

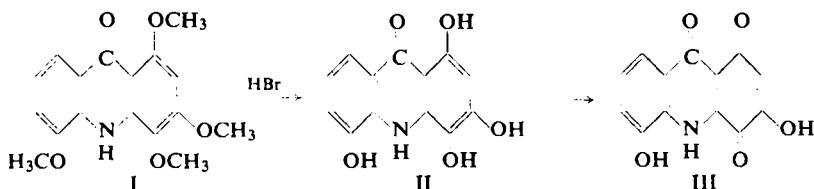
HANS BROCKMANN, HANS MUXFELDT und GOTTFRIED HAESE

## EINFACHE ACRIDONCHINONE

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen  
(Eingegangen am 4. Oktober 1956)

Durch Dehydrierung von 1,4-Dihydroxy-acridon und einigen seiner Derivate ließen sich das bisher unbekannte Acridonchinon-(1.4) sowie einige seiner Hydroxyderivate gewinnen. Als erstes *o*-Chinon der Acridonreihe wurde Acridonchinon-(1.2) dargestellt.

Das beim Bariumhydroxyd-Abbau der Actinomycine I<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> und X<sub>2</sub> entstehende rote *Despeptido-actinomycin*<sup>1)</sup> ist, wie kürzlich bewiesen<sup>2,3)</sup>, das 2,5-Dihydroxy-3,6-dimethyl-Derivat des Acridonchinons-(1.4). Da über die Synthese von Acridonchinon-(1.4) und seiner Hydroxyderivate noch keine Angaben vorlagen, haben wir — im Rahmen unserer Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung<sup>2)</sup> und Synthese<sup>3)</sup> des Despeptido-actinomycins — einige Vertreter der Acridonchinone-(1.4) dargestellt. Als Syntheseweg bewährte sich die Dehydrierung von 1,4-Dihydroxy-acridonen, die ihrerseits durch Entmethylierung der entsprechenden Methoxy-acridone erhalten wurden. Formeln I — III erläutern diesen Weg am Beispiel des 3,5-Dihydroxy-acridonchinos-(1.4). Die als Ausgangsmaterial dienenden Methoxy-acridone waren entweder schon länger bekannt, oder sind in der vorhergehenden Mitteilung<sup>4)</sup> beschrieben.



Entmethyliert wurden die Methoxy-acridone durch Kochen mit konz. Bromwasserstoffsäure, wobei die entstandenen Hydroxy-acridone als kristallisierte Hydrobromide aus der Reaktionslösung ausfielen. Diese Salze kann man, wie unten am 1,2,4-Trihydroxy- und 1,3,4,5-Tetrahydroxy-acridon gezeigt, direkt zu den entsprechenden Acridonchinonen-(1.4) dehydrieren. Trotzdem haben wir in den meisten Fällen die Salze vorher zerlegt, weil es uns darauf ankam, auch die freien Hydroxy-acridone kennen zu lernen.

Die Zerlegung der Hydrobromide gelang in zwei Fällen (1,4,6-Trihydroxy- und 1,2,4,5-Tetrahydroxy-acridon) durch Hydrolyse mit kaltem Wasser. Besser ist es, die Bromwasserstoffsäure durch eine Base zu binden. Als solche verwendeten wir zunächst Natriumcarbonat bzw. Natriumhydrogencarbonat, wobei zu beachten war, daß sich die Hydroxy-acridone in alkalischer Lösung leicht unter Bildung brauner Produkte zersetzen und auch in neutralem Medium lustempfindlich sind. Wie sich erst

<sup>1)</sup> H. BROCKMANN und K. VOHWINKEL, Chem. Ber. **89**, 1373 [1956].

<sup>2)</sup> H. BROCKMANN und H. MUXFELDT, Chem. Ber. **89**, 1379 [1956].

<sup>3)</sup> H. BROCKMANN und H. MUXFELDT, Chem. Ber. **89**, 1397 [1956].

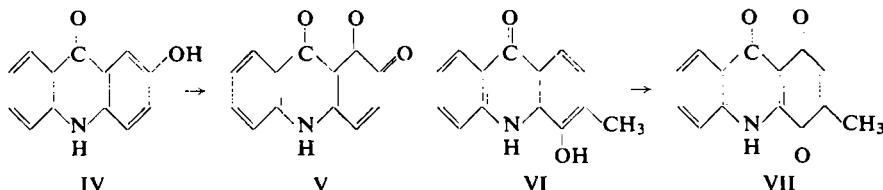
<sup>4)</sup> H. BROCKMANN, H. MUXFELDT und G. HAESE, Chem. Ber. **89**, 2174 [1956].

am Schluß unserer Arbeit herausstellte, ist es am besten, die Hydrobromide mit Kaliumdihydrogenphosphat zu zerlegen; das Reaktionsmilieu bleibt dabei schwach sauer, so daß jede Oxydation und Zersetzung der Hydroxy-acridone vermieden wird.

Da es aus früher erörterten Gründen<sup>2)</sup> wünschenswert erschien, eine Reihe von Acetoxy-acridonen spektroskopisch zu vergleichen, wurde am Beispiel des 1.4.6-Trihydroxy-acridons untersucht, wie sich Hydroxy-acridone gegenüber Acetylierungsreagenzien verhalten. Mit Acetanhydrid-Pyridin erhielten wir dabei ein hellgelbes, kristallisiertes Acetat vom Schmp. 233–235°, dessen Analysenzahlen zwischen den für ein Di- und Triacetat berechneten lagen; mit Acetanhydrid-Perchlorsäure dagegen entstand ein farbloses, kristallisiertes Produkt vom Schmp. 204–208° mit annähernd auf ein Triacetat passenden Analysenzahlen. Beide Derivate waren offenbar nicht einheitlich. Dieses unbefriedigende Ergebnis, zusammen mit der Schwierigkeit, reine Hydroxy-acridone in guter Ausbeute zu gewinnen, hat uns veranlaßt, eine zunächst mit Acetoxy-acridonen geplante spektroskopische Untersuchung<sup>2)</sup> mit Methoxy-acridonen<sup>4)</sup> durchzuführen.

Die Dehydrierung unserer Hydroxy-acridone zu Acridonchinonen haben wir teils in Äther-Suspension mit Salpetersäure-ätherat, teils in verd. Methanol mit Eisen(III)-chlorid und in einem Fall auch mit Chloranil durchgeführt. An Stelle dieser drei Oxydationsmittel kann man sicherlich auch andere verwenden. Was bei der Darstellung der Acridonchinone Schwierigkeiten macht, ist weniger die Wahl eines geeigneten Dehydrierungsmittels als vielmehr die Reinigung der Chinone. Denn da die meisten von ihnen in organischen Lösungsmitteln schwer löslich sind und sich relativ leicht zersetzen, trägt weder chromatographische Adsorption noch Umkristallisieren wesentlich zur Reinigung bei. Im allgemeinen haben wir daher die Bedingungen bei der Dehydrierung so gewählt, daß die Acridonchinone aus der Reaktionslösung kristallisiert ausfielen und auf eine weitere Reinigung der so erhaltenen Präparate verzichtet. Infolgedessen liegen die C-Werte der meisten Präparate etwas zu tief.

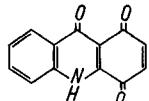
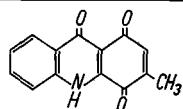
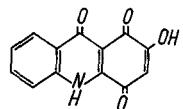
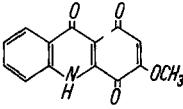
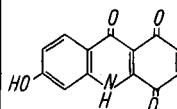
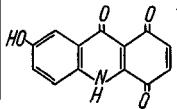
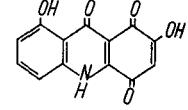
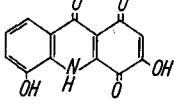
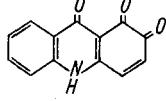
Wie H.-J. TEUBER gefunden hat<sup>5)</sup>, lassen sich 2-Hydroxy-naphthalin und 2-Hydroxy-anthracen mit Kalium-nitrosodisulfonat in vorzüglicher Ausbeute zu Naphthochinon-(1.2) bzw. Anthrachinon-(1.2) oxydieren, während 1-Hydroxy-naphthaline und 1-Hydroxy-anthracene, die in *p*-Stellung zur 1-Hydroxygruppe keinen Substituenten tragen, mit dem gleichen Reagens in 1-Chinone übergehen. Auf 2-Hydroxy-acridon (IV) übertragen, lieferte uns dieses wichtige Verfahren das tiefrote, kristallisierte Acridonchinon-(1.2) (V) und damit das erste *o*-Chinon der Acridonreihe, auf 4-Hydroxy-3-methyl-acridon (VI) angewandt, in 90-proz. Ausbeute das kristallisierte, orangefarbene 3-Methyl-acridonchinon-(1.4) (VII).



Die von uns dargestellten Acridonchinone sowie einige ihrer Farbreaktionen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

<sup>5)</sup> H.-J. TEUBER, Chem. Ber. 87, 1236 [1954].

Tab. 1. Farbreaktionen der Acridonchinone

Verbindung	konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	2n NaOH	methanol. TiCl <sub>3</sub>	methanol. Pb(Ac) <sub>2</sub>	Pyrobor- acetat in Acetan- hydrid
	gelb*)	(unlöslich)	rotgelb	tiefrot	—	rot
	gelb	(unlöslich)	rot	tiefrot	—	rot
	gelb	rotgelb	rotgelb	tiefviolett	—	—
	gelb	(unlöslich)	(unlöslich)	tiefrot	—	—
 ***)	dunkelgrün**)	(unlöslich)	braunrot	tiefrot	—	—
 ****)	gelb	violett	braunrot	tiefrot	tiefblau	—
		gelbbraun	rot	tiefrot	—	rot
		tiefblau	tiefblau	tiefrot	tiefblau	rot
				tiefrot	—	—

\*) Die nicht chromatographisch gereinigte Verbindung zeigte vorübergehend eine dunkelgrüne Farbreaktion.

\*\*) Die Verbindung wurde chromatographisch nicht gereinigt.

\*\*\*) In methanol. Natriumacetat kirschrot.

\*\*\*\*) In methanol. Natriumacetat blau.

Daß sich Methoxy-acridone auch direkt zu Acridonchinonen oxydieren lassen, konnten wir am 1,3,4-Trimethoxy-acridon zeigen. Mit Salpetersäure erhielten wir daraus das rote, kristallisierte 3-Methoxy-acridonchinon-(1,4), das mit *o*-Diaminobenzol ein tiefrotes, kristallisiertes, methoxylfreies<sup>6)</sup> Phenazinderivat gab.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMIE und den FARBENFA-BRIKEN BAYER, Werk Elberfeld, danken wir für Unterstützung unserer Arbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**1,4-Dihydroxy-acridon:** Eine Lösung von 5g 1,4-Dimethoxy-acridon<sup>7)</sup> in 75ccm heißer 50-proz. Bromwasserstoffsäure wurde 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das in orangefarbenen Nadeln ausgefallene 1,4-Dihydroxy-acridon-(1,4)-hydrobromid saugte man ab, schwemmte es in heißem Wasser auf, neutralisierte mit wäßrigem Natriumcarbonat und erhitzte die Suspension 10 Min. zum Sieden. Das nach Erkalten abfiltrierte 1,4-Dihydroxy-acridon kristallisierte aus Methanol-Wasser (2:1) in goldgelben Nadeln, die sich ohne zu schmelzen oberhalb von 300° zersetzen. Gelegentlich wurde eine Modifikation vom Schmp. 282° erhalten. Ausb. 3.2g.

$C_{13}H_9O_3N$  (227.2) Ber. C 68.72 H 3.99 N 6.17 Gef. C 68.95 H 4.00 N 6.16

**Acridonchinon-(1,4):** Zu 100ccm Äther gab man unter Eiskühlung und Rühren langsam 5ccm rauchende Salpetersäure, setzte diese Lösung zu einer Suspension von 2.5g 1,4-Dihydroxy-acridon in 50ccm Äther und schüttelte 15 Min. Das abgesaugte, rohe Acridonchinon-(1,4) wusch man mit Wasser, löste es in 15ccm rauchender Salpetersäure, gab sofort einige Eisstücke in die Lösung und verdünnte bis zur Trübung mit Wasser. Aus der sofort filtrierten Lösung schieden sich nach kurzer Zeit orangerote Nadeln ab. Nach 1 Stde. versetzte man in Abständen von 15 Min. 10mal mit je 10ccm Wasser, kühlte die Lösung noch einige Zeit im Eisschrank und filtrierte das kristallisierte Acridonchinon-(1,4) ab. Beim Erhitzen zersetze es sich oberhalb von 250°. Ausb. 1.6g.

$C_{13}H_7O_3N$  (225.2) Ber. C 69.33 H 3.13 N 6.22 Gef. C 68.83 H 3.07 N 6.36

**6'-Methoxy-5'-methyl-diphenylamin-carbonsäure-(2):** Eine Mischung von 5g 3-Jod-2-methoxy-toluol, 5g Kaliumsalz der Anthranilsäure, 2g Kaliumcarbonat, 100mg Kupferpulver, 100 mg Kupfer(I)-chlorid und 10 ccm Isoamylalkohol wurde 90 Min. in einem Ölbad von 150° erhitzt. Dann trieb man den Isoamylalkohol und nicht umgesetztes 3-Jod-2-methoxy-toluol mit Wasserdampf ab, kochte die im Kolben verbliebene wäßrige Lösung mit Tierkohle auf, filtrierte heiß und machte das Filtrat sauer. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 193°. Ausb. 4.8g.

$C_{15}H_{15}O_3N$  (257.3) Ber. C 70.02 H 5.88 N 5.44 Gef.\*<sup>8)</sup> C 69.70 H 5.65 N 5.34

\*<sup>8)</sup> Bei 120° i. Hochvak. sublimiert.

**4-Methoxy-3-methyl-acridon:** 4g der vorstehenden Diphenylamin-carbonsäure löste man in der 30fachen Menge Polyphosphorsäure (hergestellt durch Eintragen von Diphosphor-pentoxyd in Phosphorsäure<sup>9)</sup>), erwärmt 2 Stdn. auf siedendem Wasserbad, verdünnte dann mit der 6fachen Menge Wasser und machte schwach alkalisch. Das ausgefallene Reaktionsprodukt kristallisierte aus Methanol in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 249°. Ausb. 3.3g.

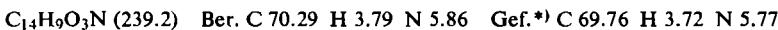
$C_{15}H_{13}O_2N$  (239.3) Ber. C 75.30 H 5.48 N 5.85 Gef. C 75.00 H 5.52 N 5.61

<sup>6)</sup> Wäre unser Chinon das 4-Methoxy-acridonchinon-(1,2) gewesen, so hätte sein Phenazinderivat eine Methoxygruppe enthalten müssen.

<sup>7)</sup> S. M. SCHERLIN, C. 1939 I, 4324.

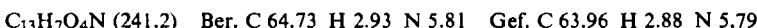
<sup>8)</sup> F. UHLIG, Angew. Chem. 66, 435 [1954].

*3-Methyl-acridonchinon-(1.4): (VII)*: Eine Lösung von 3g *4-Methoxy-3-methyl-acridon* in 50ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure kochte man 2 Stdn. unter Rückfluß, saugte nach Erkalten das ausgefallene 4-Hydroxy-3-methyl-acridon-hydrobromid ab und wusch mit Wasser nach. 2g der im Exsiccator getrockneten Verbindung nahm man in 500ccm Methanol auf und gab diese Lösung zu einer Lösung von 8g Kalium-nitrosodisulfonat in 500ccm m/10 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Das nach kurzer Zeit in gelbroten Nadeln ausfallende Chinon wurde mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.8g.

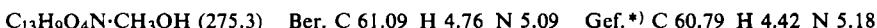


\*) Bei 180° i. Hochvak. sublimiert.

*2-Hydroxy-acridonchinon-(1.4):* Eine Lösung von 1g *1.2.4-Trimethoxy-acridon*<sup>9)</sup> in 30ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure kochte man 2 Stdn. unter Rückfluß, saugte nach Erkalten das ausgefallene 1.2.4-Trihydroxy-acridon-hydrobromid ab, löste es in 50ccm Methanol und versetzte tropfenweise mit einer Lösung von 0.5g Eisen(III)-chlorid in 20ccm Wasser. Das nach einiger Zeit als braunrotes Kristallpulver ausfallende Chinon (406mg) war in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich. Zur Reinigung wurde bei 180° i. Hochvak. sublimiert. Das so erhaltene Präparat war gelbrot.

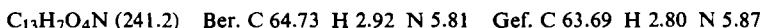


*1.4.6-Trihydroxy-acridon:* 3g *1.4.6-Trimethoxy-acridon*<sup>4)</sup> wurden mit 120ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das aus der eisgekühlten Reaktionsflüssigkeit in feinen, orangefarbenen Nadeln ausgeschiedene 1.4.6-Trihydroxy-acridon-hydrobromid trug man in 100ccm Wasser ein, rührte 15 Min., filtrierte das gebildete *Trihydroxy-acridon* ab und kristallisierte es aus Methanol um. Feine, goldgelbe Nadeln, die sich ohne zu schmelzen oberhalb von 200° zersetzen. Ausb. 1.6g. Gut löslich in Methanol, wenig löslich in Chloroform und Benzol. Von 2n NaOH wurde die Verbindung mit schmutzig-gelber Farbe aufgenommen.



\*) 30 Min. i. Hochvak. bei 60° getrocknet.

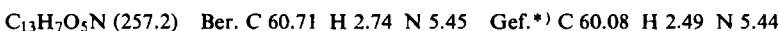
*6-Hydroxy-acridonchinon-(1.4):* Eine Suspension von 1g *1.4.6-Trihydroxy-acridon* in 20ccm Äther wurde 10 Min. mit einer Salpetersäure-ätherat-Lösung geschüttelt, die durch vorsichtiges Zugeben von 2.5ccm rauchender Salpetersäure zu 50ccm Äther unter Eiskühlung bereitet war. Im gleichen Maß wie das 1.4.6-Trihydroxy-acridon in Lösung ging, schied sich das salpetersaure Salz des 6-Hydroxy-acridonchinons-(1.4) in beigefarbenen Nadeln aus, die abgesaugt und in 5ccm konz. Salpetersäure gelöst wurden. Als diese Lösung sofort mit Eisstückchen versetzt und mit 50ccm Wasser verdünnt wurde, fiel das *6-Hydroxy-acridonchinon-(1.4)* in tiefroten Kristallen aus, die mit Wasser gewaschen und über Natriumhydroxyd getrocknet wurden. Ausb. 0.24g. In konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit dunkelgrüner Farbe löslich. Mit Titan(III)-chlorid gibt das Chinon in wäßrigem Methanol eine tiefrote Färbung, die bei Zusatz von Pyridin erhalten bleibt.



*3.5-Dihydroxy-acridonchinon-(1.4) (III):* Eine Lösung von 1g *1.3.4.5-Tetramethoxy-acridon*<sup>(I)</sup><sup>4)</sup> in 30ccm heißer, 48-proz. Bromwasserstoffsäure kochte man nach Zugabe einer Spur Zinn(II)-chlorid 60 Min. unter Rückfluß, saugte nach Erkalten das ausgefallene, orangefarbene, kristallisierte Hydrobromid des 1.3.4.5-Tetrahydroxy-acridons ab, trocknete es über Natriumhydroxyd und löste es in einer Mischung aus 100ccm Methanol und 10ccm Wasser. Dann versetzte man mit einer Lösung von 150mg Eisen(III)-chlorid in 15ccm Was-

9) G. K. HUGHES, K. G. NEILL und E. RITSCHIE, Austral. J. sci. Res., Ser. A 3, 501 [1950].

ser, verdünnte anschließend mit viel Wasser, säuerte schwach an und schüttelte das Reaktionsprodukt mit Chloroform aus. Beim Filtrieren des Chloroformauszuges über saurem Kieselgel und Nachwaschen mit Chloroform-Aceton (5:1) trennte sich eine schnell wandernde, orangefarbene Zone von mehreren braunen ab. Das Eluat dieser Zone engte man auf 50ccm ein und versetzte es mit 50 ccm Petroläther. Nach einiger Zeit kristallisierte das Chinon in tiefroten Nadeln. Ausb. 30 mg. *3,5-Dihydroxy-acridonchinon-(1,4)* löst sich in  $n$  NaHCO<sub>3</sub> und 2*n* NaOH mit tiefblauer, schnell vergänglicher Farbe. Seine Lösung in Acetanhydrid wird auf Zusatz von Pyroboracetat rot und beim Erwärmen violettblau, seine Methanolösung nach Zugabe von Blei(II)-acetat blau.



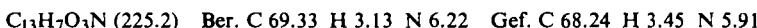
\*) Getrocknet i. Hochvak. bei 100°.

*2,8-Dihydroxy-acridonchinon-(1,4)*: Eine Lösung von 0.5 g *1,2,4,8-Tetramethoxy-acridon*<sup>4)</sup> in heißer 48-proz. Bromwasserstoffsäure wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das nach Erkalten abgesaugte Hydrobromid des 1,2,4,8-Tetrahydroxy-acridons löste man in 20ccm Methanol und gab soviel 2-proz. wäßriges Kaliumdihydrogenphosphat hinzu, bis das Acridonderivat auskristallisierte. Es wurde nach einigen Stdn. abgesaugt, getrocknet und in Essigester gelöst. Nach Zugabe von 1g Chloranil schüttelte man 1 Stde., filtrierte und gab die Lösung durch eine Säule von saurem Silicagel. Nachwaschen mit Essigester brachte unverändertes Chloranil ins Filtrat. Anschließend eluierte man das *2,8-Dihydroxy-acridonchinon-(1,4)* mit Essigester-Aceton (10:1), engte das Eluat auf 50ccm ein und verdünnte es mit Petroläther, worauf das Acridonchinon in tiefroten Nadeln (36 mg) ausfiel. In  $n$  NaHCO<sub>3</sub> gelbbraun, in 2*n* NaOH rot löslich, mit Pyroboracetat in Acetanhydrid Rotfärbung.

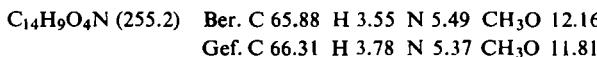


\*) Bei 100° i. Hochvak. getrocknet.

*Acridonchinon-(1,2) (V)*: Eine Lösung von 800 mg *2-Hydroxy-acridon (IV)*<sup>10)</sup> in 100ccm Methanol goß man in eine Mischung von 70ccm *m/6* KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> und 150ccm einer 2-proz. Kalium-nitrosodisulfonat-Lösung und filtrierte sofort von ausgefallenen schwarzen Produkten ab. Aus dem Filtrat schied sich das Chinon nach einiger Zeit in tiefroten Rhomben ab, die mit Wasser gewaschen wurden. Ausb. 570mg.



*3-Methoxy-acridonchinon-(1,4)*: Zu einer Suspension von 1g *1,3,4-Trimethoxy-acridon*<sup>11)</sup> in einer Mischung aus 2ccm Salpetersäure (*d* 1.4) und 6ccm Wasser gab man tropfenweise 2ccm Salpetersäure (*d* 1.4), verdünnte, als alles gelöst war, mit 50ccm Wasser und filtrierte. Nach 12 Stdn. wurde das ausgefallene Reaktionsprodukt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Orangerote Nadeln. Ausb. 240mg.



*Phenazinderivat*: Eine Lösung von 150mg *3-Methoxy-acridonchinon-(1,4)* und 750mg *1,2-Diamino-benzol* in 300ccm Methanol-Chloroform (1:1) kochte man 1 Stde. unter Rückfluß und filtrierte nach 24 Stdn. das ausgefallene Phenazinderivat ab. Nach Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol (1:1) feine, tiefrote Nadeln, die bis 300° nicht schmolzen. Ausb. 108mg. Mit Titan(III)-chlorid gab das Phenazinderivat in Methanol eine olivgrüne Faroreaktion.



<sup>10)</sup> F. ULLMANN und H. KIPPER, Liebigs Ann. Chem. **355**, 346 [1907].

<sup>11)</sup> G. K. HUGHES, K. G. NEILL und E. RITSCHIE, Austral. J. sci. Res., Ser. A **3**, 502 [1950].