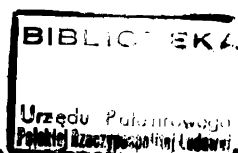


URZĄD PATENTOWY



C 07 d 37 / 30

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 23295.

Kl. 12 p, 1/30.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft
(Frankfurt n. M., Niemcy).

Sposób wytwarzania pochodnych akrydyny.

Patent dodatkowy do patentu Nr 16837.

Zgłoszono 4 marca 1935 r.

Udzielono 26 maja 1936 r.

Pierwszeństwo: 9 marca 1934 r. (Niemcy).

Najdłuższy czas trwania patentu do 8 września 1947 r.

Patenty Nr 16837 i 17694 dotyczą sposobów wytwarzania 9-amino-akrydyn, podstawionych zasadowo w ich grupie aminowej, które w położeniu 6 zawierają atom chlorowca albo grupę alkylową, a w położeniu 2 — atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkylową albo alkoksylową. Związki te wyróżniają się szczególnie dobrem działaniem przeciwko pasorzytom krwi.

Przy dalszem opracowywaniu tej dziedziny wykryto, że otrzymuje się związki o działaniu leczniczym tego samego rodzaju, jeżeli zamiast związków wyżej wymienionych wytwarza się znanymi sposobami

9-amino-akrydyny, zasadowo podstawione w grupie aminowej i zawierające w położeniu 6 atom chlorowca albo grupę alkylową, a w położeniu 2 — grupę alkylomerkaptołową.

Związki według wynalazku niniejszego wyróżniają się nie tylko swym działaniem przeciwko pasorzytom krwi, lecz także spotęgowanem działaniem przeciwko innym bakterjom. Ich sole są znacznie lepiej rozpuszczalne w wodzie, niż sole dawniej już opisanych związków akrydynowych.

Produkty podstawienia 9-amino-akrydyny, zawierające w grupie aminowej re-

szczę zasadową, mogą być otrzymywane zapomocą tych samych sposobów, jakie opisano w patentach Nr 16837 i 17694. Odpowiednio do tego postępuje się w ten sposób, że znajdujący się w położeniu 9, zdolny do wymiany podstawnik takich związków akrydynowych, które zawierają w położeniu 2 grupę alkylo-merkaptolową i w położeniu 6 — atom chlorowca lub grupę alkyłową, albo podstawniki, dające się przeprowadzić w grupę alkylo-merkaptolową względnie w chlorowiec, wymienia się sposobami znanymi na pierwszorzędową lub drugorzędową grupę aminową, podstawioną resztą zasadową, i w razie potrzeby podstawniki, znajdujące się w położeniu 2 i 6 albo tylko w położeniu 2 lub 6, w sposób znany przeprowadza się w grupę 2-alkylo-merkaptolową względnie 6-chlorowcową; albo też odpowiednio podstawione amidy kwasów dwufenyloamino-o-karbonowych, których grupy amidowe zawierają resztę zasadową, nadające się do syntezy akrydyny, przeprowadza się według sposobów znanych w 2-alkylo-merkapt-6-chlorowco- lub 6-alkylo-9-amino-akrydyny, podstawione w ich grupie aminowej resztą zasadową. Tak więc np. można wprowadzać w reakcję zasady względnie ich sole, zawierające co najmniej 2 zasadowe atomy azotu, z których jeden atom musi być pierwszorzędowy lub drugorzędowy, z takimi produktami podstawienia akrydyny, w które w położeniu 9 posiadają zdolny do wymiany podstawnik, w położeniu zaś 6 — atom chlorowca albo grupę alkyłową, a w położeniu 2 — grupę alkylo-merkaptolową. Podstawnikami, zdolnymi do wymiany w położeniu 9, są np. grupy eterowe i grupy w rodzaju estrowych, jak np. grupy chlorowcowe, grupy arylo-oksy, alkoksy, grupy merkaptolowe, podstawione grupy merkaptolowe albo grupy sulfonowe.

W celu wprowadzenia reszty zasadowej można stosować również i takie zasa-

dy, w których np. jedna z grup aminowych jest zamknięta łatwo odszczepiającą się resztą, np. resztą acylową, poczem tę kwasną resztę odszczepia się w znany sposób. W celu wprowadzenia zasadowo podstawionej aminy w położenie 9 można również postępować w ten sposób, że resztę zasadową wytwarza się w kilku stadjach roboczych, np. tak, że działa się np. amino-alkoholem albo amino-podstawionym związkiem chlorowcowym na produkt podstawienia akrydyny typu wymienionego, a powstające w ten sposób związki akrydynowe, zawierające w grupie aminowej w położeniu 9 resztę chlorowcowaną lub hydroksylowaną, wprowadza się w razie potrzeby po zestryfikowaniu grupy hydroksylowej, np. kwasem chlorowco-wodorowym, w reakcję z amonjakiem, pierwszo- lub drugorzędowymi aminami, wytwarzając odpowiednie produkty podstawienia 9-amino-akrydyny, zawierające w tej grupie aminowej resztę zasadową.

Zamiast akrydyn, zawierających w położeniu 9 podstawnik, zdolny do wymiany, a w położeniu 6 — atom chlorowca albo grupę alkyłową, w położeniu zaś 2 — grupę alkylo-merkaptolową, można jako produkty wyjściowe stosować również takie związki akrydynowe, które oprócz podstawnika w położeniu 9, zdolnego do wymiany, zawierają w położeniu 6 podstawnik, dający się zapomocą znanych sposobów przeprowadzić w atom chlorowca w położeniu 2, albo zawierają tylko w położeniu 2 lub 6 podstawnik, dający się przeprowadzić w grupę alkylo-merkaptolową. Takimi podstawnikami są w pierwszym rzędzie atomy chlorowca, grupy merkaptolowe, nitrowe i aminowe.

Wreszcie można również postępować w ten sposób, że syntezie akrydynowej poddaje się, w sposób znany, amidy kwasów 4-alkylomerkapt-3'-chlorowco- względnie -3'-alkylo-dwufenyloamino-6'-karbonowych, podstawione zasadowo w ich gru-

pie kwasoamidowej, albo takie kwasy dwufenyloamino-6'-karbonowe, które w położeniu 4 względnie w położeniu 3' zawierają podstawniki, dające się przeprowadzić w grupę alkylomerkaptolową względnie chlorowcową, i w razie potrzeby podstawniki, znajdujące się w położeniu 2 względnie w położeniu 6 wytworzonej akrydyny, przeprowadza się według sposobów znanych w grupę 2 - alkylomerkaptolową względnie 6-chlorowcową.

Reszta zasadowa, podstawiająca grupę aminową, może zawierać 1 lub kilka atomów azotu i może być podstawiona innymi podstawnikami, np. grupami wodorotlenowymi; może zawierać wiązania eterowe lub tio-eterowe i oprócz reszt alifatycznych może zawierać również reszty izocykliczne i heterocykliczne.

Przykład I. 29,4 g 2-metylo-merkapt-6,9 - dwuchloro - akrydyny stapia się na wrzącej łaźni wodnej ze 100 g fenolu i do wytworzonego stopu wkrapla 17 g α -dwuetylo-amino- δ -aminopentanu. Po 1-godzinnym ogrzewaniu do 90 — 100°C wprowadza się mieszaninę reakcyjną do 1000 cm³ dwunormalnego ługu sodowego, a wydzieloną zasadę wyciąga się eterem. Roztwór eterowy wyciąga się następnie 10% -owym kwasem octowym, a roztwór w kwasie octowym po dodaniu ługu sodowego znowu wyciąga się eterem. Z tak otrzymanego roztworu eterowego wytworzonej zasady otrzymuje się zapomocą eterowego roztworu kwasu cytrynowego pomarańczowo-żółty cytrynian 2-metylo-merkapt-6-chloro-9-(α -dwuetylo-amino - δ - pentyloamino-) - akrydyny. Rozpuszcza się on bardzo łatwo z zabarwieniem pomarańczowym i żółto-zieloną fluorescencją w wodzie i alkoholu.

W celu wytworzenia 2-metylo-merkapt-6,9-dwuchloro-akrydyny kondensuje się kwas 2,4-dwuchloro-benzoesowy z metylowym eterem 4-amino-tiofenolu na kwas 4'-metylo-merkapt-3- chloro-dwufenylo-

amino-6-karbonowy (z alkoholu prawie bezbarwne igły o punkcie topienia 196 — 197°C), następnie zamyka się pierścień i chloruje.

2-metylo-merkapt-6,9 - dwuchloro-akrydyna, przekrystalizowana z benzenu, tworzy żółte kryształy o punkcie topnienia 184 — 185°C (po uprzednim spieczeniu się).

Jeżeli α -dwuetyloamino- δ -amino-pent-1-enu zastąpi się 16 g α -dwuetyloamino- δ -amino-but-1-enu (punkt wrzenia pod ciśnieniem 6 mm wynosi 62°C; punkt topnienia tego pikrynianu wynosi 157 — 158°C), to otrzymuje się cytrynian 2-metylo-merkapt-6-chloro-9-(α -dwuetyloamino - δ - butyloamino-) - akrydyny, który wszystkimi swymi właściwościami jest podobny do związku pentylowego.

W sposób wyżej opisany otrzymuje się 2-metylo-merkapt-6 - chloro-9-(β -dwuetyloamino-etoksy-etyloamino-) - akrydynę, wprowadzając w reakcję 2-metylo-merkapt-6,9-dwuchloro-akrydynę z β -dwuetyloamino-etoksy-etyloaminą. Jeżeli na roztwór chlorowodoru, dającego się tak otrzymać, działa się roztworem metyleno-dwusalicylanu sodowego, to otrzymuje się proszek pomarańczowo-żółty, który nie rozpuszcza się w wodzie, lecz rozpuszcza się w alkoholu.

Działaniem wspomnianej 2 - metylo-merkapt-6,9 - dwuchloro - akrydyny w wyżej podany sposób na β -dwuetyloamino-etylo-merkapt-etyloaminę otrzymuje się 2-metylo-merkapt-6 - chloro-9-(β -dwuetyloamino-etylo - merkapt-etyloamino-) - akrydynę. Tworzy ona również z kwasem metyleno-dwusalicylowym sól pomarańczowo-żółtą.

Przykład II. 30,8 g 2-etylo-merkapt-6,9-dwuchloro-akrydyny traktuje się w sposób, podany w przykładzie I, 17 g α -dwuetyloamino - γ - amino-pent-1-enu. Przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru do eterowego roztworu wytworzonej

zasady otrzymuje się dwuchlorowodurek 2-etylo-merkaptu - 6 - chloro-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentylo-amino-)akrydyny, jako żółty osad, bardzo higroskopijny. Jego roztwór wodny można drogą podwójnej wymiany zapomocą wodnego roztworu soli sodowej kwasu metyleno-dwusalicylowego albo innych kwasów organicznych o dużym ciężarze cząsteczkowym przeprowadzić w żółty proszek, nierozpuszczający się w wodzie. W przeciwieństwie do tego cytrynian 2-etylo-merkaptu-6-chloro-9-(α -dwuetyloamino - δ - pentyloamino-)akrydyny jest bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie. Tak samo zachowuje się cytrynian 2-etylo-merkaptu - 6 - chloro-9-(α -dwuetyloamino - γ - propyloamino-)akrydyny, otrzymywanej przez zastąpienie α -dwuetyloamino- δ -amino-pentanu α -dwuetyloamino- γ -amino-propanem (punkt wrzenia pod ciśnieniem 8 mm wynosi 59°C).

W celu wytworzenia 2-etylo-merkaptu-6,9-dwuchloro-akrydyny (żółty proszek krystaliczny z ligroiny, o punkcie topnienia 126 — 127°C) kondensuje się kwas 2,4-dwuchloro-benzoesowy z eterem etylowym 4-amino-tio-fenolu na kwas 4'-etylo-merkaptu-3-chloro-dwufenyloamino - 6 - karbonowy (drobne igiełki żółtawe z alkoholu, o punkcie topnienia 177 — 178°C), następnie zamyka się pierścien i powstaje związek chloruje.

Przykład III. 27,4 g 2-metylo-merkaptu-6-metylo-9-chloro-akrydyny traktuje się 17 g α -dwuetyloamino- δ -amino-pentanu w sposób, opisany w przykładzie I. Cytrynian 2-metylo-merkaptu-6-metylo-9-(α -dwuetyloamino - δ - pentyloamino-)akrydyny jest żółtym proszkiem krystalicznym. Z jego wodnego roztworu zapomocą rozcieńczonego ługu sodowego, roztworu węglanu sodowego albo roztworu amonjaku strąca się wolną zasadę w postaci oleju żółtego, bardzo łatwo rozpuszczającego się w eterze, chlorku metylenu, benzenie, alkoholu i t. d. W razie zastąpienia

α -dwuetyloamino- δ -amino-pentanu α -dwuetylo-amino - β, β - dwumetylo- γ -amino-propanem (punkt wrzenia pod ciśnieniem 16 mm wynosi 76°C), otrzymuje się cytrynian 2-metylo-merkaptu -6- metylo-9-(α -dwuetyloamino - β, β - dwumetylo- γ -propyloamino-)akrydyny o takich samych właściwościach.

W celu wytworzenia 2-metylo-merkaptu-6-metylo-9-chloro-akrydyny (kryształy cytrynowo-żółte z benzenu, o punkcie topnienia 143°C) kondensuje się kwas 4-metylo-2-chloro-benzoesowy z eterem metylowym 4-amino-tio-fenolu na kwas 4'-metylo-merkaptu-3-metylo-dwufenyloamino-6-karbonowy (prawie bezbarwne kryształy z benzenu, o punkcie topnienia 190°C), następnie zamyka się pierścien i chloruje.

2-metylo-merkaptu-6-metylo - 9 - (α -dwuetyloamino - ε - pentyloamino-)akrydynę otrzymuje się przez wprowadzenie w wyżej opisany sposób 2-metylo-merkaptu-6-metylo-9-chloro-akrydynę w reakcję z α -dwuetyloamino- ε -amino-pentanem. Z kwasem cytrynowym tworzy ona żółty cytrynian, łatwo rozpuszczający się w wodzie.

2-butylo-merkaptu - 6 - chloro-9-(α -dwuetyloamino - δ - pentyloamino-)akrydynę otrzymuje się w wyżej opisany sposób przez wprowadzenie 2-butylo-merkaptu-6,9-dwuchloro-akrydyny w reakcję z α -dwuetyloamino- δ -amino-pentanem. Z kwasem cytrynowym otrzymuje się pomarańczowo-żółty cytrynian 2-butylo-merkaptu-6-chloro-9-(α -dwuetyloamino - δ - pentyloamino-)akrydyny, łatwo rozpuszczający się w wodzie. 2-butylo-merkaptu-6,9-dwuchloro-akrydyna, użyta jako materiał wyjściowy, jest to żółty proszek krystaliczny o punkcie topnienia 88 — 89°C. W celu utrzymania jej kondensuje się 4-butylo-merkaptu - 1 - amino-benzen (punkt wrzenia 155—156°C pod ciśnieniem 7 mm) z kwasem 2,4-dwuchloro-benzoesowym, następnie zamyka się pierścien w wytworzonym kwasie 4'-butylo-merkaptu - 3 - chloro-dwufenylo-

amino-6-karbonowym (kryształy, które po przekrystalizowaniu z alkoholu topnieją w temperaturze 153 — 154°C) i wreszcie chloruje się związek akrydynowy, wytworzony przez zamknięcie pierścienia.

2-izo-oktylo-merkapt - 6 - chloro-9-(- α -dwuetyloamino - δ - pentyloamino-) - akrydynę otrzymuje się w wyżej opisany sposób przez wprowadzenie 2-izo-oktylo-merkapt - 6,9 - dwuchloro-akrydyny w reakcję z α -dwuetyloamino- δ -amino-pentaniem. Z kwasem cytrynowym tworzy ona żółtą sól, łatwo rozpuszczającą się w wodzie. 2-izo-oktylo-merkapt-6,9-dwuchloro-akrydyna, użyta jako produkt wyjściowy, tworzy po przekrystalizowaniu z ligroiny żółty proszek krystaliczny o punkcie topnienia 80 — 81°C. W celu otrzymania jej kondensuje się 4-izo-oktylo-merkapt - 1- amino-benzen (punkt wrzenia 177 — 179°C pod ciśnieniem 6 mm) z kwasem 2,4-dwuchloro-benzoesowym, następnie zamyka się pierścień w wytworzonym kwasie 4'-izo-oktylo-merkapt - 3 - chloro-dwufenyloamino - 6- karbonowym (z eteru naftowego żółte kryształy o punkcie topnienia 85 — 86°C) oraz chloruje się związek akrydynowy, powstały przez zamknięcie pierścienia.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania pochodnych akrydyny według patentu Nr 16837, znamieny tem, że znajdujący się w położeniu 9, zdolny do wymiany podstawnik takich związków akrydynowych, które zawierają w położeniu 2 grupę alkylomerkaptołową i w położeniu 6 — atom chlorowca lub grupę alkylową albo podstawniki, dające się

przeprowadzić w grupę alkylomerkaptołową względnie w chlorowiec, wymienia się sposobami znanymi na pierwszorzędową lub drugorzędową grupę aminową, podstawioną resztą zasadową, i w razie potrzeby podstawniki, znajdujące się w położeniu 2 i 6 albo tylko w położeniu 2 lub 6, w sposób znany przeprowadza w grupę 2-alkylo-merkaptolową względnie 6-chlorowcą, albo też odpowiednio podstawione amidy kwasów dwufenylo-o-karbonowych, których grupy amidowe zawierają resztę zasadową, nadające się do syntezy akrydyny, przeprowadza się według sposobów znanych w 2-alkylo-merkapt-6-chlorowco- lub -6-alkylo-9-amino-akrydyny, podstawione w ich grupie aminowej resztą zasadową.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tem, że syntezie akrydynowej poddaje się, w sposób znany, amidy kwasów 4-alkylomerkapt-3'-chlorowco- względnie -3'-alkyłodwufenyloamino - 6' - karbonowych, podstawione zasadowo w ich grupie kwasowoamidowej, albo takie kwasy dwufenyloamino-6'-karbonowe, które w położeniu 4 względnie w położeniu 3' zawierają podstawniki, dające się przeprowadzić w grupę alkylomerkaptołową względnie chlorowcą, i w razie potrzeby podstawniki, znajdujące się w położeniu 2 względnie w położeniu 6 wytworzonej akrydyny, przeprowadza się w grupę 2-alkylo-merkaptolową względnie 6-chlorowcą według sposobów znanych.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.