

УДК 547.835+542.959

**СИНТЕЗ ИЗОМЕРНЫХ МЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ
6-НИТРО-9-ХЛОРАКРИДИНА И 6-НИТРОАКРИДОНА**

А. К. Сухомлинов, В. П. Максимец

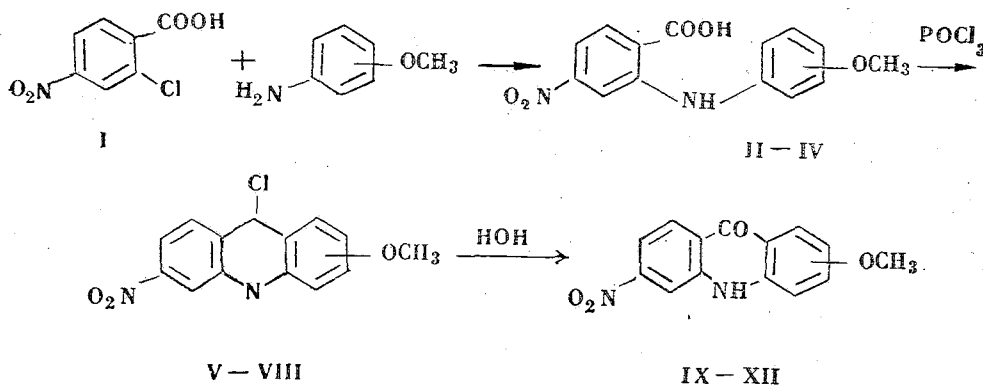
Харьковский фармацевтический институт

Поступило 24 X 1963

Конденсацией 2-хлор-4-нитробензойной кислоты с *o*-, *m*- и *p*-анизидами в условиях реакции Ульмана получены соответствующие 2', 3'- или 4'-метоксипроизводные 5-нитродифениламин-2-карбоновой кислоты. Последние под действием хлорокиси фосфора циклизуются в соответствующие метоксизамещенные 6-нитро-9-хлоракридины, которые, в свою очередь, под действием разбавленной соляной кислоты с хорошими выходами образуют метоксипроизводные 6-нитроакридонов.

Метокси- и нитрозамещенные 9-хлоракридины являются полупродуктами для синтеза соответствующих производных 9-амиоакридина, обнаруживших высокую антибактериальную активность¹. Ряд 9-диалкиламиноалкиламинозамещенных 2-метокси-6-нитроакридина обладают выраженным трипаноцидным действием². В Германии, а затем в США получен 2,3-диметокси-6-нитро-9-(γ -диэтиламино- β -оксипропил)амиоакридин, проявляющий химиотерапевтическую активность при тифозной инфекции, риккетсиозе и вирусных заболеваниях³. В то же время производные 9-хлоракридина, содержащие одновременно метокси- и нитрогруппу, изучены недостаточно. Так, из 16 возможных изомеров метоксинитро-9-хлоракридина с метокси- и нитрогруппой в обоих бензольных кольцах описаны только два: 2-метокси-6-нитро-9-хлоракридин⁴ и 2-метокси-7-нитро-9-хлоракридин⁵.

Для восполнения этого пробела нами синтезированы 1-, 3- и 4-метоксипроизводные 6-нитро-9-хлоракридина, из последних и 2-метокси-6-нитро-9-хлоракридина получены соответствующие акридоны. Синтез осуществлялся по следующей схеме:



В качестве исходных веществ были использованы 2'-, 3'- и 4'-метокси-производные 5-нитродифениламин-2-карбоновой кислоты (II—IV)*, которые получались конденсацией 2-хлор-4-нитробензойной кислоты (I) с *o*-, *m*- и *p*-анизидинами посредством реакции Ульмана⁶. Было установлено, что на выход соединений II — IV оказывает значительное влияние количество амина, взятого для конденсации. Наиболее высокие выходы получены при соотношении 1 мол соединения I на 4 мол амина. 1-, 2-, 3-, 4-Метоксипроизводные 6-нитро-9-хлоракридина (V—VIII)* получались по методу Магидсона и Григоровского⁷, однако реакция проводилась в хлороформе, что позволило уменьшить количество хлорокиси фосфора и освободиться от необходимости последующей отгонки ее избытка в вакууме.

При замыкании в цикл 3'-метокси-5-нитродифениламин-2-карбоновой кислоты (III) образуется смесь 1- и 3-метокси-6-нитро-9-хлоракридинов (V и VII), для разделения которых использована лучшая растворимость в бензоле и меньшая устойчивость соединения V в сравнении с веществом VII. Аналогичные способы разделения 1- и 3-замещенных 9-хлоракридинов описаны рядом авторов^{8—10}.

Из соединений V—VIII кипячением с 1 *N* соляной кислотой почти с количественным выходом получались соответствующие акридоны (IX—XII). Характеристики полученных соединений приведены в таблице.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Конденсация 2-хлор-4-нитробензойной кислоты (I) с *o*-, *m*- и *p*-анизидинами. 0,25 мол I, 1,0 мол анизидина, 0,36 мол поташа и 2 г порошкообразной меди нагревают в 300 мл *n*-амилового спирта при 140—150° 3 час. 30 мин. — 4 часа. Амиловый спирт и избыток анизидина отгоняют с водяным паром, раствор кипятят с активированным углем, фильтруют, подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго и выпавший осадок кристаллизуют.

1- и 3-метокси-6-нитро-9-хлоракридины (V и VII). 0,1 мол III, 29 мл хлорокиси фосфора и 85 мл хлороформа нагревают 4 часа на водяной бане. Хлороформ отгоняют в вакууме водоструйного насоса, остаток выливают в смесь толченого льда и аммиака, выпавший осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме над едким кали. Продукт обрабатывают кипящим бензолом (три раза по 700 мл), нерастворимую смесь акридонов отбрасывают. Выделившийся по охлаждению из бензольного раствора осадок VII перекристаллизовывают. Бензол из фильтра после отделения VII отгоняют в вакууме водоструйного насоса, сухой остаток нагревают 30 минут с 70 мл 1 *N* соляной кислоты на водяной бане, смесь охлаждают и подщелачивают аммиаком, осадок отфильтровывают, высушивают в вакууме над едким кали и экстрагируют кипящим бензолом. Нерастворившееся соединение IX переводят в V обработкой хлорокисью фосфора, как указано выше. Соединения VI и VIII получены аналогично V.

Изомерные метокси-6-нитроакридоны (IX—XII). 1 часть соответствующего мезохлорпроизводного (V—VIII) кипятят с 15 объемами 1 *N* соляной кислоты 1—2 часа. Смесь подщелачивают аммиаком, осадок отделяют и кристаллизуют. Изомер IX получают также при разделении соединений V и VII, как указано выше. В случае вещества X требуется кипячение в течение 5 часов.

* Соединения IV и VI описаны в патентной литературе⁴, но методики их синтеза не приводятся.

Характеристики полученных соединений

Соединение	Название	Т. пл., °С*	Форма кристаллов	Найдено, %**				Выход, %
				С	Н	Cl	N	
II	2'-Метокси-5-нитродифениламин-2-карбоновая кислота	238—239	Красные иглы	58,08, 58,23	4,35, 4,27	—	9,86, 9,97	65
III	3'-Метокси-5-нитродифениламин-2-карбоновая кислота	184	Оранжевые иглы	58,10, 58,29	4,34, 4,42	—	9,82, 9,78	72
IV	4'-Метокси-5-нитродифениламин-2-карбоновая кислота	235***	Красные иглы	—	—	—	—	75
V	1-Метокси-6-нитро-9-хлоракридин	224—225 (разл.)	Оранжевые пластинки	57,98, 58,16	3,31, 3,26	12,28, 12,20	9,82, 9,92	15
VI	2-Метокси-6-нитро-9-хлоракридин	218***	Желтые иглы	—	—	—	—	86
VII	3-Метокси-6-нитро-9-хлоракридин	233—234	То же	58,02, 57,92	3,41, 3,38	12,32, 12,16	9,76, 9,80	58
VIII	4-Метокси-6-нитро-9-хлоракридин	223	То же	57,94, 58,18	3,00, 3,16	12,14, 12,08	9,76, 9,94	82
IX	1-Метокси-6-нитроакридон	Выше 360	Желтые иглы	61,96, 62,15	3,90, 3,73	—	10,66, 10,58	97
X	2-Метокси-6-нитроакридон	Выше 360	Желтые пластинки	62,03, 62,28	3,86, 3,82	—	10,64, 10,65	93
XI	3-Метокси-6-нитроакридон	Выше 360	Светло-желтые иглы	62,10, 61,92	3,64, 3,88	—	10,39, 10,52	96
XII	4-Метокси-6-нитроакридон	Выше 360	Оранжевые иглы	61,98, 62,23	3,85, 3,94	—	10,27, 10,20	96

* Растворители для кристаллизации соединений: II—IV — ледяная уксусная кислота; V — абсолютный этанол+бензол; VI и VIII — хлороформ; VII — бензол; IX—XII — 80% водный диметилформамид.

** Для соединений II—IV — $C_{14}H_{12}N_2O_5$. Вычислено: С 58,33, Н 4,17, N 9,72%; для V—VIII — $C_{14}H_9ClN_2O_3$. Вычислено: С 58,22, Н 3,13, Cl 12,30, N 9,71%; для IX—XII — $C_{14}H_{10}N_2O_4$. Вычислено: С 62,22, Н 3,70, N 10,37%.

*** Литературные данные⁴: IV, т. пл. 235°; VI, т. пл. 216—218°.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Альберт, Избирательная токсичность, ИЛ, М., 1953, 197.
2. R. Schnitzer, W. Silberstein, Z. Hyg. Infektr., 1929, 109, 519.
3. Ch. Miller, Ch. Wagner, J. Org. Chem., 1948, 13, 891.
4. Герм. пат. 364031, 364033, 364037; швейц. пат. 93439, 93752, 93753, 94363, 94625, 94626, 94982, 96608, 96609; С. А., 1924, 18, 1131.
5. Н. С. Дроздов, Н. С. Лезнова, ЖОХ, 1935, 5, 690.
6. F. Ullmann, Lieb. Ann., 1907, 355, 312.
7. О. Ю. Магидсон, А. М. Григоровский, ЖОХ, 1933, 3, 615.
8. K. Lehmsstedt, K. Schrader, Ber., 1937, 70, 838.
9. A. Albert, The Acridines, Lond., 1951, 28, 40.
10. А. Ф. Бехли, ЖОХ, Сб. II, 1953, 1130.

SYNTHESIS OF ISOMERIC METHOXY-DERIVATIVES
OF 6-NITRO-9-CHLOROACRIDINE AND 6-NITROACRIDONE

A. K. Sukhomlinov, V. P. Maksimets

Kharkov Pharmaceutical Institute

Received October 24, 1963

By condensation of 2-chloro-4-nitrobenzoic acid with *o*-, *m*- and *p*-anisidine under the condition of Ulmann's reaction the corresponding 2'-, 3'- or 4'-methoxy derivatives of 5-nitrodiphenylamino-2-carboxylic acid have been obtained. The latter cyclize under the action of phosphorus oxychloride into the corresponding methoxy-substituted 6-nitro-9-chloroacridines which, in their turn, under the action of diluted hydrochloric acid form in good yields methoxy-derivatives of 6-nitroacridone.