

Milko Milošev und Boris Aleksiev

Notiz über die Umsetzung von 9-Methyl-acridin mit Dicarbonsäureanhydriden¹⁾

Aus dem Höheren Chemisch-technologischen Institut in Sofia

(Eingegangen am 5. Februar 1969)

Diphensäureanhydrid setzt sich mit Verbindungen, die eine aktivierte Methyl-¹⁾ oder Methylengruppe²⁾ enthalten, unter Bildung der jeweiligen Indandion-Analoga mit siebengliedrigem Ring um (z. B. **3**). Methylsubstituierte Pyridin- und Chinolinderivate¹⁾ reagieren mit Diphensäureanhydrid erst unter ziemlich verschärften Bedingungen und zwar ungeachtet der eingesetzten Kondensationsmittel. Daran dürfte es wohl liegen, daß uns die Abtrennung der jeweiligen intermediären Arylmethylenphthalid-Analoga vom Typ **3** bisher nicht gelang. Da die Beweglichkeit der Methyl-Wasserstoffe in Pyridin- und Chinolinderivaten³⁾ sich durch Anellierung von Benzolkernen an den Pyridinring steigern läßt⁴⁾, untersuchten wir die Umsetzung einiger Dicarbonsäureanhydride mit 9-Methyl-acridin. Die Darstellung von Indandion-Analoga mit Acridinrest ist angesichts der baktericiden, trypanociden und plasmodiciden (Malaria!) Wirkung vieler Acridinderivate⁵⁾ auch pharmakologisch von Interesse.

Phthalsäureanhydrid ließ sich mit 9-Methyl-acridin in Gegenwart von ZnCl₂ bzw. Natriumacetat auch bei Temperatur-Variation nicht kondensieren. Nach Godfrey und Barnes⁶⁾ jedoch erhielten wir in Acetanhydrid mit Triäthylamin als Kondensationsmittel bei 100° stets braungefärbte Kristalle von **1a**. Bei dessen Umsetzung mit Natriummethyolat entstanden analog zur Umwandlung des 3-Benzyliden-phthalids in 2-Phenyl-indandion-(1.3) in nahezu quantitativer Ausbeute dunkelviolette Kristalle von **2a** mit Metallglanz und Schmp. > 350°.

In analoger Weise erhielten wir aus Diphensäureanhydrid und 9-Methyl-acridin hellgelbe Kristalle von **3**, die unter der Einwirkung von Alkoholaten in braune Kristalle von **4** mit Schmp. 237—238° übergingen.

Bei der Darstellung von 2-Phenyl-4-aza-indandion-(1.3) sowie 2-Aryl-4-aza- und 2-Aryl-5-aza-indandion-(1.3)⁷⁾ war eine Abtrennung von **1**- und **3**-analogen Produkten nicht gelungen.

Die Kondensation von Chinolinsäureanhydrid mit 9-Methyl-acridin erfolgte wie bei der Darstellung von **1a** und **3**. Bei allen Versuchen fielen fast gleich nach dem Zusatz gelbe Kristalle von **1b** an, die auf dem vorstehend erwähnten Wege in braunviolette, oberhalb 350° schmelzende Kristalle von **2b** mit metallischem Glanz übergingen.

Die Elementaranalysen bestätigen die Zusammensetzung der Kondensationsprodukte. Ebenso stimmen die IR-Spektren mit den angegebenen Strukturen **1a**, **1b** und **3** überein (Tab.). In den sehr ähnlichen Spektren von **2a** und **2b** treten im Bereich 1550—1660/cm mehrere

1) Darstellung neuer Indandion-Analoga, III. — II. Mitteil.: B. Aleksiev und M. Milošev, Pharmazie **24**, Nr. 5 (1969).

2) B. Aleksiev und M. Milošev, Chem. Ber. **100**, 701 (1967).

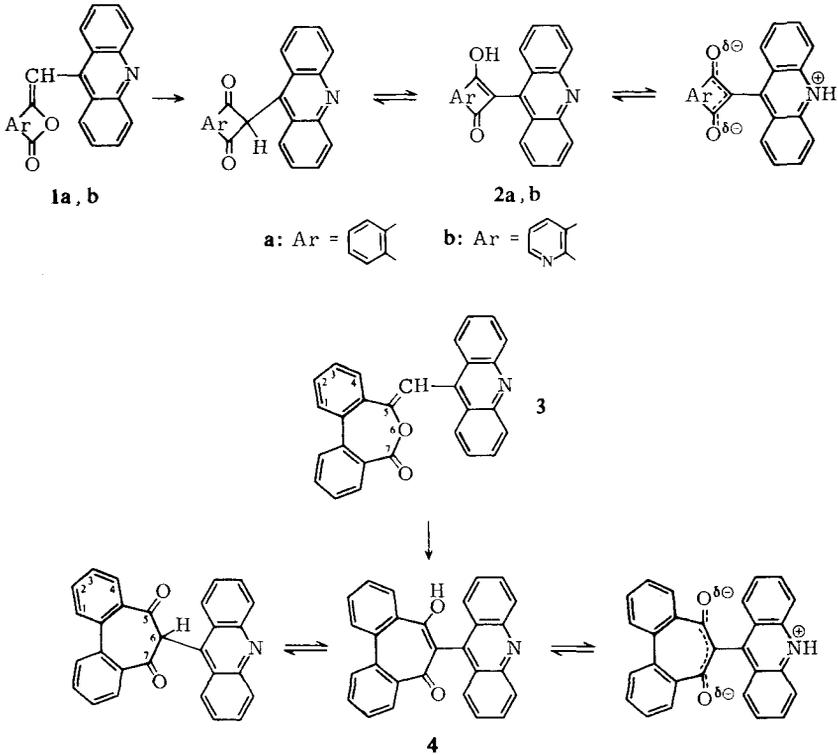
3) E. Koenigs und R. Bueren, J. prakt. Chem. **146**, 119 (1936).

4) A. Porai-Koschitz und A. Harharov, Mitteil. Akad. Wiss. UdSSR, Sekt. Chemie 1944, 143, C. A. **39**, 1631 (1945).

5) A. M. Grigorovskij, Uspekhi Khim. **21**, 615 (1952), C. A. **47**, 2176 (1953).

6) J. Godfrey und R. Barnes, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3902 (1958).

7) L. Neilands und G. Vanags, Khim Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk Latv. SSR **1965**, 879, 884; ebenda **1967**, 114, C. A. **64**, 12638 (1966), und **67**, 64269 (1967).



intensive Absorptionsbanden auf, die für Systeme mit ausgeglichener π -Elektronendichte kennzeichnend sind, weshalb wir diesen Produkten in Analogie zu einigen 5-Aza-indandionen⁷⁾ die Struktur von inneren Salzen zuordnen. Das IR-Spektrum von **4** weist zum Unterschied von **2a, b** eine sehr intensive $\nu_{C=O}$ -Bande bei 1692/cm auf, während die Banden bei 1550–1660/cm ziemlich schwach ausgeprägt sind. Ähnliche Fälle sind bei manchen Indandion-Analoga^{7,8)} bekannt, denen nur ein geringer Gehalt an Onium-enolat-Form zugeordnet wird. Für das Vorliegen von **4** in der ungeladenen Form sprechen auch die Farbaufhellung und die wesentlich niedrigere Schmelztemperatur im Vergleich zu **2a** und **2b**.

Die Verfasser sprechen den Kollegen *J. Juchnovski* und *M. Arnaudov* für ihre Hilfe bei der Aufnahme und Auswertung der IR-Spektren ihren Dank aus.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte mit Hilfe des Kofler-Mikroskops, die Aufnahme der IR-Spektren mit dem Spektrophotometer UR-10, Zeiss, Jena (Nujol, KBr-Küvette und -Prisma).

9-Methyl-acridin wurde nach l. c.⁹⁾ erhalten.

1) *1-[Acridinyl-(9-methylen)]-phthalid (1a)*: Nach Zusatz von 1.5 ccm *Triäthylamin* zu 1.48 g (0.01 Mol) *Phthalsäureanhydrid* und 1.93 g (0.01 Mol) *9-Methyl-acridin* in 10 ccm Acet-

⁸⁾ *O. Neilands* und *V. Kroge*, *Mitteil. Akad. Wiss. Lett. SSR., Chemische Reihe*, 483 (1964), C. A. **63**, 7139 (1965).

⁹⁾ *A. Porai-Koschitz*, *Ausgewählte Werke*, S. 249, Verlag Akad. Wiss. UdSSR, Moskau 1949.

Analytische Daten der dargestellten Verbindungen

Verbindung	Schmp. %, Ausb.	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	Analyse			IR-Banden (cm ⁻¹ , Nujol)		Aromaten- Banden		
				C	H	N	nichtebene δC—H für 3 benachbarte H-Atome	nichtebene δC—H für 4 benachbarte H-Atome		νC=O	νC=C
1a 1-[Acridinyl-(9)-methyl- en]- phthalid	279—280° 52	C ₂₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ (323.4)	81.72 81.80	4.05 4.02	4.33 4.55	—	738, 766	1000	1675	1783	—
2a 2-[Acridinyl-(9)]- indandion-(1.3)	> 350° fast quantitativ	C ₂₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ (323.4)	81.72 81.80	4.05 4.20	4.33 4.20	—	720, 745 795	—	—	—	1550, 1580 1615, 1660
1b 7-Oxo-5-[acridinyl-(9)- methyl- en]-5,7-dihydro- furo[3,4- <i>b</i>]pyridin	159—160° 74	C ₂₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ (324.3)	77.86 77.30	3.73 4.00	8.64 8.80	690, 836	755	1290	1635	1730	—
2b 5,7-Dioxo-6-[acridinyl-(9)]- 6,7-dihydro-5- <i>H</i> -cyclo- penta[<i>b</i>]pyridin	> 350° fast quantitativ	C ₂₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ (324.3)	77.86 77.70	3.73 3.80	8.64 8.40	680, 815	750	—	—	—	1568, 1618 1645
3 7-Oxo-5-[acridinyl-(9)- methyl- en]-5,7-dihydro- dibenz[<i>c,e</i>]oxepin	267—268° 10	C ₂₈ H ₁₇ N ₂ O ₂ (399.4)	84.44 84.10	4.29 4.30	3.51 3.30	—	747, 765	1095	1675	1750	—
4 5,7-Dioxo-6-[acridinyl-(9)]- 6,7-dihydro-5- <i>H</i> - dibenz[<i>a,c</i>]cyclohepten	237—238° fast quantitativ	C ₂₈ H ₁₇ N ₂ O ₂ (399.4)	84.44 84.00	4.29 4.60	3.51 3.27	—	743, 760	—	—	1692	—

anhydrid wird 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. gibt der Rückstand aus Äthanol 1.68 g braune Kristalle vom Schmp. 279—280°.

In analoger Weise liefern *Chinolinsäure*- und *Diphensäureanhydrid* die Produkte **1b** und **3** (vgl. Tab.).

2) *2-[Acridinyl-(9)]-indandion-(1.3)* (**2a**): Zur Lösung von 3.23 g **1a** in 200 ccm absol. Methanol werden 0.30 g Na in 50 ccm absol. Methanol gegeben. Die kirschrote Lösung wird 30 Min. erhitzt, das Methanol anschließend entfernt, die Lösung des Rückstands in Wasser filtriert und das Filtrat mit verd. Essigsäure angesäuert. Das erhaltene Produkt (Ausb. 3.20 g) ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln schwerlöslich. Aus Dimethylformamid fallen dunkelviolette Kristalle mit Metallglanz und Schmp. >350° an.

In analoger Weise gehen **1b** und **3** in fast quantitativer Ausbeute in **2b** und **4** über.

[35/69]
