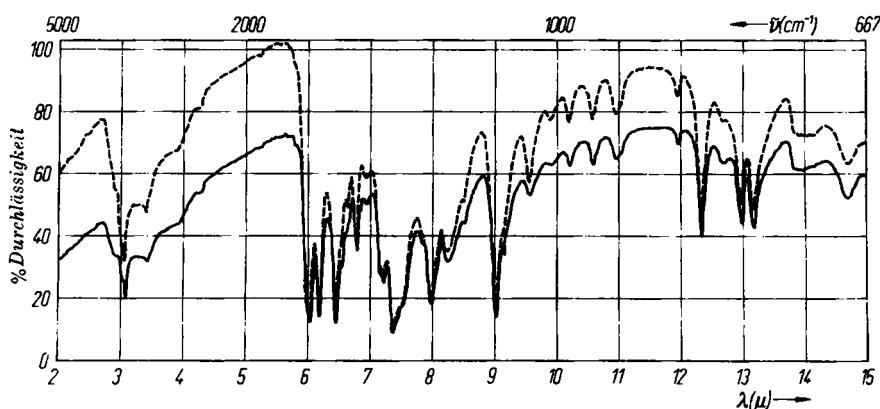


Durch 2 stdg. Kochen mit 48-proz. Bromwasserstoffsaure wurde XII entmethyliert, wobei das entstandene 4-Amino-1.2.5-trihydroxy-3.6-dimethyl-acridon (XIII) als schwerlösliches, hellgelbes Hydrobromid kristallisiert aus der Reaktionslösung ausfiel. XIII, als freie Base noch unbeständiger als sein Methyläther XII, ließ sich nicht rein erhalten. Deshalb wurde das Hydrobromid von XIII ohne weitere Reinigung in alkalischem Methanol mit Luftsauerstoff oxydiert. Dabei entstand ein Gemisch aus 2.5-Dihydroxy-3.6-di-

methyl-acridon-chinon-(1.4) (XV) und -chinonimin (XIV), das sich mit Eisessig-Bromwasserstoff vollständig in XV überführen ließ. Das nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel-Chloroform) in tiefroten Rhomben kristallisierende 2.5-Dihydroxy-3.6-dimethyl-acridon-chinon-(1.4) (XV) stimmt im Spektrum des sichtbaren sowie des UV- und IR-Gebietes vollkommen mit Despeptido-actinomycin überein (Abbild. 1 und 2).



Abbild. 1. Absorptionskurve von Despeptido-actinomycin aus Actinomycin C o--o- und synthet. Despeptido-actinomycin ●---● in Chloroform-Methanol 9:1



Abbild. 2. IR-Spektrum von Despeptido-actinomycin aus Actinomycin C ---- und synthetischem Despeptido-actinomycin — in KBr

Mit Acetanhydrid-Perchlorsäure ließ sich XV in ein gelbes, kristallisiertes Diacetat vom Schmp. 190° überführen, das im Gemisch mit Despeptido-actinomycin-diacetat⁶⁾ (Schmp. 190°) keine Schmp.-Erniedrigung zeigte. Damit ist endgültig bewiesen, daß Despeptido-actinomycin die Konstitution des 2.5-Dihydroxy-3.6-dimethyl-acridon-chinons-(1.4) (XV) besitzt.

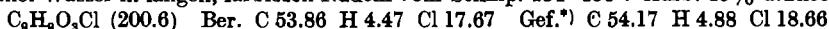
⁶⁾ H. Brockmann u. K. Vohwinkel, Chem. Ber. 89, 1373 [1956].

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, den Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, und dem Fonds der Chemie danken wir für weitgehende Förderung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche⁷⁾

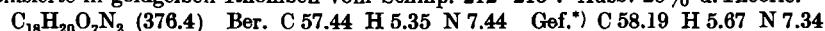
2-Amino-3-methoxy-4-methyl-benzoësäure (VII): Eine Lösung von 15 g 2-Nitro-3-methoxy-4-methyl-benzoësäure (VI) in 200 ccm Methanol wurde mit Raney-Nickel unter Wasserstoff geschüttelt, bis nach Verbrauch von 3 Moll. die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand kam. Die vom Raney-Nickel abfiltrierte Lösung wurde auf 50 ccm eingeeignet und mit 100 ccm heißem Wasser versetzt. Die ausgefallene 2-Amino-3-methoxy-4-methyl-benzoësäure schmolz bei 162°. Einengen der Mutterlauge lieferte eine zweite ebenfalls reine Fraktion. Ausb. 81% d.Theorie.

2-Chlor-3-methoxy-4-methyl-benzoësäure (VIII): Eine Lösung von 10 g 2-Amino-3-methoxy-4-methyl-benzoësäure in 20 ccm heißer 20-proz. Salzsäure wurde unter Rühren schnell abgekühlt, wobei sich das Hydrochlorid der Säure ausschied. Die so erhaltene Suspension diazotierte man bei 0–5° mit einer Lösung von 3.8 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser. Gleichzeitig bereitete man aus 3.2 g Kupfer(II)-chlorid, 1.6 g Kupferpulver (Merck) und 15 ccm konz. Salzsäure eine Kupfer(I)-chlorid-Lösung, die nach Beendigung der Diazotierung auf Eis gegossen und unter Rühren mit der Lösung der diazotierten 2-Amino-3-methoxy-4-methyl-benzoësäure versetzt wurde. Die ausgefallene 2-Chlor-3-methoxy-4-methyl-benzoësäure (VIII) kristallisierte aus Methanol-Wasser in langen, farblosen Nadeln vom Schmp. 134–135°. Ausb. 45% d.Theorie.



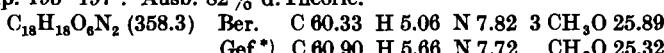
^{*)} Bei 80° i. Hochvak. getrocknet.

6'-Nitro-6,3',4'-trimethoxy-5,5'-dimethyl-diphenylamin-carbonsäure-(2) (X): Man überführte 5 g 2-Chlor-3-methoxy-4-methyl-benzoësäure in das Kaliumsalz, löste dieses zusammen mit 5 g 2,3-Dimethoxy-6-nitro-5-amino-toluol (IX) in 7 ccm heißem Isoamylalkohol und trug in die Lösung 5 g fein gepulvertes, frisch ausgeglühtes Kaliumcarbonat, 100 mg Elektrolytkupfer (Merck) und 100 mg Kupfer(I)-chlorid ein. Anschließend hielt man das Gemisch 2½ Stdn. in einem Ölbad von 150°, blies den Amylalkohol mit Wasserdampf ab, schüttelte den Rückstand der Wasserdampfdestillation mit etwas Torkohle und filtrierte. Beim Ansäuern des Filtrates schied sich ein gelbes, bald zu einem Kristallbrei erstarrendes Öl aus. Nach 3 Stdn. saugte man die Mutterlauge ab und kristallisierte den Filterrückstand zweimal aus Methanol-Wasser um. Die 6'-Nitro-6,3',4'-trimethoxy-5,5'-dimethyl-diphenylamin-carbonsäure-(2) kristallisierte in goldgelben Rhomben vom Schmp. 212–213°. Ausb. 28% d.Theorie.



^{*)} Bei 100° i. Hochvak. getrocknet.

4-Nitro-1,2,5-trimethoxy-3,6-dimethyl-acridon (XI): 2 g der Diphenylamin-carbonsäure X löste man in 50 ccm einer 15-proz. Lösung von Polyphosphorsäure in Eisessig und erwärmt 10 Min. auf siedendem Wasserbad. Beim Verdünnen der noch heißen, rotbraunen Lösung mit Wasser schied sich das Acridon XI in langen, orangefarbenen Nadeln ab. Zur Reinigung gab man seine Benzollösung auf eine Säule von Aluminiumoxyd (Akt.-Stufe III) und wusch mit Benzol-Aceton (10:1) nach. Dabei trennte sich das Acridon XI als orangefarbene Zone von geringfügigen Verunreinigungen ab. Das Eluat dieser Zone dampfte man i.Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Methanol-Wasser um. Schmp. 195–197°. Ausb. 82% d.Theorie.

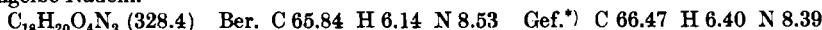


^{*)} Bei 100° i. Hochvak. getrocknet.

4-Amino-1,2,5-trimethoxy-3,6-dimethyl-acridon (XII): Eine Lösung von 1 g Nitro-acridon XI in 20 ccm Benzol-Methanol (1:1) schüttelte man mit Raney-Nickel unter Wasserstoff, bis die Wasserstoffaufnahme nach Verbrauch von 3 Moll. zum

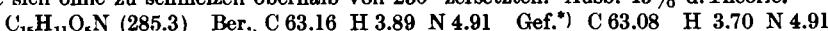
⁷⁾ Alle Schmpp. mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt.

Stillstand kam. Durch sofortiges Verdampfen der hellgelben, vom Raney-Nickel abfiltrierten Lösung i.Vak. bei 40° gewann man 0.78 g der Verbindung XII (85% d.Th.), die bei 183–188° unter Zersetzung schmolz. Sublimation i. Hochvak. bei 130° lieferte hellgelbe Nadeln.



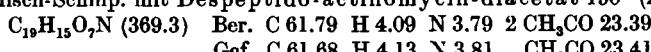
*) Sublimiertes Präparat.

2.5-Dihydroxy-3.6-dimethyl-acridon-chinon-(1.4) (XV) (Despeptido-actinomycin): 700 mg des Amino-acridons XII kochte man mit 30 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach Erkalten der Lösung saugte man vom ausgesunkenen, hellgelben, kristallisierten Hydrobromid des 4-Amino-1,2,5-trihydroxy-3,6-dimethyl-acridons (XIII) ab und löste dieses in 100 ccm Methanol. Die Methanolösung verdünnte man mit 50 ccm 0.1 n NaOH, leitete 3 Stdn. lang Luft durch die Lösung, säuerte mit verd. Salzsäure schwach an und zentrifugierte nach einigen Stdn. den tiefroten Niederschlag ab. Die rotviolette Lösung des Niederschlages in 200 ccm Eisessig und 50 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure kochte man, bis sie nach 2 Stdn. gelbbraun geworden war, goß dann in 1 l Wasser und extrahierte mit Chloroform. Als der mit Wasser gewaschene und getrocknete Chloroformextrakt durch eine Säule von Silicagel filtriert und mit Chloroform-Aceton (5:1) nachgewaschen wurde, bildeten sich drei Zonen: 1. eine schnell laufende, schnale, orangefarbene, 2. eine breite, rote, 3. eine fest haftende braune. Aus dem auf 30 ccm eingegangenen Eluat der roten Zone kristallisierte beim Aufbewahren im Eisschrank 2.5-Dihydroxy-3.6-dimethyl-acridon-chinon-(1.4) (XV) in tiefroten Rhomben, die sich ohne zu schmelzen oberhalb von 230° zersetzen. Ausb. 43% d.Theorie.



*) Bei 160° i. Hochvak. sublimiert.

Diacetat des 2.5-Dihydroxy-3.6-dimethyl-acridon-chinons-(1.4): 20 mg 2.5-Dihydroxy-3.6-dimethyl-acridon-chinon-(1.4) (XV) schüttelte man mit 4 ccm Acetanhydrid und einem Tropfen Perchlorsäure, verdünnte nach 30 Min. mit 4 ccm Eisessig und goß auf Eis. Umkristallisieren des hellgelben, feinkristallinen Niederschlages aus wenig Benzol lieferte hellgelbe Nadeln vom Schmp. 190° (Zers.). Ausb. 70% d.Th., Misch-Schmp. mit Despeptido-actinomycin-diacetat 190° (Zers.).



202. Kurt Ley und Eugen Müller: Über Sauerstoffradikale, V. Mitteil.¹⁾: Über die Nitrierung des 2.4.6-Tri-*tert*.-butyl-phenols

[Aus dem Institut für angewandte Chemie der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 18. Februar 1956)

Es wird über die Reaktionsweise des 2.4.6-Tri-*tert*.-butyl-phenols bei der Einwirkung von Salpetersäure unter verschiedenen Bedingungen berichtet. Ferner werden die chemischen Eigenschaften der entstehenden *o*-Benzochinonderivate und die Ergebnisse infrarotspektroskopischer Untersuchungen dieser Stoffe mitgeteilt.

In einer früheren Mitteilung²⁾ haben wir die Bromierung des 2.4.6-Tri-*tert*.-butyl-phenols beschrieben. Die damaligen Befunde – der Reaktionsverlauf führt je nach den Bedingungen zu völlig verschiedenen Bromierungsprodukten – veranlaßten uns, im Zusammenhang mit unseren Arbeiten zur Darstellung stabiler Sauerstoffradikale auch die Nitrierung dieses Phenols genauer zu untersuchen.

¹⁾ IV. Mitteil.: E. Müller, K. Ley u. W. Kiedaisch, Chem. Ber. 88, 1819 [1955].

²⁾ E. Müller, K. Ley u. W. Kiedaisch, Chem. Ber. 87, 1609 [1954].