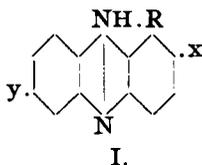


101. O. J. Magidson und A. I. Trawin: Über Acridin-Verbindungen und ihre Antimalaria-Wirkung, II. Mitteil.: Verbindungen mit Cyan- und Methylmercapto-Gruppen.

[Aus d. Synthet. Abteil. d. Chem.-pharmazeut. Forschungs-Instituts Moskau.]

(Eingegangen am 18. Januar 1936.)

In unserer voraufgegangenen Mitteilung¹⁾ wurde gezeigt, daß eine Substitution im Acridin-Kern hinsichtlich der Eigenschaften des dargestellten Präparats die entscheidende Rolle spielt. Ist I der allgemeine Typ der Verbindung, in welchem X die Alkoxygruppe, Y die Nitrogruppe oder Chlor und



R — das Amino-alkyl-Radikal bedeutet, so weist die elektronegative Nitrogruppe keinen therapeutischen Effekt auf, während das elektropositive Chlor eine Anzahl von Präparaten mit hoher therapeutischer Wirkung liefert.

Berücksichtigt man den Umstand, daß die Cyangruppe, die chemisch den Halogenen sehr ähnlich ist, die gleichen elektropositiven Eigenschaften besitzt, so erscheint es von Interesse festzustellen, welchen Antimalaria-Effekt man erzielen würde, wenn man das Chlor in Stellung 6 durch Cyan ersetzte.

Erwartungsgemäß erwies sich der erhaltene Stoff als hoch aktiv. Das 2-Methoxy-6-cyan-9-[(γ -diäthylamino-propyl)-amino]-acridin besitzt einen chemisch-therapeutischen Index 10, statt des entsprechenden Wertes 15 beim Chlor-Derivat. Dabei ist die maximale erträgliche Dosis, die charakteristisch ist für die Giftwirkung des Präparates 1:300. Sie ist etwas höher als diejenige des Chlor-Derivates (1:200). Die minimale therapeutische Dosis ist der des Chlor-Derivates gleich. Der Index des 2-Methoxy-6-cyan-9-[δ -N-diäthylamino- α -methylbutyl]-acridins ist noch höher: 23.3, übertrifft also bedeutend den Index für „Atebrin“ (J = 15). In diesem Falle hängt dies von der geringen Toxizität dieser Verbindung (D. M. T = 1:150) ab. Die Cyangruppe ruft also keine besonderen spezifischen toxischen Eigenschaften hervor und verhält sich in biologischer Hinsicht wie ein beständiges organisches Nitril. Entsprechend ist auch das chemische Verhalten des Methoxy-cyan-acridons. Bei Einwirkung einer starken Mineralsäure auf dieses bildet sich zunächst ein stabiles Amid der Carbonsäure, und erst bei weiterer Einwirkung von Mineralsäure oder starkem Alkali entsteht die Säure. Diese unterscheidet sich von den gewöhnlichen aromatischen Säuren durch ihre Unlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln und ihr flocken-artiges Aussehen beim Fällen der Salze, was offenbar eine charakteristische Eigenschaft der Acridon-6-carbonsäuren ist.

Die Substitution der Methoxygruppe in Stellung 2 durch eine Methylmercapto-gruppe hatte ein negatives Ergebnis hinsichtlich des Anti-

¹⁾ Magidson u. Grigorowsky, Mitteil. I: B. 69, 396 [1936].

malaria-Effektes; die Giftwirkung des Präparates erfuhr nämlich eine scharfe Steigerung (um das $3\frac{1}{2}$ -fache), die therapeutische Wirkung wurde aber kleiner ($1\frac{1}{2}$ -mal). Das Sinken des therapeutischen Effektes kann mit der Tatsache im Zusammenhang stehen, daß die Thio-äther leichter als die gewöhnlichen Äther eine chemische Wandlung erfahren. Nimmt man in diesem Zusammenhang an, daß die Umwandlung des Thio-äthers unter Bildung von Mercaptan oder eines Sulfoxyds des Acridins verläuft, so müßte die große Oxydationsfähigkeit des Produktes zu einer Sulfonsäure oder zu einem Sulfon zum Sinken des therapeutischen Effektes führen, da ja die Sulfongruppe eine ditherapeutische Wirkung besitzt²⁾.

Auf die chemischen Eigenschaften der Acridin-Verbindungen war die Einführung der Thiogruppe von geringem Einfluß³⁾. Das Schließen des Acridinringes mittels Phosphoroxychlorids nach dem Verfahren von Magidson und Grigorowsky⁴⁾ verläuft bei der [Methylmercapto-phenyl]-anthranilsäure ebenso leicht wie bei den gewöhnlichen [Alkoxy-phenyl]-anthranilsäuren. Ebenso bereitwillig verläuft die Acridin-Ringbildung bei Phenyl-cyan-anthranilsäuren, ein Umstand, der auf den allgemeinen Charakter dieser Reaktion hinweist.

Beschreibung der Versuche.

I. Methoxy-cyan-acridin-Verbindungen.

3-Chlor-4-methyl-benzonitril (*o*-Chlor-*p*-tolunitril).

Nach dem gewöhnlichen Verfahren wurde aus 178 g *o*-Chlor-*p*-toluidin, 250 ccm konz. Salzsäure und 1150 g zerkleinertem Eis mittels 75 g Nitrit eine Diazolösung bereitet. Die überschüssige Säure wurde mit kryst. Natriumcarbonat neutralisiert. Gleichzeitig wurde wie folgt eine Kupfercyanür-Lösung bereitet: Zu einer Lösung von 275 g Kupfervitriol in 800 ccm Wasser wurden 200 g Natriumchlorid und 195 g Natriumsulfit in 500 ccm Wasser, unter allmählicher Neutralisation durch 37.5 g Ätznatron in Form einer 10-proz. Lösung, hinzugefügt. Das gefällte Kupferchlorür wurde unmittelbar nach Dekantieren unter Umrühren zu einer gekühlten Lösung von 165 g Natriumcyanid in 1 l Wasser und 170 ccm 25-proz. Ammoniak gegeben. Zu der so bereiteten, gut gekühlten Lösung wurde 1 l Benzol hinzugefügt und dann unter gründlichem Umrühren die neutralisierte Diazolösung eingegossen. Zur vollständigen Zersetzung des Diazoniumcyanids ließ man das Gemisch 12—15 Stdn. stehen. Darauf wurde die Benzol-Schicht abgetrennt und mit Wasserdampf überdestilliert. Nach dem Vertreiben des Benzols ging langsam das Nitril über, das sich bereits im Kühler in fester Form abschied. Die Ausbeute betrug 84 g = 56%. Schmp. 45—46⁰).

2-Chlor-4-cyan-benzoessäure.

Zur Oxydation des 4-Methyl-3-chlor-benzonitrils machten wir von dem von uns öfters benutzten Verfahren der Oxydation mit Bichromat

²⁾ s. Fränkel, Arzneimittel-Synthese, V. Aufl., S. 103.

³⁾ vergl. Ergebnisse von K. Brand u. Mitarbeitern über Mercapto-atophan u. a., Arch. Pharmaz. **272**, 257, 269 [1934], **273**, 65 [1935].

⁴⁾ B. **66**, 866 [1933].

⁵⁾ Claus u. Davidsen, Journ. prakt. Chem. [2] **39**, 497, geben als Schmp. des aus Alkohol umkrystallisierten Produktes 48—48.5⁰ an.

in 70-proz. Schwefelsäure⁶⁾ Gebrauch. Ein Gemisch von 40 g Nitril und 210 ccm 70-proz. Schwefelsäure wurde in einem Gefäß mit Vorrichtung zum intensiven Umrühren bis zur Bildung einer feinen Emulsion auf 55—60° erwärmt. Unter Einhaltung dieser Temperatur wurden dann zum Gemisch 104 g zerkleinertes Bichromat in kleinen Anteilen hinzugegeben, und zwar so, daß die Temperatur nicht über 70° stieg. Nach 3—4 Stdn. wurde die reagierende Masse nach dem Abkühlen mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, der weiße Säure-Niederschlag abgenutscht, mehrmals mit Wasser gewaschen und dann unter schwachem Erwärmen in Soda gelöst. Die Salzlösung wurde von dem unlöslichen Rückstand (15 g) abfiltriert und bei 50—60° mit Salzsäure behandelt. Nach dem Abkühlen wurde die Säure abgenutscht und aus verd. Alkohol (1:1) umkrystallisiert: Kleine, weiße Nadeln. Die Ausbeute betrug 17 g. Schmp. 170—171°. Das Produkt ist leichtlöslich in Alkohol, heißem Wasser, heißem Benzol und Dichlor-äthan. Beim Abkühlen der wäßrigen Lösung fallen lange Nadeln aus; die Benzol- und die Dichlor-äthan-Lösung scheiden Prismen ab.

4.302 mg Sbst.: 0.294 ccm N (16°, 744 mm). 0.7100 g Sbst. verbraucht. 8.22 ccm 0.5-n. Kalilauge.

$C_8H_8O_2NCl$. Ber. N 7.7, Mol.-Gew. 181.5. Gef. N 7.72, Mol.-Gew. 182.7.

3-Chlor-4-methyl-benzamid.

Der Grund für die geringe Ausbeute an Chlor-cyan-benzoesäure liegt darin, daß das Nitril von der entstehenden festen Säure umhüllt wird, was den Zutritt des oxydierenden Mittels fast vollkommen ausschaltet. Andererseits erfolgt neben der Oxydation eine teilweise Verseifung der Nitrilgruppe. Der wie oben erwähnt erhaltene, in Soda unlösliche Oxydations-Rückstand bestand zur einen Hälfte aus dem Nitril, das an der Reaktion nicht teilgenommen hatte und sich durch Benzol leicht extrahieren ließ, und zur anderen Hälfte aus einem in Benzol unlöslichen Stoff. Diese Substanz wurde aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert, wobei man Krystalle mit dem Schmp. 173—175° erhielt.

3.873 mg Sbst.: 0.282 ccm N (23°, 757 mm).

C_8H_8ONCl . Ber. N 8.26. Gef. N 8.19.

Beim Erhitzen dieser Substanz mit 25-proz. Natronlauge entwickelte sich Ammoniak. Aus der alkalischen Lösung wurde durch Ansäuern eine Substanz vom Schmp. 195—197° (lange Nadeln aus verd. Alkohol) abgetrennt, die sich als 3-Chlor-*p*-toluylsäure erwies. Somit ist der Stoff vom Schmp. 173—175° nichts anderes als das Amid der 3-Chlor-*p*-toluylsäure, welches bereits Claus und Davidson (l. c.) beschrieben haben. Sie erhielten es durch Verseifen von 2-Chlor-*p*-tolunitril und beschrieben es als glänzende Schuppen, ohne den Schmp. anzugeben.

2-Chlor-4-carbamido-benzoesäure.

Bei einem der Versuche zur Herstellung von Chlor-cyan-benzoesäure, bei dem der Rührer unzulänglich funktionierte und keine ausreichende Durchmischung gewährleistete, erhielten wir hauptsächlich eine Substanz, die aus

⁶⁾ S. Magidson u. Maximoff, Journ. chem. Ind. [russ.] 1928, 1102; Magidson u. Grigorowsky, I. Mitteil., l. c.

wäßriger Essigsäure in weißen Nadelchen krystallisierte und den Schmp. 220° besaß. Sie war leicht löslich in Essigsäure, Alkohol und heißem Wasser, aber unlöslich in Benzol und Äther.

3.512 g Sbst.: 0.217 ccm N (21°, 753 mm). — 0.7273 g Sbst. verbraucht. 7.32 ccm 0.5-n. KOH.

$C_8H_8O_3NCl$. Ber. N 7.01, Mol.-Gew. 198.7. Gef. N 6.83, Mol.-Gew. 199.5.

Das Kaliumsalz, weiße Nadeln (aus Methyl- und Äthylalkohol umkrystallisiert), ist leichtlöslich in Wasser und schwerlöslich in Alkoholen. Beim Erwärmen des Monoamids mit 25-proz. Natronlauge wird die Substanz mit Leichtigkeit verseift unter Entwicklung von Ammoniak und Bildung einer Chlor-terephthalsäure vom Schmp. über 300° ?).

0.7795 g Sbst. verbraucht. 15.3 ccm 0.5-n. KOH; für $C_8H_8O_4Cl$ ber. 15.5 ccm.

N-[*p*-Methoxy-phenyl]-4-cyan-anthranilsäure.

23 g 2-Chlor-4-cyan-benzoesäure, 16 g *p*-Anisidin und 18 g trockne, gepulverte Pottasche wurden in Gegenwart einer Messerspitze molekularen Kupfers in 100 ccm Isoamylalkohol unter Umrühren bis zum schwachen Sieden des Alkohols erwärmt. Hierbei gingen geringe Mengen eines Gemisches von Alkohol und Wasser über, welches letzteres sich bei der Reaktion gebildet hatte. Die teigartige Masse verwandelte sich bald in eine dunkel gefärbte Flüssigkeit. Nach 4 Stdn. war die Reaktion beendet. Der Amylalkohol im Rückstand wurde mit Wasserdampf vertrieben, die wäßrige Lösung des Kaliumsalzes heiß filtriert, um harzartige Stoffe zu entfernen, mit Kohle gekocht und in der Wärme mit Salzsäure behandelt. Der gefällte gelbgrüne Niederschlag wurde heiß abfiltriert, wieder in Soda gelöst und ein zweites Mal wie oben behandelt. Nach 1-maligem Umlösen aus verd. Alkohol erhielt man bereits ausreichend reine orangefarbene, große, vieleckige Schuppen von unregelmäßiger Gestalt. Schmp. 195—196°. Ausbeute 13 g = 38% d. Th. Das Produkt ist leicht löslich in Alkohol, etwas schwerer in Äther, sehr wenig in Benzol und nicht löslich in Wasser. Das Kaliumsalz besteht aus orangefarbenen Krystallen, die in Wasser und Alkohol löslich sind.

3.935 mg Sbst.: 0.373 ccm N (19°, 751 mm). — 0.8351 g Sbst. verbraucht. 6.2 ccm 0.5-n. KOH.

$C_{15}H_{13}O_3N_2$. Ber. N 10.45, Mol.-Gew. 269. Gef. N 10.56, Mol.-Gew. 268.1.

2-Methoxy-6-cyan-9-chlor-acridin.

13 g N-[*p*-Methoxy-phenyl]-4-cyan-anthranilsäure wurden am Rückfluß-Kühler 3 Stdn. mit 60 g Phosphoroxchlorid unter Umrühren gekocht. Der größte Teil des Oxychlorid-Überschusses wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand darauf in Eis geschüttet. Während der Zersetzung des Oxychlorids schied sich beim Rühren ein rotbraunes Methoxy-cyan-chlor-acridin-Salz aus. Es wurde unter Kühlen mit wäßrigem Ammoniak zersetzt, die gelbe Base abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen, vorsichtig getrocknet und aus Benzol umkrystallisiert. Gelbgrüne Nadeln vom Schmp. 228—230°. Die Ausbeute betrug 10 g = 77% d. Th. Das Produkt ist in Benzol und Dichlor-äthan gut löslich, aber wenig löslich in Alkohol. Die

?) Ahrens, B. 19, 1637 [1886].

Lösungen zeigen blaue Fluoreszenz. Die Substanz ist auch in starken Säuren gut löslich und fällt daraus beim Verdünnen mit Wasser wieder aus.

0.1390 g Sbst.: 0.0792 g AgCl.

$C_{15}H_9ON_2Cl$. Ber. Cl 13.2. Gef. Cl 13.2.

2 - Methoxy - 6 - cyan - 9 - [δ - diäthylamino - α - methyl - butyl - amino] - acridin.

5 g 2-Methoxy-6-cyan-9-chlor-acridin wurden unter Rühren in 10 g Phenol mit 6 g 1-Diäthylamino-4-amino-pentan 2—3 Stdn. bei 120—130° kondensiert. Darauf wurde die ganze Masse abgekühlt, mit Alkohol. Salzsäure neutralisiert und mit Äther verdünnt. Das als Öl gefällte Salz erstarrte allmählich. Die Krystalle wurden abgetrennt und 2-mal aus Alkohol umgelöst. Orangegelbe Kryställchen, die in Wasser gut, in Alkohol schwer löslich waren und einen Schmp. von 240—245° hatten. Ausbeute nach dem Trocknen bei 110° 2.5 g (Acridin Nr. 21.).

Beim Trocknen wird das orangegelbe Salz rot, beim Stehenlassen an der Luft geht es wieder in den ursprünglichen Zustand zurück. Die aus wäßriger Lösung abgeschiedene Base fällt als nicht krystallisierendes Öl aus.

$C_{24}H_{30}ON_4 \cdot 2HCl$. Ber. Cl' 15.3. Gef. Cl' 15.3.

Das Oxalat erhielten wir durch Neutralisation einer alkohol. Lösung der Base mit einer alkohol. Lösung von Oxalsäure. Beim Verdünnen mit Aceton fällt ein pulverartiger Niederschlag von kleinen, orangefarbenen Krystallen aus, der in Wasser außerordentlich schwer löslich ist (1:600). Beim Schmelzen zersetzt sich das Oxalat bei 180—185°.

5.1987 mg Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.512 ccm N (22°, 751 mm).

$C_{24}H_{30}ON_4 \cdot C_2H_2O_4$. Ber. N 11.66. Gef. N 11.67.

Gewichtsverlust beim Trocknen 5.8%; für $C_{24}H_{30}ON_4 \cdot C_2H_2O_4 + 2H_2O$ ber. 6.1% H_2O , gef. 5.8%.

Chemisch-therapeutische Eigenschaften des Dichlorhydrats: Maximale erträgliche Dosis = 1:150; minimale Heildosis = 1:3500; Index = 23.3.

2 - Methoxy - 6 - cyan - 9 - [γ - N - diäthylamino - propyl - amino] - acridin.

5 g 2-Methoxy-6-cyan-9-chlor-acridin wurden analog wie oben mit 5 g 1-Diäthylamino-3-amino-propan in Phenol kondensiert. Das erhaltene Dichlorhydrat wird durch Krystallisation aus Alkohol gereinigt. Das so erhaltene feinkrystalline, gelbe Pulver ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich. Beim Trocknen bis zur Gewichtskonstanz bei 110° beträgt der Gewichtsverlust 9.53%; das Produkt färbt sich dabei rot. Beim Stehenlassen an der Luft kehrt die Substanz in den ursprünglichen Zustand zurück. Sie schmilzt bei 235—245° unt. Zers. Die Ausbeute betrug 3 g (Acridin Nr. 22).

$C_{22}H_{26}ON_4 \cdot 2HCl$. Ber. Cl' 15.9. Gef. Cl' 16.3.

Beim Zersetzen der wäßrigen Salzlösung durch Natronlauge wird die Base in krystalliner Form gefällt; sie ist leicht löslich in Alkohol und Essigester, jedoch schwer löslich in Äther. Beim Krystallisieren aus wäßrigem Alkohol oder aus einem Gemisch von Äther und Essigester erhält man orangegelbe Nadeln vom Schmp. 85—87°.

3.459 mg Sbst.: 0.480 ccm N (24°, 749 mm).

$C_{22}H_{26}ON_4$. Ber. N 15.5. Gef. N 15.5.

Chemisch-therapeutische Eigenschaften des Dichlorhydrats: Die maximale erträgliche Dosis ist 1:300; die minimale Heildosis 1:3000, der chemisch-therapeutische Index: $J = 10$.

2 - Methoxy - 6 - cyan - 9 - [(γ - diäthylamino - β - oxy - propyl) - amino]-acridin.

5 g 2-Methoxy-6-cyan-9-chlor-acridin wurden analog den früheren Präparaten in Phenol bei 120° mit 5 g 3-Diäthylamino-2-oxy-propylamin kondensiert. Nach beendeter Reaktion (2—3 Stdn.) wurde das Reaktionsgemisch mit alkohol. Chlorwasserstoff-Lösung neutralisiert. Das Chlorhydrat wurde durch Hinzufügen von Äther gefällt und durch Krystallisation aus Alkohol gereinigt. Orangegelbe, in Wasser leicht, in Alkohol schwer lösliche Krystalle, Schmp. 220—225° (unt. Zers.). Ausbeute 3 g.

$C_{22}H_{26}O_2N_4 \cdot 2HCl + 2H_2O$. Ber. H_2O 7.4, Cl 14.6. Gef. H_2O 7.8, Cl 14.7.

2-Methoxy-6-cyan-acridon.

2 g 2-Methoxy-6-cyan-9-chlor-acridin wurden mit 1.2 g Phenol und 10 ccm 96-proz., 4 Stdn. mit Ammoniak gesättigtem Alkohol im Rohr erhitzt. Statt des erwarteten 2-Methoxy-6-cyan-9-amino-acridins erhielten wir eine Substanz, die keine Aminogruppe enthielt und sich in alkohol. Alkalilösung mit intensiver smaragdgrüner Fluoreszenz löste. Beim Verdünnen der alkohol. Lösung mit Wasser fällt die Substanz als voluminöser Niederschlag aus. Durch wiederholtes Auflösen in alkohol. Lauge und Ausfällen mit Wasser gereinigt, ist diese Substanz ein gelbes, mikro-krystallines Pulver, das in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich ist. Löslich ist sie in konz. Schwefelsäure, aus der sie beim Verdünnen gefällt wird. Auch in konz. Salzsäure ist eine geringe Löslichkeit festzustellen. Bei 370—375° zersetzt sie sich. Die Ausbeute betrug 1.8 g.

3.891 mg Sbst.: 0.382 ccm N (21°, 763 mm).

$C_{16}H_{10}O_2N_2$. Ber. N 11.2. Gef. N 11.2.

2-Methoxy-6-cyan-9-amino-acridin.

Wiederholten wir den vorhergehenden Versuch in absol. Alkohol, so fand keine Hydrolyse des Chlor-acridins statt, dagegen erfolgte die normale Substitution durch die Aminogruppe. Aus 2 g Methoxy-cyan-chlor-acridin erhielten wir 1.5 g 2-Methoxy-6-cyan-9-amino-acridin. Bei Behandlung mit Salzsäure liefert die Base ein schwer lösliches Chlorhydrat, das durch Umkrystallisieren aus siedendem Wasser zu reinigen ist. Das Chlorhydrat ist eine feinkrystalline, gelbe Substanz.

3.435mg Sbst.: 0.411 ccm N (21°, 763 mm).

$C_{16}H_{11}ON_3 \cdot HCl$. Ber. N 14.7. Gef. N 14.6.

2-Methoxy-acridon-6-carbonsäure.

Die Verseifung von 2-Methoxy-6-cyan-9-chlor-acridin kann sowohl unter Bildung von Methoxy-cyan-acridon als auch unter Bildung der Methoxy-acridon-carbonsäure verlaufen. Die letztere von diesen Reaktionen erfordert ziemlich scharfe Behandlung, und zwar ein Erwärmen mit konz. Salzsäure im Rohr. Beim mehrstdg. Kochen unter normalem Druck mit

konz. Salzsäure wie auch mit 25-proz. Natronlauge wird die Cyangruppe nicht angegriffen.

2 g Methoxy-cyan-chlor-acridin wurden mit 10 ccm konz. Salzsäure 4 bis 5 Stdn. im Rohr auf 140° erwärmt. Das von der Lösung abgetrennte feste Produkt ließ sich leicht in wäßriger Natronlauge und Sodalösung aufnehmen. Fügt man zur Lösung Salzsäure hinzu, so werden braune, schwer filtrierbare Flocken gefällt, die nach dem Trocknen in den üblichen organischen Lösungsmitteln unlöslich sind und sich lediglich ein wenig in heißem Eisessig lösen. Durch Umkrystallisieren aus Eisessig gereinigt, wurde die Substanz wieder in Alkali aufgenommen und mit Salzsäure gefällt. Der voluminöse Niederschlag wird eine gewisse Zeit lang erwärmt, abfiltriert und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Bei 380—400° zersetzt er sich. Das orangefarbene Natriumsalz ist krystallinisch.

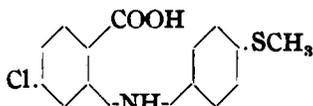
4.603 mg Sbst.: 0.227 ccm N (28°, 748 mm).

$C_{15}H_{11}O_4N$. Ber. N 5.21. Gef. N 5.49.

II. Methylmercapto-acridin-Verbindungen.

N-[*p*-Methylmercapto-phenyl]-4-chlor-anthranilsäure.

21 g 2.4-Dichlor-benzoesäure, 15 g Thio-*p*-anisidin und 15 g zerkleinerte Pottasche wurden unter Umrühren in 80 ccm siedendem Isoamylalkohol in Gegenwart einer Messerspitze Molekular-Kupfer 3—4 Stdn. erhitzt;



das entstehende Wasser und eine gewisse Menge Alkohol wurden langsam abdestilliert. Nach beendeter Reaktion wurde der Rest des Alkohols mit Wasserdampf vertrieben, die wäßrige Lösung des Kaliumsalzes von den harzartigen Nebenprodukten abfiltriert, einige Male mit aktiver Kohle gekocht, heiß filtriert und mit Salzsäure zersetzt. Der gefällte, gelbgrüne Säure-Niederschlag wurde abgenutscht und aus Alkohol umkrystallisiert. Gelbgrüne, sechseckige, längliche Schuppen vom Schmp. 194—195°. Ausbeute 11 g = 34% d. Th.

5.439 mg Sbst.: 0.239 ccm N (27°, 743 mm). — 0.0900 g Sbst.: 0.0733 g $BaSO_4$. — 0.5013 g Sbst. verbraucht. 3.38 ccm 0.5-n. KOH.

$C_{14}H_{11}O_4NCIS$. Ber. N 4.79, S 10.96, Mol.-Gew. 296.3.

Gef. „ 4.89, „ 11.16, „ 292.6.

Die Säure ist in Wasser unlöslich, leicht löslich in heißem Äthylalkohol, schwer löslich in Äther. Unter Erwärmen läßt sie sich in Benzol leicht auflösen und krystallisiert daraus beim Abkühlen in kleinen, rhombischen Blättchen. Dasselbe gilt für Dichlor-äthan, aus dem die Säure in Form fast weißer Nadelchen auskrystallisiert.

Es war möglich, unter entsprechender Erhöhung der Pottasche-Menge, zur Kondensation mit der Dichlor-benzoesäure nicht das freie Thio-anisidin, sondern dessen Chlorhydrat oder Sulfat zu verwenden. Aus 20 g Dichlor-benzoesäure, 20 g Thio-anisidin-Sulfat und 23 g zerriebener Pottasche erhielten wir 12 g Thioanisyl-chlor-anthranilsäure.

2-Methylmercapto-6.9-dichlor-acridin.

15 g der oben erhaltenen Säure wurden 2—3 Stdn. mit 75 g Phosphoroxchlorid gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eis zersetzt, mit

Ammoniak neutralisiert, abgenutscht, vorsichtig getrocknet und 2-mal aus trockenem Benzol umkristallisiert: Gelbgrüne Nadeln vom Schmp. 182—183° (Ausbeute 11 g = 73% d. Th.), in Wasser unlöslich, wenig löslich in Alkohol und Äther, ziemlich gut löslich in Benzol und Chlor-äthan. Die Lösungen fluorescieren grün. Aus den orangefarbenen Lösungen in konz. Schwefelsäure fällt beim Verdünnen mit Wasser ein roter Niederschlag (Sulfat) aus, der, wenn er mit Wasser in Berührung kommt, schnell gelb wird.

0.1183 g Sbst.: 0.1158 g AgCl. — 0.0929 g Sbst.: 0.0737 g BaSO₄.

C₁₄H₉NCl₂S. Ber. Cl 24.12, S 10.90. Gef. Cl 24.21, S 10.89.

2-Methylmercapto-6-chlor-9-[(δ-diäthylamino-α-methyl-butyl)-amino]-acridin.

5g 2-Methylmercapto-6.9-dichlor-acridin wurden unter Erwärmen in 10 g Phenol gelöst; dann wurden 4.5 g 1-Diäthylamino-4-aminopentan hinzugefügt und das Gemisch unter Umrühren 1.5—2 Stdn. auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit alkohol. HCl neutralisiert und mit Aceton verdünnt. Das ölig ausfallende Dichlorhydrat wurde zur Reinigung in Alkohol gelöst und wieder mit Aceton gefällt. So wurden ziemlich große, orangefarbene Krystalle erhalten, die sich in Wasser und Alkohol leicht auflösten und den Schmp. 210° besaßen. Die Ausbeute betrug 2.5 g = 31% d. Th. (Acridin Nr. 25).

C₂₃H₃₀N₃ClS, 2HCl + 4H₂O. Ber. Cl' 12.7, H₂O 12.8. Gef. Cl' 12.6, H₂O 12.7.

2-Methylmercapto-6-chlor-9-[(γ-diäthylamino-propyl)-amino]-acridin.

5 g 2-Methylmercapto-6.9-dichlor-acridin wurden ähnlich wie oben mit 3 g γ-Diäthylamino-propylamin in 10 g Phenol 1.5—2 Stdn. bei 110° kondensiert. Nach der üblichen Behandlung erhielt man das Dichlorhydrat, das 2-mal aus Alkohol umgelöst, ein gelbes, feinkristallines Pulver darstellte. Die Ausbeute betrug 3 g = 60% d. Th. (Acridin Nr. 24).

Zur Analyse wurde bei 110° getrocknet.

C₂₁H₂₈N₃ClS, 2HCl. Ber. Cl' 15.39. Gef. Cl' 15.14.

Chemisch-therapeutische Eigenschaften: DMT 1:700; DMC 1:2000; J = 2.8.

2-Methylmercapto-6-chlor-acridon.

Das 2-Methylmercapto-6.9-dichlor-acridin wurde mit verd. Salzsäure einige Stunden erwärmt, der abfiltrierte Niederschlag mit alkohol. Alkalilösung behandelt, das in Lösung gegangene Acridon von unverändert gebliebenem Stoff abfiltriert und mit Wasser gefällt. Der gelbgrüne, voluminöse Niederschlag wurde abgetrennt und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Schmp. 335—337°.

7.115 mg Sbst.: 5.927 mg BaSO₄.

C₁₄H₁₀ONClS. Ber. S 11.6. Gef. S 11.4.

Das Produkt ist in den gewöhnlichen Lösungsmitteln unlöslich, löst sich aber beim Erwärmen in Nitro-benzol, aus dem es beim Abkühlen in Form sehr kleiner, grüngelber, prismatischer Krystalle wieder ausfällt. Es löst sich auch in konz. Schwefelsäure; aus der orangefarbenen fluoreszierenden Lösung fällt beim Verdünnen die Substanz wieder aus.