

ALFRED KLEGLT † und LISELOTTE SCHAIBLE¹⁾

DIE KONSTITUTION DER BROMIERUNGSPRODUKTE VON ACRIDONEN UND N-HYDROXY-ACRIDONEN

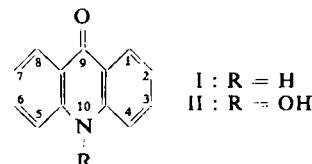
Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 15. Mai 1956)

Durch Synthese von Acridonen aus Bromdiphenylamin carbonsäuren und Vergleich mit den entsprechenden bromierten Acridonen konnte die Konstitution der Bromierungsprodukte von monosubstituierten Acridonen und *N*-Hydroxy-acridonen bewiesen werden. — Die Konstitution des Dibromacridons wurde durch dessen Überführung in das 2,7-Diamino-acridon bewiesen.

Bei der Bromierung von Acridon (I) haben I. TANASESCU und E. RAMONTIANU²⁾ Dibromacridon erhalten. Auch *N*-Hydroxy-acridon (II) lieferte ein Dibromsubstitutionsprodukt. Dagegen ergab die Bromierung von 3-Nitro- und 2-Chlor-*N*-hydroxy-acridon nur Monobromderivate.

Tanasescu und Ramontianu schließen daraus, daß beim Acridon und *N*-Hydroxy-acridon die Bromatome in 2- und 3-Stellung eintreten, und daß die Monobromderivate als 2-Brom-3-nitro- bzw. als 2-Chlor-3-brom-*N*-hydroxy-acridon anzusehen sind.



Dieser Schluß ist nicht überzeugend. Denn erfahrungsgemäß entstehen bei der Einführung von zwei Substituenten in das Acridon *heteronucleare* Substitutionsprodukte, wobei die Stellen 2 und 7 bevorzugt werden. So liefert z. B. die *Nitrierung* von Acridon überwiegend 2,7-Dinitro-acridon³⁾. Es war daher zu vermuten, daß auch die *Bromierung* von Acridon und *N*-Hydroxy-acridon 2,7-Derivate ergibt. Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Richtigkeit dieser Annahme zu prüfen.

I. ÜBER BROMDERIVATE MONOSUBSTITUIERTER ACRIDONE

Während alle Versuche, durch Anwendung der bei der Synthese von Acridonen bewährten Ringschlußverfahren⁴⁾ zum Dibromacridon zu gelangen, vergeblich waren, gelang die Synthese monosubstituierter Acridone nach den untenstehenden Reaktionsfolgen III → IV bzw. VI → VII. IV wurde über die 4-Brom-4'-nitro-diphenylamin-carbonsäure-(2) (III) erhalten, während M. POLACZEK es aus der isomeren

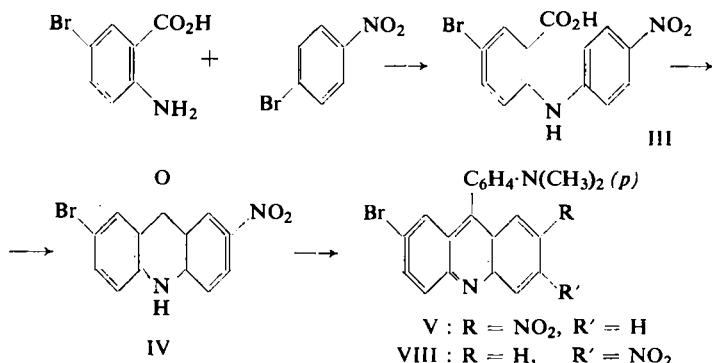
¹⁾ Dissertation. Tübingen 1948.

²⁾ Bull. Soc. chim. France [5] 6, 486 [1939].

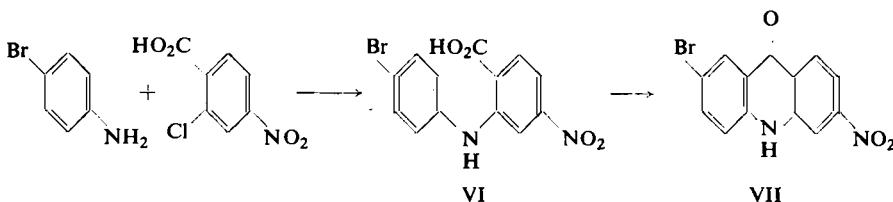
³⁾ K. LEHMSTEDT, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2382 [1931]; vgl. auch A. FEHRLE, Über *N*-Oxy-acridon und Acridol, sowie über Einwirkung von Salpetersäure auf Phenylanthranil und Acridon, Dissertation. Tübingen 1931; M. T. BOGERT, A. D. HIRSCHFELDER und P. G. I. LAUFFER, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. 2, 383 [1930], zit. nach C. 1930 II, 1702.

⁴⁾ I. GOLDBERG, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1691 [1906]; A. BERNTHSEN, Liebigs Ann. Chem. 224, 3, 10 [1884]; Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 1017 [1902].

4'-Brom-4-nitro-diphenylamin-carbonsäure-(2)⁵⁾ dargestellt hatte. Die Verbindung IV erwies sich als identisch mit dem Bromierungsprodukt des 2-Nitro-acridons, denn beide Produkte ergaben mit Dimethylanilin und Phosphoroxychlorid 7-Brom-2-nitro-9-[*p*-dimethylamino-phenyl]-acridin (V).



Aus *p*-Bromanilin und 2-Chlor-4-nitro-benzoësäure wurde die Verbindung VI dargestellt und mit Hilfe von Phosphoroxychlorid zum 7-Brom-3-nitro-acridon(VII)-ring geschlossen. Das als Zwischenprodukt auftretende Chloracridin wurde nicht isoliert. VII erwies sich als identisch mit dem aus 3-Nitro-acridon erhaltenen Mono-



bromderivat, denn beide lieferten mit Dimethylanilin und Phosphoroxychlorid das gleiche Kondensationsprodukt: 7-Brom-3-nitro-9-[*p*-dimethylamino-phenyl]-acridin (VIII).

Nach I. TANASESCU und M. MACAROVICI⁶⁾ liefert 2-Chlor-6-brom-N-hydroxy-acridon mit Dimethylanilin und Phosphoroxychlorid unter Sauerstoffabspaltung das gleiche Kondensationsprodukt wie 2-Chlor-6-brom-acridon. Es zeigte sich, daß auch das *N*-Hydroxy-acridon bei der genannten Kondensation das gleiche Kondensationsprodukt wie Acridon liefert.

Entsprechend lieferte das von Tanasescu und Ramontianu erhaltene Brom-3-nitro-*N*-hydroxy-acridon bei der Kondensation mit Dimethylanilin das Acridinderivat VIII. Die Bromierung des 3-Nitro-*N*-hydroxy-acridons erfolgt also nicht in 2-, sondern in 7-Stellung.

Diese Ergebnisse beweisen, daß 2- oder 3-Nitro- (bzw. Chlor)-acridone sowie die entsprechenden *N*-Hydroxy-acridone am *C*-Atom 7 bromiert werden.

⁵⁾ Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] 16, 76 [1936]; zit. nach C. 1936 II, 1168.

⁶⁾ Bull. Soc. chim. France [5] 4, 241 [1937].

II. ÜBER DAS DIBROMACRIDON

Das Dibromacridon von TANASESCU und RAMONTIANU schmilzt oberhalb von 360°; dieser hohe Schmelzpunkt ist zur sicheren Identifizierung nicht geeignet. Deshalb wurde es zunächst in einige niedriger schmelzende, leicht darstellbare Umsetzungsprodukte übergeführt. Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid konnte 9-Chlor-dibrom-acridin (Schmp. 218°)⁷⁾, durch Umsetzung mit Anilin 9-Anilino-dibrom-acridin (Schmp. 228°), durch Kondensation mit Dimethylanilin nach F. ULLMANN, W. BADER und H. LABHARDT⁸⁾ 9-[*p*-Dimethylamino-phenyl]-dibrom-acridin⁷⁾ (Schmp. 273°), durch Reduktion mit Natriumamalgam und Äthanol Dibrom-acridin⁹⁾ (Schmp. 252°) neben dem 9.10-Dihydroderivat (Schmp. 195–196°) hergestellt werden.

Leider gelang es nicht, das Dibromacridin analog dem Acridin¹⁰⁾ mit Permanganat zu einer Dibrom- bzw. Monobromacridinsäure zu oxydieren, um die Stellung der Bromatome zu ermitteln. Auch der Versuch, die Aminogruppen des 2.7-Diamino-acridons¹¹⁾ durch Brom zu ersetzen und so Dibrom-acridon zu erhalten, scheiterte, vermutlich deshalb, weil die aus dem Diamino-acridon entstehende Diazoverbindung sofort mit noch nicht diaziotierter Base kuppelt.

Dagegen konnte das Dibromacridon von Tanasescu mit konz. wäßrigem Ammoniak durch Erhitzen auf 220° unter Zusatz von Kupfersulfat in das schon bekannte 2.7-Diamino-acridon umgewandelt werden. *Damit war die Konstitution des Dibromacridons bewiesen.* Diese bereits 1948 niedergelegten Ergebnisse¹⁾ wurden bezüglich der Konstitution des Dibromacridons auch von R. M. ACHESON und M. J. T. ROBINSON⁷⁾ unabhängig von uns auf anderem Wege bestätigt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Brom-4'-nitro-diphenylamin-carbonsäure-(2) (III)

5g 5-Brom-anthransäure¹²⁾, 7g *p*-Nitro-brombenzol, 0.1g Naturkupfer C und 30ccm Amylalkohol wurden im Ölbad in einem Langhalsrundkolben unter ständigem Rühren etwa 4 Stdn. auf 140° erhitzt. Während dieser Zeit wurden langsam 6g Kaliumcarbonat in kleinen Anteilen zugegeben. Dabei schied sich langsam das rote Kaliumsalz der gesuchten Säure aus. Dann wurden Lösungsmittel und überschüssiges Nitrobrombenzol mit Wasserdampf abdestilliert, die zurückgebliebene wäßr. Lösung heiß filtriert und eingeengt. Beim Erkalten kristallisierten 2.2g des roten Kaliumsalzes (26% d. Th.) aus. Durch Zerlegen mit Salzsäure erhielt man die gelbe, in Wasser kaum lösliche Säure fast rein. Sie ließ sich aus Alkohol oder besser Eisessig umkristallisieren.

$C_{13}H_9O_4N_2Br$ (337.0) Ber. C 46.29 H 2.69 N 8.31 Gef. C 46.26 H 2.73 N 8.44

7-Brom-2-nitro-acridon (IV)

a) Aus 4-Brom-4'-nitro-diphenylamin-carbonsäure-(2): Analog dem von POLACZEK⁵⁾ angegebenen Verfahren wurden 2g der Säure III mit 20g Phosphoroxychlorid 4 Stdn. unter

⁷⁾ J. chem. Soc. [London] 1953, 232; zit. nach C. 1954, 1016.

⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4797 [1907].

⁹⁾ R. M. ACHESON, T. G. HOULT und K. A. BARNARD, J. chem. Soc. [London] 1954, 4142; zit. nach C. 1955, 4098.

¹⁰⁾ C. GRAEBE und H. CARO, Ber. dtsch. chem. Ges. 13, 100 [1880].

¹¹⁾ A. FEHRLE I.c.³⁾, M. T. BOGERT und Mitarbb. I.c.³⁾.

¹²⁾ W. FUCHS, Mh. Chem. 36, 140 [1914].

Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten goß man die entstandene Lösung in Eiswasser und kochte noch 2 Std., wobei das zunächst gebildete 9-Chlor-7-brom-2-nitro-acridin in das *Acridon IV* überging. Ausb. 1.5 g (80% d. Th.).

b) Durch Bromieren von 2-Nitro-acridon¹³⁾: Eine heiße Lösung von 0.7 g 2-Nitro-acridon in 100ccm Nitrobenzol wurde langsam mit 0.5 g *Brom*, gelöst in Nitrobenzol, versetzt und nach längerem Stehenlassen mit Petroläther gefällt.

Die nach a) und b) gewonnenen Produkte lieferten bei der Behandlung mit Phosphoroxychlorid und *Dimethylanilin* nach POLACZEK⁵⁾ das gleiche Kondensationsprodukt (V) (Schmp. und Misch-Schmp. 284°), das Polaczek aus der isomeren 4'-Brom-4-nitro-diphenylamin-carbonsäure-(2) erhalten hatte (Schmp. nach Polaczek 284 – 284.5°).

4'-Brom-5-nitro-diphenylamin-carbonsäure-(2) (VI)

Die Darstellung erfolgte aus 3 g 2-Chlor-4-nitro-benzoësäure¹⁴⁾, 4 g *p-Bromanilin*¹⁵⁾, 0.1 g Naturkupfer C, 30ccm Amylalkohol und 3 g Kaliumcarbonat analog wie bei III. Das Kaliumsalz ist ebenfalls rot. Die freie Säure (0.8 g = 17% d. Th.) kristallisiert aus Alkohol oder Eisessig in roten Nadeln vom Schmp. 258°.



7-Brom-3-nitro-acridon (VII)

a) Aus 4'-Brom-5-nitro-diphenylamin-carbonsäure-(2): Der Ringschluß erfolgte wie bei III mit Phosphoroxychlorid. Aus 1 g VI wurden 0.8 g (75% d. Th.) Rohprodukt erhalten, das aus Nitrobenzol gelbe, glänzende Blättchen bildete. Schmp. über 360°.

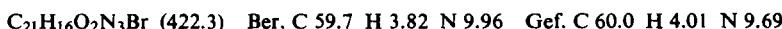


b) Durch Bromieren von 3-Nitro-acridon: In eine heiße Lösung von 1 g 3-Nitro-acridon¹⁶⁾ in 200ccm Nitrobenzol ließ man 0.6 g *Brom* in 20ccm Nitrobenzol langsam eintropfen. Beim Abkühlen schieden sich gelbe Blättchen (0.75 g = 56% d. Th.) ab, die nochmals aus Nitrobenzol umkristallisiert und mit Äther gewaschen wurden.

Die Identität dieses Produkts mit dem durch Ringschluß erhaltenen ließ sich wieder durch Kondensation mit Dimethylanilin nachweisen.

7-Brom-3-nitro-9-[p-dimethylamino-phenyl]-acridin (VIII)

0.8 g VII (aus 4'-Brom-5-nitro-diphenylamin-carbonsäure-(2) gewonnen) wurden nach POLACZEK⁵⁾ mit Phosphoroxychlorid und *Dimethylanilin* kondensiert. Die erhaltene violette Base (0.9 g) wurde nach Reinigung über das in verd. Salzsäure schwer lösliche gelbe Hydrochlorid aus Benzol in schwarzvioletten Nadelchen vom Schmp. 298° gewonnen. In Alkohol und Äther schwer löslich, leicht löslich in Eisessig.



Die gleiche Substanz (Identifizierung durch Schmp. und Misch-Schmp.) wurde nach demselben Verfahren aus dem Bromierungsprodukt des 3-Nitro-acridons erhalten.

¹³⁾ K. LEHMSTEDT I. c. 3).

¹⁴⁾ F. ULLMANN und C. WAGNER, Liebigs Ann. Chem. 355, 360 [1907]; F. ULLMANN und Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 337 [1902].

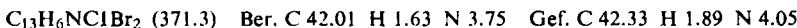
¹⁵⁾ R. FITTIG und E. MAGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 7, 1175 [1874].

¹⁶⁾ F. ULLMANN und C. WAGNER, Liebigs Ann. Chem. 355, 363 [1907].

Bromieren des N-Hydroxy-3-nitro-acridons: 0.1 g *N-Hydroxy-3-nitro-acridon*¹⁷⁾ wurde in Eisessig gelöst und nach den Angaben von I. TANASESCU und E. RAMONTIANU bromiert¹⁸⁾. Ausb. 0.08 g Bromierungsprodukt.

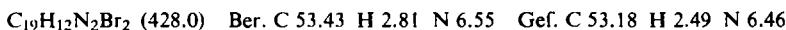
Kondensation des Brom-N-hydroxy-3-nitro-acridons mit Dimethylanilin und Phosphoroxychlorid: 0.1 g *Brom-N-hydroxy-3-nitro-acridon* wurde mit 1 g *Dimethylanilin* und 0.5 g *Phosphoroxychlorid* wie VII kondensiert. Es wurde das gleiche Kondensationsprodukt (VIII) erhalten, was wieder durch Schmp. und Misch-Schmp. bewiesen werden konnte.

*9-Chlor-2,7-dibrom-acridin*⁷⁾: 0.5 g *Dibromacridon*¹⁵⁾ wurden mit 1.5 ccm frisch destilliertem *Phosphoroxychlorid* unter Rückfluß 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Die dabei entstandene dunkelgelbe Lösung wurde nach Abkühlen langsam unter Rühren in mit Ammoniak versetztes Eiswasser gegossen. Die sich abscheidenden blaßgelben Flocken (0.5 g) wurden unter Zusatz von Tierkohle bis zur Schmelzpunktskonstanz aus Benzol umkristallisiert: Feine, seidenglänzende, lange blaß-grünlichgelbe Nadeln vom Schmp. 218°, schwer löslich in Äther und Alkohol. Basische Eigenschaften fehlen. Erhitzen mit konz. Salzsäure liefert *Dibromacridon* zurück.

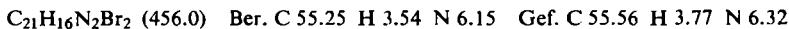


9-Anilino-dibrom-acridin: In Anlehnung an die Vorschrift von TH. BECK¹⁹⁾ zur Herstellung von 9-Anilino-acridin wurde 1 g *9-Chlor-2,7-dibrom-acridin* mit 4 g *Anilin* übergossen. Die unter Selbsterwärmung entstandene rote Lösung erstarrte bald zu einem Kristallbrei. Das Reaktionsprodukt wurde noch etwa 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde das überschüss. Anilin durch Zugabe von verd. Essigsäure gelöst. Ausb. 0.7 g (55% d. Th.). Aus verschiedenen Lösungsmitteln wurden drei verschiedene Kristallformen erhalten, die alle bei 228° schmolzen.

1. Aus absolut. Alkohol goldschimmernde Blättchen, die frei von Kristallösungsmittel sind.
2. Aus 90-proz. Alkohol lange, gelbe, prismatische Säulchen mit 1 Mol. Kristallwasser.
3. Beim raschen Abkühlen aus Benzin (80--100°) rote Nadeln, bei langsamem Abkühlen zunächst gelbe Kristalle, denen sich dann rote Nadeln beigesellen. Auch beim Verdunsten der äther. Lösung der Base bildet sich die labile rote Form, die sich bei längerem Aufbewahren in kleine, gelbe Kriställchen verwandelt.



2,7-Dibrom-9-/p-dimethylamino-phenyl/-acridin⁷⁾: 0.5 g *Dibromacridon*, mit 4 ccm *Dimethylanilin* und 0.8 g *Phosphoroxychlorid* erhitzt, ergaben eine dunkelbraune Lösung, die in Wasser gegossen und mit Natronlauge neutralisiert wurde. Nach Entfernung des überschüss. Dimethylanilins durch Wasserdampfdestillation blieb ein orangefarbener Rückstand (0.5 g = 77% d. Th.) zurück, der beim Umkristallisieren aus Toluol, Benzol oder Amylalkohol orangefarbene Nadeln lieferte. Sie sinterten bei 267° und schmolzen bei 273°.



In Äther ist die Substanz wenig, in Äthanol leicht löslich. Konz. Salzsäure nimmt sie mit gelber Farbe auf. Beim Übergießen mit verd. Salzsäure färbt sie sich dunkelblau (vermutlich Bildung eines schwerlöslichen, chinoiden Monohydrochlorids).

¹⁷⁾ I. TANASESCU und E. RAMONTIANU, Bull. Soc. chim. France [5] 1, 547 [1934]; zit. nach C. 1934 II, 3123.

¹⁸⁾ Bull. Soc. chim. France [5] 6, 489 [1939].

¹⁹⁾ Die Konstitution des Acridols, Dissertat. Tübingen, S. 60 [1923].

Dieselbe Verbindung wurde beim Umsetzen des Bromierungsproduktes von *N*-Hydroxy-acridon mit Dimethylanilin und Phosphoroxychlorid erhalten (Schmp. und Misch-Schmp. 273°).

Die Reduktion von 2.7-Dibrom-acridon mit Natriumamalgam ergab 3 Produkte: 5 g Dibrom-acridon wurden mit 125 ccm 96-proz. Alkohol und 65 g 2-proz. Natriumamalgam 3 Stdn. geschüttelt. Nach der Abtrennung des Quecksilbers im Scheide-trichter wurde der in dem alkalischen Alkohol (B) unlösliche Teil (A) abgesaugt. Die Portion A wurde mit kleinen Mengen Alkohol solange ausgekocht, als die Extrakte beim Abkühlen noch eine Kristallisation (1.1 g) ergaben. Der in Alkohol schwerlösliche Rückstand (A1) (ebenfalls 1.1 g), besaß basische Eigenschaften und bildete mit verd. Salz- und Schwefelsäure schwerlösliche, dunkelgelbe Salze. Das Sulfat lässt sich gut aus 2 n H₂SO₄ umkristallisieren, während das salzaure Salz auch in heißer 2 n HCl schwer löslich ist. Durch Zerlegen des durch Kristallisation gereinigten Sulfates mit Ammoniak erhält man die Base rein: Schwerlöslich in Alkohol, Äther und Benzol. Aus Eisessig umkristallisiert, bildet sie gelbliche Blättchen vom Schmp. 252°. Die gelbe Lösung des Sulfats fluoresciert grünlich. Nach der Analyse liegt hier 2.7-Dibrom-acridin⁹⁾ vor.

C₁₃H₇NBr₂ (336.9) Ber. C 46.30 H 2.09 N 4.16 Br 47.44
Gef. C 46.50 H 2.30 N 4.18 Br 47.81

Die vereinigten Kristallisationen aus den alkoholischen Auszügen erwiesen sich als uneinheitlich. In der Hauptsache waren sie in Äther löslich. Der kleine, ätherunlösliche Rest bestand aus Dibromacridin, zu dessen restlicher Entfernung die Ätherlösung mit 2 n H₂SO₄ durchgeschüttelt wurde. Dabei nahm die wäßr. Schicht eine grünliche Färbung unter Abscheidung grüner Flocken an. Beim Neutralisieren der filtrierten wäßr. Lösung fiel eine kleine Menge einer Base aus, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 168–170° schmolz. Die gleiche Substanz wurde bei der Aufarbeitung der alkohol. Lauge (B) in größerer Menge gewonnen.

Aus der Ätherlösung fiel nach Abdunsten und Umkristallisieren aus Benzol unter Zusatz von Tierkohle eine weitere Substanz (A2) in Form weißer, verfilzter Nadeln vom Schmp. 195–196°. Sie färbte sich allmählich gelb und ging schließlich in Dibromacridin über. Wegen der Unbeständigkeit der Verbindung, die vermutlich 2.7-Dibrom-dihydroacridin (oder 2.7-Dibrom-acridan) ist, wurde auf eine Analyse verzichtet.

Die wäßrige, saure Lösung von A1 gibt mit A2 die schon erwähnte grüne Verbindung²⁰⁾. Aus der durch Abdestillieren von Alkohol stark konzentrierten Lösung B wurde 1.18 g Substanz gewonnen, die sich zum größten Teil in Äther löste, aber sich aus der Ätherlösung wieder durch 2 n H₂SO₄ ausschütteln ließ. Fällen des schwefelsauren Auszugs mit Ammoniak lieferte den oben schon erwähnten basischen Stoff vom Schmp. 168–170°. Er wurde nicht weiter bearbeitet, da er sich beim Aufbewahren unter Erniedrigung seines Schmelzpunktes verhältnismäßig rasch veränderte. Es handelt sich vermutlich um ein Hydrierungsprodukt des Dibrom-dihydro-acridins.

2.7-Diamino-acridon aus Dibromacridon durch Umsetzen mit Ammoniak: 0.9 g Dibrom-acridon (aus Pyridin umkristallisiert) wurden mit 7 ccm 25-proz. wäßrigem Ammoniak unter Zusatz von 0.1 g Kupfersulfat im geschlossenen Rohr 5 Stdn. auf 190–220° erhitzt. In der dunkelgelb gewordenen, grün fluoreszierenden Flüssigkeit hatten sich über einer festen schwarzen Masse orangegelbe Nadeln gebildet. Der Rohrinhalt wurde filtriert und der Rückstand mit verd. Salzsäure ausgezogen. Auf Zusatz von Ammoniak zu der salzauren Lösung fielen 0.38 g (66% d.Th.) einer Base aus, die aus heißem Wasser in goldgelben Nadeln anfiel. Ein eingehender Vergleich (Schmp., Löslichkeit, Kristallform und Misch-Schmp.) ergab Identität mit 2.7-Diamino-acridon¹¹⁾.

²⁰⁾ Vgl. dazu das analoge Verhalten von salzaurem Acridin und Acridan: K. LEHMSTEDT und H. HUNDERTMARK, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 414 [1929].