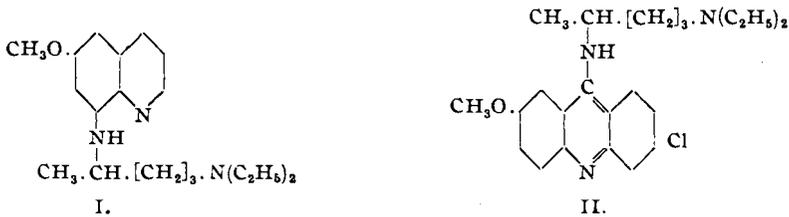


143. Balkrishna V. Samant: Chemotherapeutische Suche nach Heilmitteln gegen Malaria, I. Mittel.: Synthese des 4-Amino-2-methoxy- und des 6-Chlor-4-amino-2-methoxy-acridins.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]
(Eingegangen am 17. Juli 1942.)

Plasmochin und Atebrin, die Dihydrochloride von I bzw. von II, und das entsprechend niedrigere Propylhomologe von I stellen die synthetischen Antimalariamittel dar, die bis heute erfolgreich in der klinischen Medizin verwandt worden sind. Die vielfachen chemotherapeutischen Untersuchungen^{1, 2, 3, 4, 5)}, die nach Entdeckung des Plasmochins (1924⁶⁾) und des



Atebrins (1932⁷⁾) angestellt worden sind, zeigen, daß alle Basen mit antiplasmodischer Wirkung, z. B. die Chinaalkaloide, die synthetischen Heilmittel Plasmochin und Atebrin, und zahlreiche verwandte Basen vier Eigenschaften gemeinsam haben:

1) Einen Chinolinkern, 2) eine stark basische Seitenkette, verknüpft mit dem Chinolinkern durch ein Stickstoffatom, 3) ein Mol.-Gew. zwischen 300 und 400^{2, 8)} und 4) eine charakteristische Fluorescenz.

Andrerseits ist keine große Strukturspezifität vorhanden. Wenn man das Acridin als 2.3-Benzo-chinolin ansieht, kann die antiplasmodische Wirkung der Acridin-Derivate leicht durch die oben erwähnte Strukturverwandtschaft erklärt werden. Die Notwendigkeit des Chinolinkernes in einem Stoff mit antiplasmodischer Wirkung ist eindeutig durch die klassische Arbeit von King und Mitarbb. festgestellt worden⁵⁾.

Magidson und Mitarbb.⁴⁾ erforschten die Chemotherapie des Acridinkernes in Beziehung zu seiner antiplasmodischen Wirkung. Sie untersuchten den Einfluß der verschiedenen Substituenten im Benzolkern des Acridin-

¹⁾ W. O. Kermack u. A. Weatherhead, Journ. chem. Soc. London **1940**, 1164, und frühere Mitteilungen.

²⁾ E. Fourneau u. Mitarbb., Ann. Inst. Pasteur **50**, 731 [1933] und frühere Mitteilungen.

³⁾ O. J. Magidson u. Mitarbb., Journ. Chim. gén. **9** [71], 2097 [1939] (C. **1940** I, 3922) und frühere Mitteilungen.

⁴⁾ O. J. Magidson u. Mitarbb., Journ. Chim. gén. **11** [73], 243 [1941] (C. **1942** I, 350) und frühere Mitteilungen.

⁵⁾ T. W. Work, Journ. chem. Soc. London **1940**, 548, und frühere Mitteilungen.

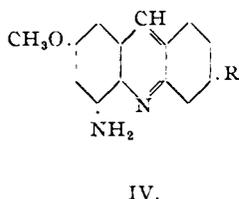
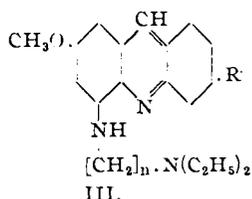
⁶⁾ I. G. Farbenindustrie A.-G., Dtsch. Reichs-Pat. 486079 (C. **1930** I, 1006).

⁷⁾ I. G. Farbenindustrie A.-G., Dtsch. Reichs-Pat. 553072 (C. **1932** II, 1202).

⁸⁾ O. J. Magidson, N. M. Delektroskaja u. G. M. Lipowitsch, Arch. Pharmaz. **272**, 74 [1939].

moleküls und kamen zu der äußerst wichtigen Feststellung, daß die Anwesenheit des Chloratoms in der 6-Stellung des Atebrinmoleküls ganz wesentlich für seine antiplasmodische Wirksamkeit ist, und daß die Verbindung ohne das Chloratom in der 6-Stellung überhaupt keine antiplasmodische Wirksamkeit besitzt⁹⁾.

Bis jetzt ist kein Versuch gemacht worden, die Veränderung der antiplasmodischen Wirkung zu untersuchen, die durch die Einführung der Diäthylaminoalkylamino-Seitenkette in den Benzolkern des Acridinmoleküls verursacht wird. In der vorliegenden Arbeit ist für die Einführung dieser Gruppe die 4-Stellung des Acridinmoleküls gewählt worden, weil die so geformten Verbindungen, 4-[(Diäthylamino-alkyl)-amino]-2-methoxy-acridine (III; R = H) direkt in ihrer antiplasmodischen Wirkung mit denen der Plasmochin-Reihe verglichen werden können. Die erstgenannten Verbindungen



würden die charakteristischen basischen Zentren und die Diäthylaminoalkylamino-Seitenketten in der entsprechenden Stellung zu dem heterocyclischen Stickstoff-Atom wie in Plasmochin enthalten. Wegen der Wichtigkeit des Chlor-Atoms in der 6-Stellung des Atebrinmoleküls soll versucht werden, die Verbindungen der 6-Chlor-4-[diäthylamino-alkyl]-amino-2-methoxy-acridin-Reihe (III; R = Cl) herzustellen.

Für die Synthese der gesuchten Verbindungen kommen folgende Wege in Betracht:

- 1) Kondensation von 4-Amino-2-methoxy-acridin (IV; R = H) oder seines Chlor-Derivats (IV; R = Cl) mit Diäthylamino-alkylchloriden;
- 2) Kondensation von 4-Chlor-2-methoxy-acridin mit Diäthylamino-alkylaminen.

In der vorliegenden Arbeit ist das erste Verfahren gewählt worden, weil aus dem seltenen Vorkommen der betreffenden Reaktion in der Literatur geschlossen wurde, daß sich das Chlor-Atom am Benzolkern des Acridinmoleküls nur sehr schwer durch Alkylamine ersetzen läßt, obwohl dies nicht ganz unmöglich ist. Clemo und Hood haben gefunden, daß das 4-Chlor-acridin mit 1-Diäthylamino-4-amino-pentan nicht kondensiert werden kann¹⁰⁾.

Im folgenden werden die Synthesen von 4-Amino-2-methoxy-acridin (IV; R = H) und von 6-Chlor-4-amino-2-methoxy-acridin (IV; R = Cl) beschrieben, welche als Ausgangsmaterialien für die Synthesen der Verbindungen vom Typ III (R = H und Cl) erforderlich sind.

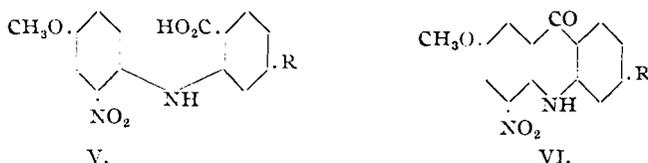
4-Chlor-3-nitro-anisol¹¹⁾ kondensierte sich mit Anthranilsäure und gab die 6'-Nitro-4'-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (V; R = H), jedoch

⁹⁾ O. J. Magidson u. A. M. Grigorowski, B. **69**, 396 [1936].

¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London **1936** 608.

¹¹⁾ Hogdson u. Crook, Journ. chem. Soc. London **1932**, 1812.

nur in einer Ausbeute von 2—3%. Durch die Sandmeyer-Reaktion wurde daher aus *m*-Nitro-*p*-anisidin¹²⁾ 4-Brom-3-nitro-anisol hergestellt, welches mit



Anthranilsäure in ausgezeichneter Ausbeute die gesuchte Säure lieferte. Die Versuche, 5-Chlor-6'-nitro-4-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (V; R = Cl) durch Kondensation von *m*-Nitro-*p*-anisidin entweder mit 2,4-Dichlorbenzoesäure oder mit ihrem Natriumsalz (nicht isoliert) oder Methylester herzustellen, schlugen, wie erwartet, fehl. Sie konnte jedoch leicht gewonnen werden durch Kondensation von 4-Brom-3-nitro-anisol mit 4-Chlor-anthranilsäure¹³⁾. Die Versuche zur Herstellung von Acridon-Derivaten (VI; R = H und Cl) durch Ring-Schluß mit konzentrierter Schwefelsäure auf dem siedenden Wasserbad mißlingen; im erstgenannten Fall (V; R = H) fand vollkommene Sulfonierung statt, während im letztgenannten die Säure (V; R = Cl) unverändert blieb. Phosphoroxychlorid verwandelte die beiden Diphenylamin-carbonsäuren leicht in 9-Chlor-4-nitro-2-methoxy- bzw. 6,9-Dichlor-4-nitro-2-methoxy-acridine, die mit 10-proz. Chlorwasserstoffsäure zu den entsprechenden 4-Nitro-2-methoxy- (VI; R = H) und 6-Chlor-4-nitro-2-methoxy-acridon- (VI; R = Cl) Derivaten verseift wurden. Diese Nitroacridon-Derivate wurden mit wasserfreiem SnCl₂-Reagens zur Reduktion¹⁴⁾ zu den entsprechenden 4-Amino-2-methoxy- und 6-Chlor-4-amino-2-methoxy-acridon-Derivaten reduziert. Sie wurden weiterhin in das 4-Amino-2-methoxy- (IV; R = H) bzw. in das 6-Chlor-4-amino-2-methoxy-acridin (V; R = Cl) reduziert. Diese beiden Acridin-Derivate sind in den meisten angewandten organischen Lösungsmitteln ziemlich gut löslich, aber die entstehenden Lösungen zeigen keinerlei Fluorescenz. Jedoch ihre Lösungen in konzentrierter Schwefelsäure fluoreszieren deutlich citronengrün. Beide sind durch ihre gewöhnlichen Derivate charakterisiert worden.

Die Fortsetzung der Arbeit ist im Gange.

Beschreibung der Versuche.

4-Brom-3-nitro-anisol.

Einer Mischung von konz. Schwefelsäure (30 ccm) und Wasser (100 ccm) wurde *m*-Nitro-*p*-anisidin¹²⁾ (16.8 g) zugefügt, die erhaltene Lösung rasch in Eiswasser gekühlt und bei 0—5° mit einer Lösung von 7 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser diazotiert. Die Reaktion verläuft sehr langsam. Die diazotierte Mischung wurde daher noch 2 Stdn. stengelassen, von dem unveränderten *m*-Nitro-*p*-anisidin (1.8 g) abfiltriert, und das Filtrat tropfenweise zu einer siedenden Mischung von Wasser (100 ccm), krystallinem Kupfer-

¹²⁾ Reverdin, B. 29, 2595 [1896].

¹³⁾ Bad. Anilin- u. Sodafabrik, Dtsch. Reichs-Pat. 224207 (C. 1910 II, 525).

¹⁴⁾ A. Albert u. W. H. Linnell, Journ. chem. Soc. London 1936, 1617.

sulfat (6.4 g), Natriumbromid (15.6 g) und Kupferwolle (2 g) gegeben. Sodann wurde eine weitere halbe Stunde gekocht, gekühlt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (CaCl_2), der Äther verdampft und der Rückstand destilliert. Nach einer zweiten Destillation erhielt man ein dickes, gelbes Öl, das bald erstarrte; Sdp.₁₃ 153° bis 154°. Ausb. 17.5 g (75% d. Th.).

4-Brom-3-nitro-anisol ist mit Wasserdampf sehr schwer flüchtig. Es ist fast unlöslich in kaltem, schwer löslich in siedendem Wasser und leicht löslich in allen gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln. Zur Analyse wurde es im Vak. (13 mm) sublimiert; starke goldgelbe Blättchen, Schmp. 32°.

4.799 mg Sbst.: 6.460 mg CO_2 , 1.170 mg H_2O . — 3.135 mg Sbst.: 0.163 ccm N (21°, 757 mm). — 13.368 mg Sbst.: 10.825 mg AgBr.

$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3\text{NBr}$ (232.04). Ber. C 36.23, H 2.61, N 6.04, Br 34.44.

Gef. „ 36.72, „ 2.72, „ 6.01, „ 34.47.

2.4-Dichlor-benzoesäure-methylester.

2.4-Dichlor-benzoesäure¹⁵⁾ (19.1 g) wurde in 2-n. Natronlauge (53 ccm) gelöst und die entstandene Lösung auf dem Wasserbad eingedampft. Dieses rohe Salz wurde mit 10 ccm Methyljodid in 100 ccm absol. Methylalkohol unter Rückflußkühlung 20 Stdn. gekocht. In Zwischenräumen von 5 Stdn. wurde 2-mal Methyljodid (5 ccm) hinzugefügt (insgesamt angewendet 20 ccm CH_3J). Dann wurden Methyljodid und Methylalkohol abdestilliert, der Rückstand gekühlt, Wasser hinzugefügt und die Mischung mit Äther extrahiert. Der äther. Extrakt wurde zuerst mit Natriumcarbonat-Lösung, dann mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, um die unveränderte 2.4-Dichlor-benzoesäure (3.6 g) bzw. Jodspuren zu entfernen, dann mit Wasser gewaschen und zuletzt über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde entfernt und der Rückstand destilliert. Nach einer zweiten Destillation wurde der Ester als ein farbloses, süßlich riechendes Öl erhalten: Sdp.₁₅ 132°. Ausb. 15 g (73% d. Th.); D_{20}^{20} : 1.572. Unlöslich in Wasser und leicht löslich in allen gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln.

5.732 mg Sbst.: 9.890 mg CO_2 , 1.580 mg H_2O . — 15.631 mg Sbst.: 21.790 mg AgCl. $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2\text{Cl}_2$ (205.04). Ber. C 46.86, H 2.95, Cl 34.59. Gef. C 47.06, H 3.08, Cl 34.46.

4-Chlor-anthranilsäure.

Das Verfahren von Cohn¹⁶⁾ zur Herstellung dieser Säure wurde nur mit kleinen Mengen anwendbar gefunden; und selbst dann wurden manchmal beträchtliche Mengen der isomeren 5-Chlor-anthranilsäure erhalten. Mit größeren Mengen wurde als einziges Produkt das 5-Chlor-Isomere gewonnen. Das andere, in der Patentliteratur¹³⁾ beschriebene Verfahren gab immer gleichmäßig gute Ausbeute.

Eine Mischung von 2.4-Dichlor-benzoesäure (15 g), (37-proz. Ammoniak-Lösung, 35 ccm) und frisch reduz. Kupfer¹⁷⁾ wurde in einer zugeschmolzenen Röhre 4 Stdn. auf 120° erhitzt. Die entstandene, tiefgrüne

¹⁵⁾ O. J. Magidson u. A. M. Grigorowski, Russ. Pat. 44548 (C. 1936 I, 3753).

¹⁶⁾ P. Cohn, Monatsh. Chem. **22**, 485 [1901]; vergl. T. S. Moore, M. T. Marrack u. A. K. Proud, Journ. chem. Soc. London **119**, 1789 [1921].

¹⁷⁾ Org. Syntheses **14**, 67 [1936].

Lösung wurde mit 50-proz. Essigsäure angesäuert, der Niederschlag filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und 2-mal aus Methylalkohol umkrystallisiert (Kohle); kleine Nadeln mit einer leichten rosafarbenen Tönung; Ausb. 10.4 g (77% d. Th.). Schmp. 231° (Lit.¹⁶): 235—236°.

6'-Nitro-4'-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (V; R = H).

Eine Mischung von 4-Brom-3-nitro-anisol (15 g), Anthranilsäure (15 g), Natriumcarbonat (z. An.) (10.5 g), frisch reduziertem Kupfer¹⁷) (0.3 g) und *p*-Methyl-cyclohexanol (150 ccm) wurde 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde das *p*-Methyl-cyclohexanol durch Dampf abgetrieben und die entstandene Lösung heiß filtriert (Kohle). Das Filtrat wurde mit 20-proz. Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abfiltriert, mit viel siedendem Wasser gewaschen, getrocknet und aus *n*-Butylalkohol (1:100) umkrystallisiert. Sternchen von orangefarbenen Nadeln; Ausb. 13.0—15.3 g (70—82% d. Th.). Zur Analyse wurden sie weiter aus Xylol (kleine, orangefarbene, dünne Nadeln) und dann aus Äthylalkohol umkrystallisiert. Rhombische, orangefarbene Blättchen; Schmp. 228—230° (Zers.).

6'-Nitro-4'-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) ist nur wenig löslich in siedendem Äthyl-, *n*-Propyl- und *n*-Butylalkohol, in Aceton, in siedendem Toluol und Xylol. Sie löst sich in kalter, konz. Schwefelsäure, und die Lösung zeigt eine tiefgrüne Fluoreszenz.

4.745 mg Sbst.: 10.195 mg CO₂, 1.800 mg H₂O. — 3.128 mg Sbst.: 0.266 ccm N (24°, 765 mm).

C₁₄H₁₂O₅N₂ (288.25). Ber. C 58.33, H 4.20, N 9.72. Gef. C 58.63, H 4.24, N 9.84.

5-Chlor-6'-nitro-4'-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2)
(V; R = Cl).

Eine Mischung von 4-Brom-3-nitro-anisol (13.9 g), 4-Chlor-anthranilsäure (10.3 g), Natriumcarbonat (z. An.) (9.54 g), frisch reduziertem Kupfer (0.3 g) und *p*-Methyl-cyclohexanol (150 ccm) wurde 3 Stdn. gekocht und wie oben angegeben aufgearbeitet. Das rohe, getrocknete Produkt wurde aus *n*-Butylalkohol (1:200) umkrystallisiert. Ausb. 11.1 g (57% d. Th.). Zur Analyse wurde sie weiter aus Xylol umkrystallisiert. Kleine, orangefarbene Nadeln; Schmp. 268—271° (Zers.).

Die Säure (V; R = Cl) ist nur sehr wenig löslich in siedendem *n*-Propyl- und *n*-Butylalkohol und in siedendem Xylol. Sie löst sich in kalter konz. Schwefelsäure, jedoch zeigt die Lösung keinerlei Fluoreszenz. Bei Verdünnung mit Wasser konnte die ursprüngliche Säure unverändert erhalten werden.

4.535 mg Sbst.: 8.710 mg CO₂, 1.530 mg H₂O. — 3.117 mg Sbst.: 0.236 ccm N (24°, 759 mm). — 10.729 mg Sbst.: 4.790 mg AgCl.

C₁₄H₁₁O₅N₂Cl (322.70). Ber. C 52.10, H 3.44, N 8.68, Cl 10.99.

Gef. „ 52.41, „ 3.78, „ 8.69, „ 11.03.

9-Chlor-4-nitro-2-methoxy-acridin.

Eine Mischung von 6'-Nitro-4'-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (V; R = H) (6.5 g) und Phosphoroxychlorid (37 ccm) wurde im Ölbad gekocht, bis die Chlorwasserstoff-Entwicklung aufgehört hatte (40 Min.). Die abgekühlte Mischung wurde unter Schütteln auf Eis und Wasser gegossen

und mit 10-proz. wäßr. Ammoniak alkalisch gemacht. Der erhaltene gelbe Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus trockenem Benzol umkrystallisiert (Kohle); Ausb. 5.13 g (73% d. Th.). Zur Analyse wurde er weiter 2-mal aus trockenem Benzol umkrystallisiert; lange hellgelbe Nadeln; Schmp. 205—206° (Zers.). 9-Chlor-4-nitro-2-methoxy-acridin ist ziemlich gut löslich in absol. Methyl- und Äthylalkohol, in Benzol, Toluol und Xylol.

3.248 mg Sbst.: 0.270 ccm N (23.5°, 759 mm). — 14.910 mg Sbst.: 7.420 mg AgCl.
 $C_{14}H_9O_3N_2Cl$ (288.69). Ber. N 9.70, Cl 12.28. Gef. N 9.55, Cl 12.31.

6.9-Dichlor-4-nitro-2-methoxy-acridin.

Eine Mischung von 5-Chlor-6'-nitro-4'-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (V; R = Cl) (3 g) und Phosphoroxychlorid (18 ccm) wurde wie oben behandelt. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus trockenem Benzol wurde 6.9-Dichlor-4-nitro-2-methoxy-acridin in mattgelben Nadeln erhalten; Schmp. 270—271° (Zers.). Ausb. 2.3 g (76% d. Th.). Schwer löslich in absol. Alkohol, Benzol und Xylol.

3.155 mg Sbst.: 0.245 ccm N (25°, 759 mm). — 11.290 mg Sbst.: 10.015 mg AgCl.
 $C_{14}H_8O_3N_2Cl_2$ (323.13). Ber. N 8.67, Cl 21.95. Gef. N 8.89, Cl 21.92.

4-Nitro-2-methoxy-acridon (VI; R = H).

Eine Mischung von 6'-Nitro-4'-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (V; R = H) (10 g) und Phosphoroxychlorid (60 ccm) wurde im Ölbad gekocht, bis die Chlorwasserstoff-Entwicklung aufgehört hatte (1 Stde.). Die abgekühlte Mischung wurde unter Schütteln auf Eis und Wasser gegossen und mit 25-proz. wäßr. Ammoniak alkalisch gemacht. Der erhaltene gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und der Rückstand mit 10-proz. Salzsäure (100 ccm) 2 Stdn. gekocht. Es wurde wieder mit 25-proz. Ammoniak-Lösung alkalisch gemacht, der erhaltene rote Niederschlag filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Xylol umkrystallisiert (Kohle); Ausb. 8.25 g (88% d. Th.).

Zur Analyse wurde noch 2-mal aus Xylol umkrystallisiert. Kleine, rote Nadeln, Schmp. 236°. Sehr wenig löslich in Äthylalkohol, Toluol und Xylol.

4.565 mg Sbst.: 10.455 mg CO_2 , 1.600 mg H_2O . — 3.031 mg Sbst.: 0.273 ccm N (23.5°, 759 mm).

$C_{14}H_{10}O_4N_2$ (270.23). Ber. C 62.22, H 3.73, N 10.37. Gef. C 62.49, H 3.92, N 10.35.

6-Chlor-4-nitro-2-methoxy-acridon (VI; R = Cl).

Eine Mischung von 5-Chlor-6'-nitro-4'-methoxy-diphenylamin-carbonsäure-(2) (V; R = Cl) (12.5 g) und Phosphoroxychlorid (75 ccm) wurde im Ölbad gekocht, bis die Chlorwasserstoff-Entwicklung aufgehört hatte (3 Stdn.), und wie oben aufgearbeitet. Das rohe Produkt wurde aus Xylol umkrystallisiert; Ausb. 10 g (85% d. Th.). Zur Analyse wurde es weiterhin 2-mal aus Xylol umkrystallisiert. Kleine, orangefarbene, wollige Nadeln; Schmp. 277—278° (Zers.). In siedendem Xylol schwer löslich.

3.298 mg Sbst.: 0.258 ccm N (21.5°, 762 mm). — 11.870 mg Sbst.: 5.525 mg AgCl.
 $C_{14}H_8O_4N_2Cl$ (304.65). Ber. N 9.20, Cl 11.64. Gef. N 9.09, Cl 11.51.

4-Amino-2-methoxy-acridon.

4-Nitro-2-methoxy-acridon (VI; R = H) (10 g) wurde gepulvert und langsam wasserfreiem SnCl_2 -Reagens zur Reduktion¹⁴⁾ (300 ccm) zugefügt, wobei eine beträchtliche Temperaturerhöhung eintrat. Das Nitroacridon-Derivat löste sich langsam, und die gelblich-braune Stannichlorid-Verbindung des Aminoacridon-Derivats begann bald auszufallen. Die Mischung wurde über Nacht an einem warmen Platz aufbewahrt. Am nächsten Tag wurde das gelbe Doppelsalz filtriert, mit wasserfreiem Äther gewaschen und der Rückstand mit Eis und 10-proz. Natriumhydroxyd-Lösung (leichter Überschuß) zerlegt. Der entstandene gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methylalkohol umkrystallisiert; Ausb. 7.1 g (80% d. Th.). Zur Analyse wurde er noch 2-mal aus Methylalkohol umkrystallisiert; lange, goldgelbe Nadeln; Schmp. 254—256° (Zers.).

(4-Amino-2-methoxy-acridon ist wenig löslich in siedendem Methyl-, Äthyl- und *n*-Propylalkohol und ziemlich leicht löslich in Pyridin.

4.616 mg Sbst. 11.825 mg CO_2 , 2.100 mg H_2O , 0.030 mg Rest. — 3.005 mg Sbst.: 0.301 ccm N (22.5°, 755 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ (240.25). Ber. C 69.99, H 5.04, N 11.66. Gef. C 69.90, H 5.09, N 11.49.

6-Chlor-4-amino-2-methoxy-acridon.

6-Chlor-4-nitro-2-methoxy-acridon (VI; R = Cl) (4 g) und wasserfreies SnCl_2 -Reagens zur Reduktion (120 ccm) wurden wie oben behandelt. Das rohe, getrocknete Produkt wurde aus Pyridin umkrystallisiert. Ausb. 3.2 g (90% d. Th.). Zur Analyse wurde es noch 2-mal aus Pyridin umkrystallisiert; kleine, gelbe Nadeln, die zwischen 287° und 295° ankohlen.

! 6-Chlor-4-amino-2-methoxy-acridon ist sehr wenig löslich in siedendem Äthyl- und *n*-Propylalkohol und ziemlich leicht löslich in Pyridin.

5.048 mg Sbst. 11.365 mg CO_2 , 1.810 mg H_2O , 0.012 mg Rest. — 3.231 mg Sbst.: 0.284 ccm N (21.5°, 763 mm). — 13.483 mg Sbst.: 7.005 mg AgCl.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ (274.70). Ber. C 61.21, H 4.04, N 10.20, Cl 12.91.

Gef. „ 61.56, „ 4.02, „ 10.22, „ 12.84.

4-Amino-2-methoxy-acridin (IV; R = H).

Eine Mischung von 4-Amino-2-methoxy-acridon (5 g) und 10-proz. Salzsäure (125 ccm) wurde langsam im Wasserbad (80°) geschüttelt und 10-proz. Natriumhydroxyd-Lösung (250 ccm) auf einmal zugefügt. Dann wurde nach und nach während 4 Stdn. Natriumamalgam (2-proz., 550 g) hinzugegeben. Die Mischung wurde weitere 2 Stdn. geschüttelt, das Quecksilber abgeschieden und 2 Stdn. Luft durch die heiße (80°) Mischung gesaugt. Ein Hinzufügen von Eisenchlorid ist nicht erforderlich. An der Oberfläche schied sich ein Öl ab, das beim Abkühlen fest wird. Das Produkt wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methylalkohol umkrystallisiert (Kohle); glänzende gelbe Nadeln mit einer grünlichen Farbtonung; Ausb. 3.8 g (82% d. Th.). Zur Analyse wurde es im Vak. (11 mm) sublimiert. Goldgelbe Blättchen; Schmp. 135—136°.

4-Amino-2-methoxy-acridin ist in siedendem Wasser sehr wenig löslich, leicht löslich jedoch in Methyl- und Äthylalkohol, in Äther, Benzol, Chloroform und Pyridin. Es löst sich in konz. Schwefelsäure, und die Lösung zeigt

eine citronengrüne Fluorescenz. Es kann leicht diazotiert werden, und die entstandene Lösung ist gelb.

4.667 mg Sbst.: 12.835 mg CO₂, 2.350 mg H₂O. — 3.060 mg Sbst.: 0.331 ccm N (24.5°, 769 mm).

C₁₄H₁₂ON₂ (224.25). Ber. C 74.98, H 5.39, N 12.49. Gef. C 75.05, H 5.64, N 12.56.

4-Amino-2-methoxy-acridin-monohydrochlorid, dunkelrosafarbene Nadeln aus Methylalkohol; Schmp. 254—256° (Zers.).

3.369 mg Sbst.: 0.314 ccm N (22.5°, 757 mm). — 8.840 mg Sbst.: 4.880 mg AgCl.
C₁₄H₁₂ON₂·HCl (260.72). Ber. N 10.74, Cl 13.60. Gef. N 10.72, Cl 13.65.

4-Amino-2-methoxy-acridin-monopikrat, kleine rosafarbene Nadeln aus Äthylalkohol; Schmp. 201—203° (Zers.).

5.118 mg Sbst.: 9.990 mg CO₂, 1.570 mg H₂O. — 3.151 mg Sbst.: 0.421 ccm N (23.5°, 758 mm).

C₁₄H₁₂(ON₂)·C₆H₅O₂N₃ (453.36). Ber. C 52.98, H 3.34, N 15.49.
Gef. „ 53.25, „ 3.43, „ 15.34.

4-Amino-2-methoxy-acridin-monomethyljodid, kleine, dunkelrosafarbene Nadeln aus Methylalkohol; Schmp. 211—212° (Zers.).

3.100 mg Sbst.: 0.211 ccm N (24.5°, 755 mm). — 12.040 mg Sbst.: 7.775 mg AgJ.
C₁₄H₁₂(ON₂)·CH₃J (366.21). Ber. N 7.65, J 34.66. Gef. N 7.76, J 34.90.

6-Chlor-4-amino-2-methoxy-acridin (IV; R = Cl).

Bei Anwendung des obigen Verfahrens zur Herstellung dieser Verbindung wurde das Acridon-Derivat zum größten Teil unverändert zurückgewonnen. Daher wurde die Arbeitsweise geringfügig wie folgt abgeändert:

Eine Mischung von 6-Chlor-4-amino-2-methoxy-acridon (4.8 g) und Methylalkohol (90-proz.; 500 ccm) wurde zum Sieden erhitzt und nach und nach in 5 Stdn. Natriumamalgam (2-proz., 500 g) zugefügt. Die Mischung wurde hierauf weitere 3 Stdn. gekocht, das Quecksilber ausgeschieden und filtriert. Es wurde ein in der Hauptsache aus dem unveränderten Acridon-Derivat bestehender Rückstand (1.50 g; Schmp. 190—224°) erhalten. Das Filtrat wurde zum Sieden erhitzt, 2 Stdn. Luft hindurch gesaugt und dann filtriert (Kohle). Nach der Anarbeitung der Mutterlauge wurde eine Ausbeute von 2.90 g (64% d. Th.) an Acridin-Derivat erhalten. Zur Analyse wurde es noch 2-mal aus Methylalkohol umkrystallisiert. Kleine, mattgelbe Nadeln; Schmp. 191°.

6-Chlor-4-amino-2-methoxy-acridin ist im Vak. sublimierbar. Es ähnelt in allen seinen Eigenschaften sehr dem 4-Amino-2-methoxy-acridin; nur ist ersteres weniger löslich.

5.197 mg Sbst.: 12.385 mg CO₂, 2.020 mg H₂O.

C₁₄H₁₁(ON₂)Cl (258.70). Ber. C 64.99, H 4.29. Gef. C 65.04, H 4.35.

6-Chlor-4-amino-2-methoxy-acridin-monohydrochlorid, kleine rosafarbene Nadeln aus Methylalkohol; Schmp. 237—238° (Zers.).

3.480 mg Sbst.: 0.275 ccm N (23.5°, 770 mm).

C₁₄H₁₁(ON₂)Cl·HCl (295.17). Ber. N 9.49. Gef. N 9.22.

Ich spreche der Topiwalle-Charité, Bombay (Indien), für die Förderung und finanzielle Unterstützung dieser Arbeit meinen aufrichtigsten Dank aus.