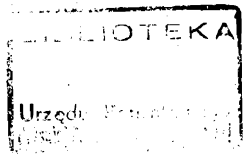


Warszawa, 14 października 1936 r.

URZĄD PATENTOWY

C07d 39/14



# RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 23626.

Kl. 12 p, 10.

N. V. Nederlandsche Kininefabriek  
(Maarsse, Niderlandy).

## Sposób wytwarzania substancyj szeregu fenantrolinowego, czynnych pod względem leczniczym.

Zgłoszono 20 września 1935 r.  
Udzielono 30 lipca 1936 r.  
Pierwszeństwo: 22 grudnia 1934 r. (Niderlandy).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania substancyj szeregu fenantrolinowego, czynnych pod względem leczniczym, zawierających oprócz obu atomów azotu fenantrolinowego układu pierścieniowego jeden lub większą liczbę atomów azotu, z których jeden jest bezpośrednio związany z układem pierścieniowym. Związki te wykazują obok działania bakterjobjęczego działanie, uśmierzające bóle w mniejszym lub większym stopniu, dzięki czemu posiadają szczególną wartość pod względem leczniczym.

Sposób według wynalazku niniejszego polega na tem, że fenantroliny podstawione przeprowadza się stopniowo lub wprost

w aminofenantroliny lub w aminofenantroliny, podstawione przy azocie aminowym, albo że *R*-amino-fenyleno-dwuaminy lub *R*-amino-aminochinoliny poddaje się przemianie zapomocą syntezy Skraup'a.

Bezpośrednie wytwarzanie aminofenantrolin, podstawionych przy azocie aminowym, zachodzi wówczas, gdy chlorowcofenantrolinami, w których atom chlorowca jest związany z układem pierścieniowym fenantroliny, działa się na aminy pierwszorzędowe lub drugorzędowe, odszczepiając chlorowcowodór.

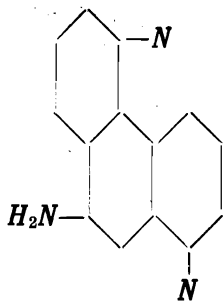
Aminofenantroliny, podstawione przy azocie aminowym, otrzymuje się stopniowo, wytwarzając początkowo aminofenan-

troliny, niepodstawione przy azocie aminowym, np. przez redukcję nitrofenantrolin, przez działanie amonjakiem na chlorowcofenantroliny z odszczepieniem chlorowcowodoru, przez przemianę według Hoffmanna amidów kwasów fenantrolinokarbonowych i t. d., i następnie podstawiając jeden lub kilka atomów wodoru, związanych z azotem amonjakalnym aminofenantroliny, przez działanie kwasami karbonowymi, bezwodnikami kwasów karbonowych albo substancjami, zawierającymi nadający się do przemiany atom chlorowca, jak np.: haloidkami kwasów karbonowych, kwasami chlorowcoalkylokarbonowymi, haloidkami alkylowemi, haloidkami alkyloaminoalkylowemi i t. d.

Następujące przykłady służą do wyjaśnienia sposobu według wynalazku niniejszego.

Przykład I. 6-amino-*m*-fenantrolina.

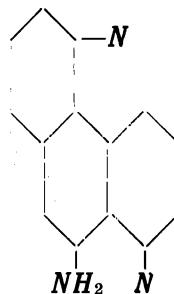
Wzór strukturalny:



Do 1200 cm<sup>3</sup> roztworu chlorku cynawego, otrzymanego przez rozpuszczenie 210 g cyny w kwasie solnym, dodaje się 100 g 6-nitro-*m*-fenantroliny. Po ogrzaniu na kąpeli wodnej i następnie po ochłodzeniu odsąca się podwójną sól cynową i rozkłada w sposób zwykły.

Przez przekrystalizowanie, np. z alkoholu, otrzymuje się w stanie czystym jasnożółtą 6-amino-*m*-fenantrolinę; punkt topnienia 201°C.

Przykład II. 5-amino-*m*-fenantrolina.  
Wzór strukturalny:



100 g 5-bromo-*m*-fenantroliny, 100 g fenolu i 300 cm<sup>3</sup> wodnego roztworu amonjaku (o ciężarze właściwym 0,91) ogrzewa się w ciągu 20 — 80 godzin w naczyniu zamkniętym w temperaturze 150 — 200°C.

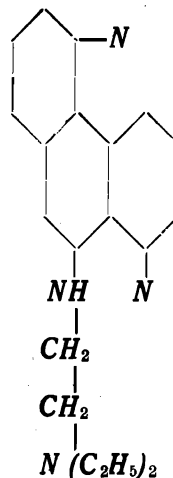
Przemianę tę można przeprowadzić również, wprowadzając gaz amonjakalny do stopu 5-bromo-fenantroliny i fenolu.

Warstwę fenolową poddaje się najprościej destylacji frakcjonowanej. W zwykłej próżni fenol przedestylowuje po odpedzeniu wody i amonjaku.

Pozostałość zaś oddestylowuje się pod ciśnieniem bardzo zmniejszonym, przyczem w próżni w kąpeli o temperaturze, wynoszącej około 150 — 170°C, 5-amino-*m*-fenantrolina przedestylowuje bardzo dobrze. Przez przekrystalizowanie np. z alkoholu otrzymuje się czystą, żółtą 5-amino-*m*-fenantrolinę o punkcie topnienia 143°C.

Przykład III. *N*-dwuetyloaminoetylo-5-amino-*m*-fenantrolina.

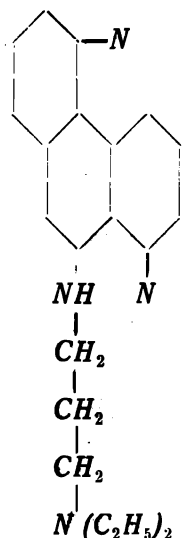
Wzór strukturalny:



181 g 5-amino-*m*-fenantroliny i 172 g chlorowodoru chlorku dwuetyloaminoetylowego po dokładnym zmieszaniu ogrzewa się na kąpieli olejowej w ciągu 8 godzin w temperaturze 170 — 190°C. Po rozpuszczeniu produktu reakcji w wodzie i przesączeniu do otrzymanego przesącza dodaje się zasad. Wydzielony olej rozpuszcza się w eterze i roztwór eterowy suszy zapomocą bezwodnego potażu. Po oddestylowaniu eteru pozostały olej poddaje się destylacji frakcjonowanej. W próżni w kąpieli o temperaturze, wynoszącej około 190°C, wytworzona zasada przechodzi bardzo dobrze.

Stanowi ona gęsty żółtawo-żółty olej. Przez rozpuszczenie go w suchym eterze i wprowadzenie gazowego kwasu solnego otrzymuje się pomarańczowo zabarwioną sól kwasu solnego.

Przykład IV. *N*-( $\gamma$ -dwuetyloaminopropyl-)-5-amino-*m*-fenantrolina. Wzór strukturalny:



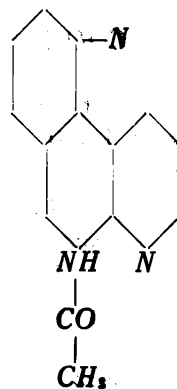
181 g 5-amino-*m*-fenantroliny i 186 g chlorowodoru chlorku  $\gamma$ -dwuetyloaminopropylowego po dokładnym zmieszaniu ogrzewa się na kąpieli olejowej w ciągu 8 godzin w temperaturze 170 — 190°C.

Odpowiednio do przykładu III przy za-

stosowaniu destylacji w próżni w kąpieli o temperaturze 200 — 230°C otrzymuje się żółtawo-żółtą gęstą zasadę. Sól kwasu solnego jest zabarwiona na kolor pomarańczowy i topnieje w temperaturze mniej więcej 60°C.

Przykład V. 5-acetyloamino-*m*-fenantrolina.

Wzór strukturalny:



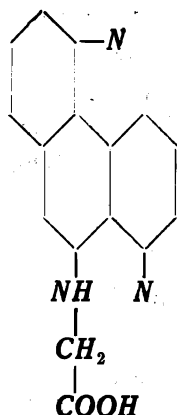
20 g 5-amino-*m*-fenantroliny ogrzewa się z nadmiarem, np. z 15 g, bezwodnika kwasu octowego. Po dodaniu wody i ogrzaniu mieszaninę reakcyjną zubożają się ługiem i odsączają białą 5-acetyloamino-*m*-fenantrolinę. Przez przekryształizowanie z alkoholu substancja ta oczyszcza się; punkt topnienia 201°C.

Przykład VI. 5-benzoyloamino-*m*-fenantrolina.

Do zawiesiny 20 g 5-amino-*m*-fenantroliny w eterze dodaje się 15 g chlorku benzoylowego. Po krótkim gotowaniu odparowuje się mieszaninę reakcyjną do sucha. Pozostałość wyciąga się wodą, odsączają i oczyszczają przez przekryształizowanie z alkoholu. 5-benzoyloamino-*m*-fenantrolina, otrzymana w ten sposób, jest biała i topnieje w temperaturze 170°C.

Przykład VII. Kwas *m*-fenantrolino-5-amino-octowy.

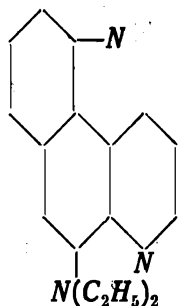
Wzór strukturalny:



18 g 5-amino-*m*-fenantroliny, 9,5 g kwasu chlorooctowego i 150 cm<sup>3</sup> wody ogrzewa się w ciągu kilku godzin na kąpieli parowej. Po ochłodzeniu żółty osad odsącza się i oczyszcza, rozpuszczając go w amonjalkalnym roztworze alkoholu rozcieńczonego i gotując z węglem odbarwiającym a następnie strącając wytworzoną substancję z przesączu zapomocą nieznacznej ilości kwasu. Punkt topnienia otrzymanego związku 244°C.

Przykład VIII. 5-dwuetyloamino-*m*-fenantrolina.

Wzór strukturalny:



60 g 5-bromo-*m*-fenantroliny, 60 g fenolu i 200 cm<sup>3</sup> 33%-owego lub stężonego roztworu dwuetyloaminy w wodzie ogrzewa się w ciągu około 40 godzin w naczyniu zamkniętym w temperaturze około 150 — 200°C. Warstwę fenolu poddaje się w sposób najprostszy destylacji frakcjonowanej. Po oddestylowaniu fenolu pozostałość destyluje się pod ciśnieniem bardzo

zmniejszonym, przyczem w próżni w kąpieli o temperaturze, wynoszącej około 140 — 180°C, otrzymuje się złotawo-żółty olej. Z tego oleju wydziela się 5-dwuetyloamino-*m*-fenantrolinę przez rozpuszczenie oleju w rozcieńczonym kwasie solnym i odparowanie roztworu; przez krystalizację frakcjonowaną otrzymuje się sól kwasu solnego, z której przez rozpuszczenie w wodzie i strącenie rozcieńczonym amonjalkiem otrzymuje się zasadę. Po przekrystalizowaniu z alkoholu jasnożółty produkt topnieje w temperaturze 64°C. Przy tej reakcji otrzymuje się również 5-etyloamino-*m*-fenantrolinę i *m*-fenantrolinę.

Przykład IX. 5-etyloamino-*m*-fenantrolina.

W naczyniu zamkniętym ogrzewa się jedną część wagową 5-amino-*m*-fenantroliny, z ilością większą niż ilość obrachowana (np. z jedną częścią wagową) bromku etylowego w ciągu kilku godzin w temperaturze 100°C. Po oddestylowaniu bromku etylowego utworzoną sól kwasu bromowodorowego rozpuszcza się w wodzie. Alkalizując amonjalkiem, oddziela się zasadę, którą oczyszcza się przez przekrystalizowanie z alkoholu. Można również zasadę zanieczyszczoną destylować początkowo w próżni, poczem destylat oczyszczać przez przekrystalizowanie. Otrzymana zasada jest zabarwiona żółto i topnieje w temperaturze 79°C.

Przykład X. 5-dwuetyloamino-*m*-fenantrolina.

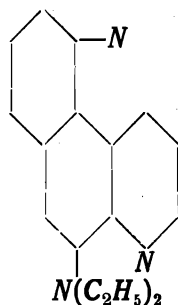
W naczyniu zamkniętym ogrzewa się jedną część wagową 5-etyloamino-*m*-fenantroliny z ilością większą niż ilość obrachowana (np. z jedną częścią wagową) bromku etylowego w ciągu 15 godzin w temperaturze 130°C. Po takiej samej przeróbce, jak opisano w przykładzie IX, otrzymuje się jasnożółtą zasadę o punkcie topnienia 64°C.

Przykład XI. *N*-dwumetyloaminoetylo-5-amino-*m*-fenantrolina.

181 g 5-amino-*m*-fenantroliny i 144 g chlorowodoru chlorku dwumetyloaminoetylowego ogrzewa się po dokładnym zmieszaniu na kąpeli olejowej w ciągu 8 godzin w temperaturze około 170 — 190°C. Wytworzona zasada oczyszcza się w sposób opisany w przykładzie III.

Przykład XII. 5-dwuetyloamino - *m* - fenantrolina.

Wzór strukturalny:



20 g chlorowodoru 4-dwuetyloamino-*m*-fenylenodwuaminy, 33 g pięciotlenku arsenu, 40 cm<sup>3</sup> gliceryny i 30 cm<sup>3</sup> stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin dokładnie do wrzenia na kąpeli olejowej, przyczem na początku ogrzewania z chlorowodoru ulatnia się chlorowódor.

Po rozcieńczeniu wodą i mocnym zalkalizowaniu amonjakiem stężonym wydzieloną zasadę rozpuszcza się w eterze. Po odwodnieniu roztworu eterowego bezwodnym potażem eter oddestylowuje się i pozostałość destyluje pod ciśnieniem bardzo zmniejszonym. W próżni w kąpeli o temperaturze 170 — 190°C otrzymuje się olej, który przez zmieszanie z taką samą objętością alkoholu i przez ochłodzenie można doprowadzić do krystalizacji. Po oczyszczeniu przez przekrystalizowanie z alkoholu punkt topnienia jasnożółtej zasady wynosi 64°C.

Przy odparowywaniu powyżej wspomnianego roztworu eterowego wydziela się aminodwuetyloaminochinolina, która po

kilkakrotnym przekrystalizowaniu z alkoholu jest substancją, zabarwioną żółto. Punkt topnienia wynosi 175°C.

Powyżej wspomniany chlorowodorek 4-dwuetyloamino-*m*-fenylenodwuaminy otrzymuje się przez redukcję 4-dwuetyloamino-*m*-dwunitrobenzenu chlorkiem cynawym. Również podwójną sól cynową można poddać syntezie Skraup'a, chociaż wskutek pienienia zaleca się przeprowadzenie reakcji w naczyniu zamkniętym.

Przykład XIII. *N*-dwuetyloaminoetylo-5-amino-*m*-fenantrolina.

22 g chlorowodoru 4-dwuetyloaminoetyloamino-*m*-fenylenodwuaminy, 33 g pięciotlenku arsenu, 40 cm<sup>3</sup> gliceryny i 30 cm<sup>3</sup> stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną prawie do wrzenia na kąpeli olejowej, przyczem na początku ogrzewania z chlorowodoru ulatnia się chlorowódor. Po takiej samej przeróbce, jak w przykładzie XII, otrzymuje się przez destylację w próżni w kąpeli o temperaturze około 190°C gęstą złotawo-żółtą zasadę.

Chlorowodorek 4-dwuetyloaminoetyloamino-*m*-fenylenodwuaminy otrzymuje się w sposób zwykły przez redukcję chlorkiem cynawym 4-dwuetyloaminoetyloamino-*m*-dwunitrobenzenu, przyczem sól kwasu solnego zasady surowej, wydzielonej z podwójnej soli cynowej, stosuje się natychmiast do syntezy Skraup'a.

4-3-1-dwuetyloaminoetyloamino - dwunitrobenzen tworzy się natychmiast przy zmieszaniu jednej części wagowej 2,4-dwunitrobromobenzenu z jedną częścią wagową *N-N*-dwuetyloetylenodwuaminy. Po ogrzewaniu w ciągu pewnego czasu produkt reakcji wyciąga się wodą. Ciemnozabarwione ciało stałe odsacza się i przemywa wodą. Po przekrystalizowaniu z alkoholu otrzymany żółty 4-dwuetyloaminoetyloamino-*m*-dwunitrobenzen topnieje w temperaturze 96°C.

Substancję, otrzymaną według przykła-

du niniejszego, można, rozumie się, wytworzyć z 5-amino-8-dwuetyloaminoetyloaminochinoliny przy zastosowaniu syntezy Skraup'a.

Wreszcie można również z kwasu fenantrolinokarbonowego wytworzyć amidy kwasów karbonowych i przeprowadzić je w aminy według Hoffmann'a.

Syntezę Skraup'a można stosować zamiast do aminofenantrolin, podstawionych przy azocie amonowym, również i do *R*-aminofenylenodwuamin, przyczem litera *R* może oznaczać następujące rodniki: alkyl, aryl, aminoalkyl, aminoaryl, alkyloaminoalkyl, alkoyloaroyl, glicynę i rodniki podobne.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania substancyj szere-

gu fenantrolinowego, czynnych pod względem leczniczym, zawierających oprócz obu atomów azotu pierścieniowego układu fenantrolinowego jeden lub kilka atomów azotu, z których jeden azot jest związany bezpośrednio z układem pierścieniowym, z namienny tem, że podstawione fenantroliny przeprowadza się stopniowo lub odrazu w aminofenantroliny lub w aminofenantroliny, podstawione przy azocie, albo że *R*-aminofenylenodwuaminy lub *R*-aminoamino-chinoliny poddaje się syntezie Skraup'a.

N. V. Nederlandsche  
Kininefabriek.  
Zastępca: M. Skrzypkowski,  
rzecznik patentowy.