

K. G. YEKUNDI und S. R. PATEL

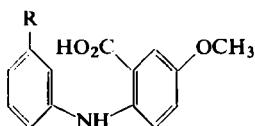
ÜBER IN 9-STELLUNG SUBSTITUIERTE 8-NITRO- UND 2-METHOXY-8-NITRO-ACRIDINE

Aus dem M. R. Science Institut, Gujarat College, Ahmedabad-6, Indien

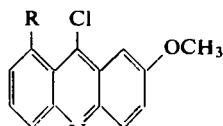
(Eingegangen am 18. Juli 1957)

Aus dem beim Ringschluß von 3'-Nitro-4-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (II) mittels Phosphoroxychlorids anfallenden Gemisch der isomeren 9-Chlor-acridin-Derivate wurde das 2-Methoxy-8-nitro-9-chlor-acridin (III) isoliert. Ausgehend von III und seinem Desmethoxyderivat wurden die entsprechenden 9-N-substituierten Aminoacridine dargestellt.

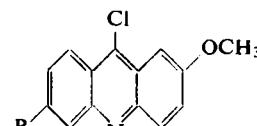
Bekanntlich führt der Ringschluß von in 3'-Stellung substituierten Diphenylamin-carbonsäuren-(2) mit Phosphoroxychlorid zu einem Gemisch zweier Isomeren: den 8-substituierten (Typ A) und den 6-substituierten (Typ B) 9-Chlor-acridinen.



I: R = Cl
II: R = NO₂



Typ A III: R = NO₂
 V: R = Cl



Typ: B IV: R = NO₂
 VI: R = Cl

Im allgemeinen besitzen die Substanzen des Typs B einen höheren Schmelzpunkt und lassen sich aus dem Reaktionsgemisch leichter durch fraktionierte Kristallisation erhalten als die Isomeren des Typs A¹⁻⁴⁾. Eine Ausnahme bildet das 2-Methoxy-8,9-dichlor-acridin (V). Es wurde, obwohl dem Typ A zugehörend, von W. G. DAUBEN⁵⁾ als einzige Substanz bei der Umsetzung von 3'-Chlor-4-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (I) mit Phosphoroxychlorid in reiner Form erhalten. Außerdem schmilzt V höher als das auf anderem Wege dargestellte Acridinderivat vom Typ B (VI). Im Hinblick auf dieses abweichende Verhalten erschien es uns Jähnend, die Ringschlußreaktion am Beispiel der zur Säule I analogen 3'-Nitro-4-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (II) erneut zu untersuchen.

II wurde durch Kondensation nach ULLMANN aus 2-Brom-5-methoxy-benzoesäure und *m*-Nitranilin erhalten und führte beim Ringschluß mit Phosphoroxychlorid zu einem Isomerengemisch, aus dem durch fraktionierte Kristallisation nur eine Substanz vom Schmp. 247° in reiner Form isoliert werden konnte. Von den beiden möglichen Isomeren, 2-Methoxy-6-nitro-9-chlor-acridin (IV) und 2-Methoxy-8-nitro-

1) K. LEHMSTEDT und K. SCHRADER, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 838 [1937].

2) F. R. BRADBURY und W. H. LINNELL, J. chem. Soc. [London] **1942**, 377.

3) A. ALBERT und W. H. LINNELL, J. chem. Soc. [London] **1936**, 88.

4) S. R. PATEL und K. S. NARGUND, J. Indian chem. Soc. **32**, 187 [1955].

5) J. Amer. chem. Soc. **70**, 2421 [1948].

9-chlor-acridin (III), ist IV schon beschrieben^{6,7)}. Es schmilzt bei 214 – 215°. Der Misch-Schmelzpunkt beider Isomeren liegt bei 204 – 220°. Da weiterhin das aus IV erhaltene⁷⁾ 2-Methoxy-6-nitro-9-[δ -diäthylamino- α -methyl-butyl]-amino]-acridin sich im Schmelzpunkt und der Löslichkeit von dem entsprechenden Derivat unserer Substanz unterscheidet, kommt dieser die Struktur eines 2-Methoxy-8-nitro-9-chlor-acridins (III) zu.

Der Versuch, die Konstitution durch eindeutige Synthese zu beweisen, war erfolglos, da es nicht gelang, durch Kondensation nach ULLMANN aus 6-Nitro-antranilsäure und *p*-Brom-anisol die als Ausgangsprodukt benötigte 4'-Methoxy-3-nitro-diphenylamin-carbonsäure-(2) zu erhalten.

Zur weiteren Charakterisierung wurden jedoch, ausgehend von III bzw. seinem Desmethoxyderivat, die entsprechenden 9-Amino-⁸⁾ und 9-Phenoxy-acridine synthetisiert.

Herrn Prof. Dr. K. S. NARGUND, Ph. D., Karnatak University, Dharwar, danken wir sehr herzlich für das rege Interesse, das er unserer Arbeit entgegengebracht hat.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3'-Nitro-4-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (II): 7 g 2-Brom-5-methoxy-benzosäure, 5 g *m*-Nitranilin, 5 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 30 ccm Amylalkohol werden mit wenig Kupferpulver versetzt und das Gemisch 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wird der Amylalkohol durch Wasserdampf entfernt, der Rückstand filtriert und die mittels Salzsäure ausgefällte Säure II aus Essigsäure umkristallisiert; gelbe Kristalle, Schmp. 225°.

$C_{14}H_{12}O_5N_2$ (288.0) Ber. N 9.7 Äquiv.-Gew. 288.0 Gef. N 10.0 Äquiv.-Gew. 287.0

2-Methoxy-8-nitro-9-chlor-acridin (III): 8 g II werden mit 24 ccm $POCl_3$ 2 Stdn. bei 130° unter Rückfluß gekocht. Das erkalte Reaktionsgemisch wird unter Rühren in dünnem Strahl auf ammoniakhaltiges Eis gegossen, die sich abscheidende rötlichgelbe Masse abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen. Das lufttrockene Produkt wird mit 50 ccm CCl_4 ausgekocht und der Rückstand in möglichst wenig siedendem Toluol gelöst. Die aus der filtrierten Lösung nach 2 Stdn. abgeschiedenen Kristalle werden wiederholt aus Toluol fraktioniert umkristallisiert. Nach der vierten Kristallisation ist die Substanz rein und schmilzt scharf bei 247°. Ausb. 700 mg, schwach gelbe Nadeln.

$C_{14}H_9O_3N_2Cl$ (288.5) Ber. N 9.7 Cl 12.3 Gef. N 9.6 Cl 12.5

Es gelang weder aus den Mutterlaugen noch aus dem CCl_4 -Extrakt das isomere Acridinderivat IV in reiner Form zu erhalten.

2-Methoxy-8-nitro-9-[δ -diäthylamino- α -methyl-butyl]-amino]-acridin: 1 g III wird in 5 ccm Phenol heiß gelöst, 0.5 g δ -Diäthylamino- α -methyl-butylamin zugefügt und 2 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach Erkalten wird in 10-proz. eiskalte Natronlauge gegeben, der klare Überstand nach 1 Stde. abdekantiert, der zähflüssige Rückstand mit Wasser gewaschen und mit 100 ccm 5-proz. Essigsäure extrahiert. Dieser Auszug wird heiß filtriert und nach dem Abkühlen mit wäßr. Ammoniak alkalisch gemacht. Die sich ausscheidende Base wird mit Äther extrahiert und nach Trocknen der äther. Lösung durch Zugabe von chlorwasserstoffhaltigem Äthanol als Dihydrochlorid gefällt. Gelbe Kristalle, Zers.-P. 192° (aus acetonhaltigem Äthanol).

$C_{23}H_{30}O_3N_4 \cdot 2HCl$ (483.0) Ber. N 11.6 Cl 14.7 Gef. N 11.3 Cl 15.0

⁶⁾ O. MAGIDSON und A. TRAVIN, J. Gen. chem. (U.S.S.R.) 11, 243 [1941].

⁷⁾ F. MIETZSCH und H. MAUSS, Dtsch. Reichs-Pat. 553 072 [10. Mai 1930]; C.A. 26, 4683 [1932].

⁸⁾ O. MAGIDSON und A. GRIGOROWSKY, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 396 [1936].

In analoger Weise wurde aus *8-Nitro-9-chlor-acridin*¹⁾ das *8-Nitro-9-(δ-diäthylamino-α-methyl-butyl)-amino-acridin* erhalten und als Dipikrat isoliert. Zers.-P. 245° (aus Aceton-Äthanol).



2-Methoxy-8-nitro-9-phenoxy-acridin: 1 g *III* wird mit 5 ccm frisch dest. *Phenol* 1 Stde. auf 110° erhitzt und das erkaltete Reaktionsgemisch in eine 10-proz. Natriumhydroxydlösung gegeben. Das sich dabei ausscheidende Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 185°.



Entsprechend wurde aus *8-Nitro-9-chlor-acridin* das *8-Nitro-9-phenoxy-acridin* erhalten. Schmp. 214° (aus verd. Äthanol), schwach gelbe Nadeln.



2-Methoxy-8-nitro-9-amino-acridin: 1 g *III* wird in 5 ccm Phenol heiß gelöst, 0.2 g *(NH_4)_2CO_3* zugesetzt, das Gemisch 1 Stde. auf 110° erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Braunes, kristallines Pulver; Schmp. 295° (aus Äthanol).



Hydrochlorid, Schmp. über 300°.



In analoger Weise wurde aus *8-Nitro-9-chlor-acridin* das Hydrochlorid des *8-Nitro-9-amino-acridins* bereitet. Zers.-P. 292°.



BURCHARD FRANCK und JÜRGEN KNOKE*

α-KETOSÄUREN IN PROTEINHYDROLYSATEN

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 26. Juli 1957)

Die Untersuchung von Proteinhydrolysaten auf α-Ketosäuren ergab, daß weitere β-Hydroxy-α-aminosäuren außer Serin und Threonin als Proteinbausteine mengenmäßig auch dann nicht in Betracht kommen, wenn man deren Hydrolysenempfindlichkeit berücksichtigt. In den Hydrolysaten von Seidenfibrioin, Zein, Gelatine, Casein, Blutalbumin und Eieralbumin wurden nur Brenztraubensäure und α-Ketobuttersäure, die Umwandlungsprodukte von Serin und Threonin, nachgewiesen.

Unter den natürlichen Aminosäuren nehmen die Hydroxy-aminosäuren wegen ihres trifunktionellen Charakters und als Verknüpfungsstelle für Phosphorsäure¹⁾ eine wichtige Stellung ein. Von den 23 bisher in biologischem Material nachgewiesenen Hydroxy-aminosäuren wurden 5 aus Proteinen isoliert. An β-Hydroxy-α-aminosäu-

*) Diplomarbeit Univ. Göttingen 1957.

¹⁾ C. RIMINGTON, Biochem. J. 21, 1179 [1927]; F. A. LIPMANN und P. A. LEVENE, J. biol. Chemistry 98, 109 [1932].