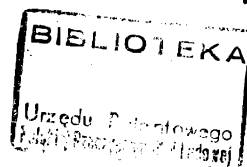


21 listopada 1932 r.

Cofd 37/24

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 16837.

Kl. 12 p 1.

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

Sposób wytwarzania pochodnych akrydyn.

Zgłoszono 8 maja 1931 r.

Udzielono 8 września 1932 r.

W patentach niemieckich Nr Nr 488890 i 490275 opisano sposoby wytwarzania takich aminoakrydyn i ich produktów podstawienia, które w grupach aminowych są podstawione resztami zasadowymi.

Przy dalszem opracowaniu tej klasy związków wykryto, że zwłaszcza nieopisane dotychczas, zasadowo podstawione w grupie aminowej 2-alkoksy-6-chlorowco-9-aminoakrydyny różnią się wybitnie od opisanych już produktów podstawienia w pierścieniu aminoakrydyn zasadowo podstawionych przy azocie, a mianowicie tem, że wykazują bardzo pomyślny stosunek między działaniem leczniczym a działaniem trującym.

Otrzymane według wynalazku podstawione resztami zasadowymi przy grupie aminowej 2-alkoksy-6-chlorowco-9-amino-

akrydyny można otrzymywać również sposobami opisanymi w patentach niemieckich Nr Nr 488890 i 490275. Tak np. zasady względnie ich sole, zawierające co najmniej dwa zasadowe atomy azotu, z których jeden jest pierwszorzędowym lub drugorzędowym, można zadać 2-alkoksy-6-chlorowcoakrydynami, które w położeniu 9 zawierają zdolne do reakcji grupy podstawiające. Jako takie związki dają się stosować, na przykład 2-alkoksy-6,9-dwuchlorowcoakrydyna, 2-alkoksy-6-chlorowco-9-alkoksyakrydyna i 2-alkoksy-6-chlorowco-9-arylooksyakrydyna. Oba ostatnie typy związków należy uważać w ramach niniejszego wynalazku, jako równoważne odnośnym pochodnym 9-chlorowcoakrydyn.

Bywa niekiedy korzystnie stosować zasady, w których jeden atom azotu jest

spięgnięty z łatwo dającą się odszczepiać resztą, na przykład, acylem i resztę tę następnie odszczepić. Można również postępować w sposób sam przez się znany, wprowadzając resztę zasadową w kilku zabiegach roboczych, działając, na przykład, z początku aminoalkoholem lub aminoalkylochlorowcem na 2-alkoksy-6,9-dwuchlorowcoakrydynę i powstałą w ten sposób oksy-względnie chlorowcoalkyloaminopochodną w sposób zwykły, ewentualnie po zestryfikowaniu grupy hydroksylowej, na przykład zapomocą kwasu chlorowcowodorowego, przeprowadzić pierwszorzędowymi lub drugorzędowymi aminami w odpowiadające im zasadowo podstawione akrydyny.

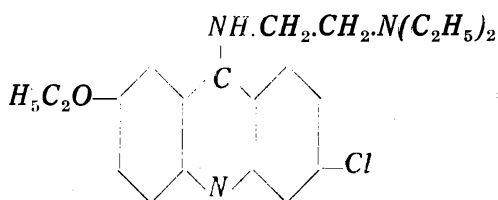
Zamiast wychodzić od 2-alkoksy-6,9-dwuchlorowcoakrydyn lub powyżej wspomnianych równoważników, można również stosować, jako materiał wyjściowy, związki zawierające w położeniu 2 i 6 względnie 2 lub 6 grupy podstawiające, które według metod znanych dają się przeprowadzać w alkoksylgrupę lub w grupę chlorowcową o żądanym położeniu. Takiemi grupami podstawiającymi są przede wszystkim grupy hydroksylowe, nitrowe i aminowe.

Wreszcie można również wynalazek urzeczywistnić w ten sposób, że do budowy podstawionych zasadowo przy grupie aminowej 2-alkoksy-6-chlorowco-9-aminoakrydyn stosuje się według jednej ze wspomnianych lub według innych zwykłych metod dające się stosować do syntezy akrydyny produkty pośrednie. W tym celu wytwarza się, na przykład, w sposób zwykły podstawione zasadowo amidy kwasów 4-alkoksy-3'-chlorowcodwufenyloamino-6'-karbonowych i zapomocą zamknięcia pierścienia otrzymuje pochodną akrydyny. Zamiast wychodzić od kwasów 4-alkoksy-3'-chlorowcodwufenyloamino-6'-karbonowych, można również, rozumie się, w tym przypadku stosować jako materiał wyjściowy związki, zawierające w odnośnych położeniach grupy podstawiające, dające się przeprowadzić w

grupę alkoksyl- względnie grupę chlorowcową.

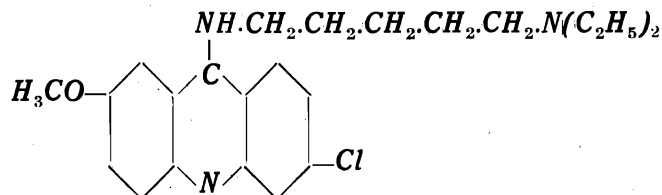
Znajdująca się przy grupie 9-aminowej reszta zasadowa może zawierać jeden lub kilka atomów azotu i być podstawiona przez wolne lub zamknięte na podobieństwo eteru grupy hydroksylowe; może ona być przerwana atomami azotu, tlenu i siarki oraz zawierać reszty izocykliczną lub heterocykliczną we wszelkich możliwych rodzajach połączenia.

Przykład I.



29,2 g 2-etoksy-6,9-dwuchloroakrydyny otrzymywanej według patentu brytyjskiego Nr 353537 rozpuszcza się w temperaturze kąpieli wodnej w 120 g fenolu. Bez względu na wydzielanie się powstającego przytem 9-fenyloteru mieszaninę reakcyjną zadaje się stopniowo 11,6 g 2-dwuetyloamino-1-aminoetanu. Po jednogodzinnem mieszanu w temperaturze 100°C reakcja zostaje zakończona. Ochłodzoną masę po usunięciu fenolu wprowadza się, celem usunięcia fenolu, do 2 n-lugu sodowego, przyczem 9-(dwuetyloaminoetyloamino) - 2 - etoksy - 6-chloroakrydyna osiada w postaci półstałej; rozpuszcza się ją najkorzystniej w eterze. Jest ona łatwo rozpuszczalna w większości rozpuszczalników organicznych. Dalsze oczyszczanie uskutecznia się zapomocą wykłócania roztworu eterowego z rozcieńczonym kwasem octowym, ponowne wytrącanie amonjakiem i ponowne rozpuszczanie w eterze. Zapomocą eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego otrzymuje się łatwo rozpuszczalny w wodzie chlorowodorek o odczynie obojętnym przy próbie na kongo, który daje się przekrystalizować z alkoholu.

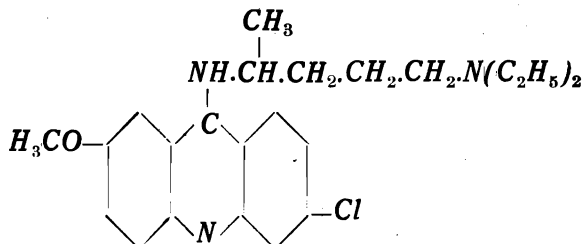
Przykład II.



27,8 g 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydyny zadaje się w 120 g fenolu 15,8 g 5-dwuetyloamino-1-aminopentanu, jak to podano w przykładzie I. Otrzymywanie i oczyszczanie wytworzonej zasady uskutecznia się również jak w przykładzie I. Oczyszczanie to ma na celu całkowite oddzielenie występującego stale przy reakcji akrydonu. Za-

sada odznacza się również i tu wysoką rozpuszczalnością w eterze. Jej żółta, rozpuszczalna w wodzie o odczynie obojętnym przy próbie na kongo sól kwasu solnego można otrzymać zapomocą rozpuszczenia w metanolu i strącenia eterem w postaci drobno krystalicznego proszku, rozkładającego się w temp. 258—260°C.

Przykład III.



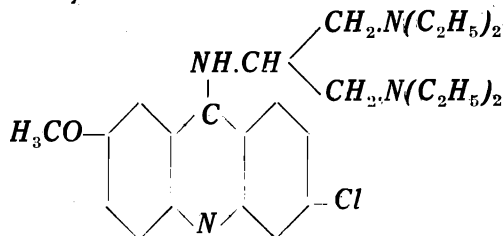
W ciągu godziny wkrapla się w temperaturze 100°C 15,8 g 5-dwuetyloamino-2-aminopentanu (porówn. patent niemiecki Nr. 486079, przykład VII) do roztworu 27,8 g 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydyny w 120 g fenolu. Otrzymywanie łatwo rozpuszczalnej w eterze zasady uskutecznia się jak w przykładzie I. Otrzymany w ten sposób dwuhydrochlorek rozkłada się w temp. 248—250°C.

W taki sam sposób z 2-metoksy-6-bromo-9-chloroakrydyny (porówn. patent brytyjski Nr 353537 przykład III) oraz α -dwuetyloamino- δ -aminopentanu otrzymuje się 2-metoksy-6-bromo-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentyloamino)-akrydynę, której chlorowodorek łatwo rozpuszczalny w wodzie rozkłada się w temp. 240 — 245°C.

Z 2-metoksy-6-jodo-9-chloroakrydyny (porównaj patent brytyjski Nr 353537 przy-

kład IV) i α -dwuetyloamino- δ -aminopentanu otrzymuje się 2-metoksy-6-jodo-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentyloamino)-akrydynę, której chlorowodorek oczyszcza się przez rozpuszczenie w alkoholu metylowym i wydzielanie eterem. Stanowi on proszek łatwo rozpuszczalny w wodzie o odczynie obojętnym, rozkładający się w temp. 240—245°C.

Przykład IV.

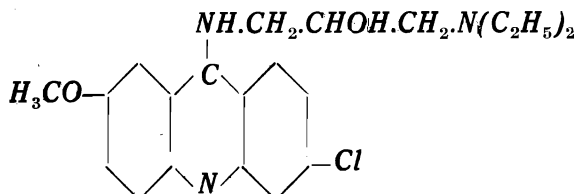


27,8 g 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydyny rozpuszcza się w 120 g fenolu i wkrapla do roztworu tego w temperaturze 100°C,

energicznie mieszając, 20,1 g 1,3-czteroetylodwuamino-2-aminopropanu (łatwo-płynna bezbarwna ciecz o punkcie wrzenia 100—102°C przy 8 mm ciśnienia, otrzymywana działaniem ftalimidu potasowego na 1,3-czteroetylodwuamino-2-chloropropanu o punkcie wrzenia 112—113°C przy 13 mm ciśnienia i następnie zapomocą zmydlania

produktu kondensacji). W ciągu godziny reakcja zostaje zakończona. Przeróbkę u-skutecznia się jak w przykładzie I. Otrzymana zasada rozpuszcza się łatwo w eterze i z eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego daje żółty chlorowoderek rozkładający się w temp. 225 — 228°C, dobrze rozpuszczający się w wodzie.

Przykład V.



Z 27,8 g 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydyny rozpuszczonej w 120 g fenolu miesza się w temperaturze 100°C w ciągu godziny 14,6 g 3-dwuetyloamino-2-oksy-1-aminopropanu (porównaj patent niemiecki Nr 473219). Otrzymana zasada jest dość trudnorozpuszczalna w eterze i korzystniej jest ją wyklócać z chlorkiem metylenowym lub chloroformem. Przez rozpuszczenie w benzenie i wydzielenie eterem naftowym można ją otrzymać jako żółty proszek o punkcie topliwości 105—106°C. Jej żółty chlorowoderek jest rozpuszczalny w wodzie o odczynie obojętnym przy próbie na kongo i daje się przekrystalizować z alkoholu. Rozkłada się w temp. 238—240°C.

W odpowiedni sposób otrzymuje się:

z α -dwumetyloamino- γ -aminopropanu (punkt wrzenia przy 10 mm ciśnienia w 36°C)-dwuchlorowoderek 2-metoksy-6-chlo-

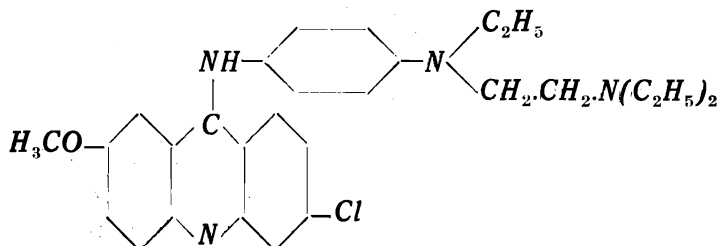
ro-9-(α -dwumetyloamino- γ -propyloamino)-akrydyny o punkcie rozkładu w temp. 255°C,

z α -dwuetyloamino- γ -aminobutanu (punkt wrzenia przy 8 mm ciśnienia w 61°C)-dwuchlorowoderek 2-metoksy-6-chloro-9-(α -dwuetyloamino- γ -butyloamino)-akrydyny, rozkładający się w temp. 258 — 260°C,

z α -dwaalliloamino- γ -aminobutano (punkt wrzenia przy 4 mm ciśnienia w 75°C)-dwuchlorowoderek 2-metoksy-6-chloro-9-(α -dwaalliloamino- γ -butyloamino)-akrydyny, rozkładający się w temp. 208—210°C,

z α -dwaalliloamino- β -aminoetanu (o punkcie wrzenia przy 8 mm ciśnienia w 68—70°C (-dwuchlorowoderek 2-metoksy-6-chloro-9-(α -dwaalliloamino- β -etyloamino)-akrydyny, rozkładający się w temp. 210—212°C.

Przykład VI.

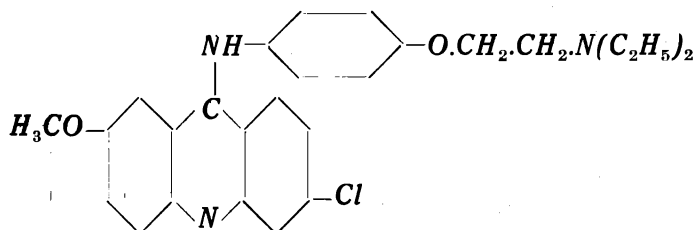


27,8 g 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydyny w 120 g fenolu kondensuje się w temperaturze 100°C z 23,5 g 4-amino-1-*N*-(etylo-dwuetyloaminoetylo) - aminobenzenu. Po zwykłej przeróbce pozostaje zasada jako czerwono-brunatny proszek o punkcie topności w 96—99°C (nie występujący ostro). Daje ona czerwono-brunatny łatwo rozpuszczalny w wodzie o zabarwieniu czerwonym chlorowodorek, rozkładający się w temp. 255—258°C, który można przekry-

stalizować z alkoholu w postaci błyszczących czerwono-brunatnych łusek.

4-amino-1-*N*-(etylo-dwuetyloaminoetylo)-aminobenzen otrzymuje się według metod podanych w patencie niemieckim Nr 499826 przez nitrozowanie i redukowanie *N*-(etylo-dwuetyloaminoetylo)-aminobenzenu jako przezroczystą, jak woda, dającą się utleniać łatwo płynną ciecz (punkt wrzenia przy 7 mm ciśnienia w 170—172°C).

Przykład VII.

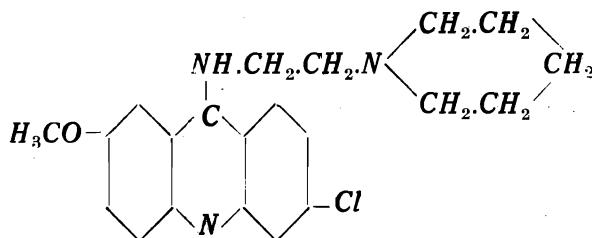


Związek ten otrzymuje się łatwo za pomocą reakcji podwójnej wymiany między 27,8 g 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydynam w 120 g fenolu z 20,8 g 4-amino-1-dwuetyloaminoetoksybenzenem w temperaturze 100°C. Otrzymana zasada posiada punkt topności w 78—80°C (nie ostro) i daje, po przekrystalizowaniu z alkoholu, chlorowo-

dorek, rozkładający się w temp. 236 — 238°C.

4-amino-1-dwuetyloaminoetoksybenzen otrzymuje się jako bezbarwny olej o punkcie wrzenia 163—164°C (przy 7 mm ciśnienia) z odpowiadającego mu nitrozwiazku przez redukcję za pomocą żelaza w kwasie octowym.

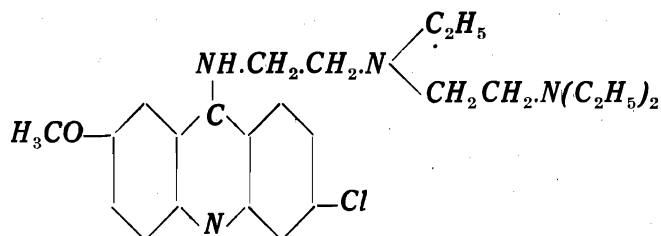
Przykład VIII.



27,8 g 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydyny w 120 g fenolu poddaje się, jak zwykle, reakcji podwójnej wymiany z 12,8 g 2-piperido-1-aminoetanu (porównaj Gabriel, Berichte 24 (1891) str. 1121). Otrzymana zasada, która się przy przeróbce wydziela, jako ciało stałe, daje się łatwo przekrystalizować z alkoholu w postaci żółtych igie-

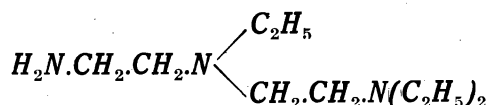
łek o punkcie topności 139 — 140°C, które rozpuszczają się dość trudno w eterze, łatwiej w chlorku metylenowym. Żółty dwuchlorowodorek można przekrystalizować z alkoholu; rozpuszcza się on w wodzie zimnej dość trudno, łatwiej — w wodzie gorącej. Rozkłada się w temperaturze 260 — 263°C.

Przykład IX.



14 g 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydyny ogrzewa się w 60 g fenolu w ciągu $\frac{1}{2}$ godziny w temperaturze 100°C i po ochłodzeniu wprowadza powoli, mieszając, do 300 cm^3 acetonu. Wydziela się chlorowodorek 2-metoksy-6-chloro-9-fenoksylakrydyny jako żółtawy proszek. Rozkłada się go zapomocą rozcieńczonego amoniaku i wolną zasadę przekrystalizowuje z benzenu i eteru naftowego. 2-metoksy-6-chloro-9-fenoksylakrydyna tworzy jasno-żółte kryształki, o punkcie topliwości $152 - 153^{\circ}\text{C}$, i jest łatwo rozpuszczalna w zwykłe używanych rozpuszczalnikach.

33,6 g 2-metoksy-6-chloro-9-fenoksylakrydyny i 18,7 g trójaminy o wzorze:

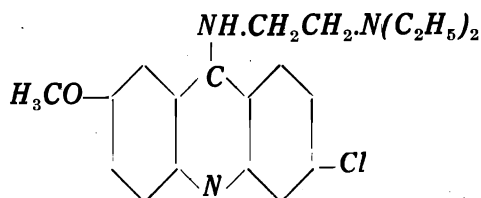


stapia się w 120 g fenolu w ciągu godziny w temperaturze 100°C . Otrzymana w sposób zwykły zasada jest zabarwiona na żółto, rozpuszcza się łatwo w organicznych rozpuszczalnikach i zapomocą eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego przeprowadza się w łatwo rozpuszczalny w wodzie żółty chlorowodorek, rozkładający się w temp. $225 - 228^{\circ}\text{C}$. Związek ten można przekrystalizować z alkoholu.

Alifatyczną trójaminy otrzymuje się przez ogrzewanie 2-dwuetyloamino-1-etyloamino-etanu z bromoetyloftalimidem w ksylolu i późniejsze odszczepienie reszty kwasu ftalowego zapomocą następującego kolejno ogrzewania z ługiem sodowym i

kwadem solnym. Jest to przezroczysta jak woda, nadzwyczaj mocno zasadowa ciecz o punkcie wrzenia 102°C przy 11 mm ciśnienia.

Przykład X.



27,8 g 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydyny w 120 g fenolu poddaje się w sposób znany reakcji podwójnej wymiany z 12,2 g (2 mole) alkoholu aminoetylowego, przy czem otrzymuje się z dobrą wydajnością 2-metoksy-6-chloro-9-oksyetyloamino - akrydynam. Powstały związek daje się przekrystalizować z alkoholu w postaci żółtych igiełek o punkcie topliwości $191 - 192^{\circ}\text{C}$. Związek ten jest rozpuszczalny w większości rozpuszczalników. Przy gotowaniu benzenowego roztworu z chlorkiem tionylu na kąpieli wodnej otrzymuje się łatwo 2-metoksy - 6 - chloro - 9 - chloroetyloaminoakrydynam w postaci ciemno-żółtego proszku, który ze swej strony reaguje z dwuetyloaminą, tworząc 2-metoksy-6-chloro-9-dwuetyloamino-etyloaminoakrydynam. Powstałą zasadę można przekrystalizować z benzyny w postaci żółtych blaszek o punkcie topliwości $117 - 118^{\circ}\text{C}$, jej żółty chlorowodorek jest łatwo rozpuszczalny w wodzie i rozkłada się w temperaturze $251 - 252^{\circ}\text{C}$.

Taki sam produkt ostateczny otrzymuje

się, zamykając pierścień zasadowego amidu kwasu 4'-metoksy-3-chloro-dwufenyloamino-6-karbonowego. W tym celu ogrzewa się 20 g tego kwasu (porównaj patent brytyjski Nr 353537) w 200 cm³ suchego eteru z dodatkiem 15,5 g pięciochloru fosforowego. Po półgodzinnym gotowaniu kwas karbo-
nowy rozpuszcza się całkowicie. Zapomocą ochładzania mieszaniną lodu i soli wydziela się chlorek kwasu w postaci lekko zabarwionych na kolor zielonkawo-żółty kryształów o punkcie topności 104°C.

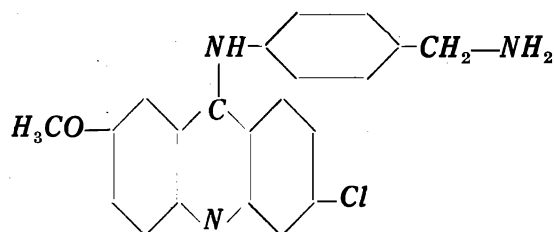
10 g chlorku kwasu rozpuszcza się ponownie w 250 cm³ suchego eteru i wkrapla ochładzając 6 g 3-dwuetyloamino-1-aminoetanu, rozcieńczonego eterem. Przy energicznie przebiegającej reakcji wydziela się zasadowy amid, który rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym, uwalnia węglanem potasowym i wyciąga eterem. Po odparowaniu eteru pozostałość rozpuszcza się w 50 cm³ ksylolu, dodaje 20 g pięciotlenku fosforowego i gotuje 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Masę reakcyjną traktuje się chlorkiem metylenowym i 10%-ym kwasem octowym i oddziela czerwono-żółty roztwór 2-metoksy-6-chloro-9-dwuetyloaminoetyloaminoakrydyny. Dodając węglanu potasowego i wyklócając z chlorkiem metylenowym, otrzymuje się wolną zasadę, która, po rozpuszczeniu w nieznacznej ilości wody i kwasu solnego w temperaturze wrzenia, daje po ochłodzeniu opisany powyżej kryształiczny chlorowoderek, który rozkłada się w temperaturze 251 — 252°C.

Taki sam produkt otrzymuje się wreszcie, przeprowadzając zasadowo podstawioną 2-alkoksy-6-nitro-9-aminoakrydynę poprzez 6-aminozwiązek w 6-chlorozwiązek. W tym celu kondensuje się w fenolu molowe ilości 2-metoksy-6-nitro-9-chloroakrydyny (żółte kryształy z benzenu, punkt topności 214 — 215°C, otrzymane z kwasu 4'-metoksy-3-nitrodwufenylo-amino-6-karbonowego posiadają punkt topności 235 — 236°C) i 2-dwuetyloamino-1-aminoetanu na

2 - metoksy-6-nitro-9-dwuetyloaminoetyloaminoakrydynę. Zasada oczyszczona poprzez jej sól kwasu solnego krystalizuje z benzyny w postaci czerwonych błyszczących kryształów o punkcie topności 136—138°C, jej zabarwiony na pomarańczowo chlorowoderek rozkłada się w temperaturze 240 — 242°C.

Redukując żelazem i kwasem octowym, otrzymuje się 2-metoksy-6-amino-9-dwuetyloaminoetyloaminoakrydynę. Jej żółty chlorowoderek rozkłada się w temperaturze 215 — 218°C i jest łatworozpuszczalny w wodzie. Roztwory wolnych zasad wskazują silną fluorescencję. Przy dwuazowaniu otrzymuje się mocno czerwony roztwór, który przy traktowaniu go chlorkiem miedziawym według Sandmeyer'a daje 2-metoksy - 6 - chloro - 9 - dwuetyloaminoetyloaminoakrydynę o przytoczonych powyżej własnościach.

Przykład XI.



33,6 g 2-metoksy-6-chloro-9-fenoksyaakrydyny (porównaj przykład IX) ogrzewa się ze 120 g fenolu i 16,4 g *N*-(4-aminobenzyl)-acetamidu w ciągu kilku godzin na kąpieli olejowej w temperaturze 120°C. Przy wlewaniu do 1000 cm³ 2-n ługu sodowego wydziela się produkt kondensacji w postaci pomarańczowo-żółtego proszku. W celu odszczepienia reszty acetylowej 10 g tego proszku gotuje się w ciągu 3 godzin z 50 cm³ stężonego kwasu solnego i 50 cm³ wody i powstały chlorowoderek 2-metoksy-6 - chloro-9-(4'-aminometylofenyloamino)-akrydyny przekrystalizowuje się z około 3 litrów wrzącej wody. Czerwonożółty jedno-

chlorowodorek jest trudnorozpuszczalny w zimnej wodzie i rozkłada się w temperaturze 258°C.

N-(4-aminobenzyl)-acetoamid (białe kryształy o punkcie topności 93 — 94°C, krystalizowane z mieszaniny acetonu i benzenu) otrzymuje się zapomocą redukcji odnośnego 4-nitrowiązku żelazem i kwasem octowym.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania pochodnych akrydyn, znamieny tem, że albo znajdujący się w położeniu 9, zdolny do wymiany podstawnik takich związków akrydynowych, które zawierają w położeniu 2 alkoksygrupę i w położeniu 6 atom chlorowca lub dające się w te grupy przeprowadzić podstawniki, wymienia się według metod znanych na podstawioną resztą zasadową pierwszorzędową lub drugorzędową grupę aminową i ewentualnie znajdujące się w położeniu 2 i 6 al-

bo 2 lub 6 podstawniki przeprowadza, w sposób sam przez się znany, w grupę 2-alkoksy- względnie 6-chlorowcową, albo też zasadowo podstawione w ich grupie kwasowo-amidowej amidy kwasów 4-alkoksy-3'-chlorowco-dwufenylo-amino - 6' - karboowych lub takie kwasy dwufenylo-6'-karbo- nowe, które zawierają w położeniu 4- względnie w 3'- dające się przeprowadzić w grupę alkoksy- względnie grupę chlorowcową podstawniki, poddaje się syntezie akrydyny i ewentualnie podstawniki, znajdujące się w położeniu 2 względnie 6 utworzonej akrydyny, przeprowadza się w grupy 2-alkoksy- względnie 6-chlorowcowe według metod zwykle do tego celu stosowanych.

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

