BIBLIOTEKA U.P. PRL

POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY 60794

Patent dodatkowy do patentu ———

Zgłoszono: 28.VIII.1967 (P 122 380)

Pierwszeństwo: ———

Opublikowano: 31.VIII.1970

Kl. 12 p, 1/30

MKP C 07 d, 37/14

UKD

Współtwórcy wynalazku: Andrzej Ledóchowski, Wojciech Gruszecki, Barbara Stefańska, Barbara Horowska

Właściciel patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa" Przedsiębiorstwo Państwowe, Starogard Gdański (Polska)

Sposób rozdzielania izomerycznych 1- i 3- podstawionych pochodnych 9-chloroakrydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób rozdzielania izomerycznych 1- i 3-podstawionych pochodnych 9-chloroakrydyny o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza alkil, izoalkil, alkoksyl, chlorowiec, grupę cyjanową za pomocą pirydyny.

1- i 3-podstawione pochodne 9-chloroakrydyny mają duże znaczenie jako półprodukty do dalszych syntez. Można otrzymać je w syntezie jednoznacznej, lecz wówczas konieczne jest stosowanie trudno dostępnych, a więc kosztownych substratów. Dlatego stosuje się cyklizację 3'-podstawionych kwasów N-fenyloantranilowych i rozdział powstającej mieszaniny izomerycznych 1- i 3--podstawionych pochodnych 9-chloroakrydyny.

Stosowane dotychczas sposoby rozdzielania, omówione w pracy A. Alberta The Acridines E. Arnolds Ltd. London 1966, takie jak: krystalizacja frakcyjna z rozpuszczalników niewodnych, krystalizacja frakcyjna z alkoholowych roztworów amoniaku, hydroliza, krystalizacja frakcyjna otrzymanych akrydonów i ich ponowne chlorowanie, frakcyjna hydroliza, są na ogół bardzo pracochłonne, mało wydajne i często prowadzą tylko do otrzymania jednego izomeru w stanie czystym.

W sposobie według wynalazku wykorzystuje się różne zachowanie się 1- i 3-podstawionych pochodnych 9-chloroakrydyny w stosunku do pirydyny w określonych warunkach prowadzenia procesu. Proces prowadzi się w takim środowisku i w takich warunkach temperaturowych, w których wyłącznie izomer 1- daje połączenie z pirydyną w postaci związku pirydyniowego, natomiast izomer 3- nie ulega reakcji.

2

Sposobem według wynalazku mieszaninę izomerów ogrzewa się z pirydyną w czasie od 10 minut do 1 godziny, w temperaturze 30—115°C, oziębia i oddziela trwałe połączenie pirydyniowe izomeru 1-. Często dla całkowitego wydzielenia połączenia pirydyniowego do mieszaniny reakcyjnej dodaje się eteru. Uzyskane połączenie pirydyniowe oczyszcza się przez krystalizację z rozpuszczalników i działaniem tlenochlorku fosforu przeprowadza się ponownie w odpowiednią pochodną 9-chloroakrydyny.

Natomiast izomer 3- w podanych warunkach reakcji nie tworzy połączenia z pirydyną i w przypadku jego nierozpuszczalności w środowisku reakcyjnym oddziela się go przed wytrąceniem połączenia pirydyniowego izomeru 1-, lub gdy jest rozpuszczalny w tym środowisku, odzyskuje się go przez zagęszczenie roztworu, po uprzednim wydzieleniu połączenia pirydyniowego izomeru 1-. Dalsza krystalizacja z rozpuszczalników daje czystą 3-podstawioną pochodną 9-chloroakrydyny.

Wydzielone połączenie pirydyniowe izomeru 1- można również przeprowadzić w pochodną 9-aminoakrydyny działaniem odpowiedniej aminy.

Przykład I — 5 g mieszaniny izomerów 1- i 3-metoksy-9-chloroakrydyny ogrzewa się z 20

ml pirydyny w temperaturze 60°C w ciągu 20 minut a następnie na ciepło odsącza się nierozpuszczalny w pirydynie izomer 3-metoksy-9-chloroakrydynę. Dalsza krystalizacja z benzenu daje 2,5 g czystej 3-metoksy-9-chloroakrydyny o temperaturze topnienia 170—171°C. Przesącz pirydyniowy oziębia się do temperatury pokojowej, dodaje eteru i pozostawia na 24 godziny w temperaturze pokojowej. Wydzielone kryształy połączenia pirydyniowego 1-metoksy-9-chloroakrydyny w ilości 2 g krystalizuje się z małej ilości wody, a następnie ogrzewa przez 10 minut z 20 ml tlenochlorku fosforu w temperaturze wrzenia. Po oziębieniu, mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się z 50 ml chloroformu i alkalizuje amoniakiem z dodatkiem lodu. Warstwę chloroformową wytrząsa się kolejno z 5% kwasem solnym, wodą i ponownie alkalizuje amoniakiem. Następnie roztwór chloroformowy po osuszeniu nad bezwodnym siarczanem magnezu, odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a wydzielony osad oczyszcza się przez krystalizację z benzenu. Otrzymuje się 1,8 g 1-metoksy-9-chloroakrydyny o temperaturze topnienia 145—146°C.

Przykład II — 1 g mieszaniny izomerów 1- i 3-metylo-9-chloroakrydyny miesza się w temperaturze 30°C z 10 ml pirydyny w ciągu 30 minut a następnie odsącza się nierozpuszczalny w pirydynie izomer 3-metylo-9-chloroakrydynę w ilości 0,4 g.

Przesącz pirydyniowy pozostawia się na 24 godziny w temperaturze pokojowej. Wydzielone kryształy połączenia pirydyniowego 1-metylo-9-chloroakrydyny przemywa się chloroformem a następnie ogrzewa przez 10 minut z 5 ml tlenochlorku fosforu w temperaturze wrzenia.

Po wydzieleniu jak w przykładzie I i krystalizacji z alkoholu izopropylowego otrzymuje się 0,2 g 1-metylo-9-chloroakrydyny o temperaturze topnienia 123—124°C.

Przykład III — 7,2 g mieszaniny izomerów 1- i 3-cyjano-9-chloroakrydyny ogrzewa się z 35 ml pirydyny w ciągu 10 minut w temperaturze 90—100°C. Następnie chłodzi się i przez dodanie eteru wytrąca się całkowicie połączenie pirydyniowe izomeru 1-cyjano-9-chloroakrydyny z roztworu. Wydzielony osad przemywa się chloroformem, oczyszcza przez krystalizację z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru i ogrzewa przez 15 minut we wrzeniu z tlenochlorkiem fosforu. Po wydzieleniu jak w przykładzie I i krystalizacji z benzenu otrzymuje się 2,6 g 1-cyjano-9-chloroakrydyny o temperaturze topnienia 186—187°C.

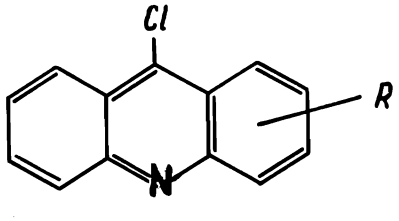
Z przesączu po odparowaniu pod próżnią pirydyny uzyskuje się 1 g 3-cyjano-9-chloroakrydyny o temperaturze topnienia 199—200°C.

Przykład IV — 15 g mieszaniny izomerów 1- i 3-bromo-9-chloroakrydyny ogrzewa się z 30 ml pirydyny w ciągu 45 minut w temperaturze 65—70°C. Następnie chłodzi się i przez dodanie eteru wytrąca się całkowicie połączenie pirydyniowe izomeru 1-bromo-9-chloroakrydyny z roztworu. Wydzielony osad przemywa się gorącym chloroformem, oczyszcza przez krystalizację z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru i ogrzewa przez 15 minut we wrzeniu z tlenochlorkiem fosforu. Po wydzieleniu jak w przykładzie I i krystalizacji z cykloheksanu otrzymuje się 3,5 g 1-bromo-9-chloroakrydyny o temperaturze topnienia 139—140°C.

Z przesączu pirydynowego wraz z ługami przemywnymi otrzymuje się zagęszczenie pod zmniejszonym ciśnieniem 3 g 3-bromo-9-chloroakrydyny o temperaturze topnienia 169—170°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób rozdzielania izomerycznych 1- i 3-podstawionych pochodnych 9-chloroakrydyny o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku w którym R oznacza alkil, izoalkil, alkoksyl, chlorowiec, grupę cyjanową **znamienny tym**, że mieszaninę izomerów ogrzewa się w pirydynie w temperaturze 30—115°C, w czasie od 10 minut do 1 godziny, oziębia, ewentualnie dodaje eteru i wydzielone połączenie pirydyniowe izomeru 1- po oczyszczeniu przez krystalizację z rozpuszczalników, działaniem tlenochlorku fosforu ponownie przeprowadza się w odpowiednią pochodną 9-chloroakrydyny, natomiast izomer 3- w przypadku jego nierozpuszczalności w środowisku reakcji oddziela się przed wytrąceniem połączenia pirydyniowego izomeru 1-, lub gdy jest rozpuszczalny w tym środowisku, odzyskuje się go przez zagęszczenie roztworu po uprzednim wydzieleniu połączenia pirydyniowego izomeru 1-.



PZG w Pab., zam. 789-70, nakł. 230 egz.