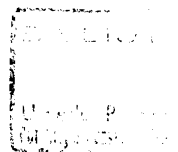


URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 17694.

Kl. 12 p 1.

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

Sposób otrzymywania pochodnych akrydyny.

Patent dodatkowy do patentu Nr 16837.

Zgłoszono 31 października 1931 r.

Udzielono 14 grudnia 1932 r.

Pierwszeństwo: 1 listopada 1930 r. (Niemcy).

Najdłuższy czas trwania patentu do 8 września 1947 r.

Patent Nr 16837 dotyczy sposobu otrzymywania podstawionych zasadowo w ich grupie aminowej 2-alkoksy-6-chlorowco-9-aminoakrydyn. Związki te odznaczają się szczególnie korzystnym działaniem przeciwko pasorzytom krwi.

Przy dalszem opracowywaniu tej dziedziny wykryto, że można otrzymać związki o takim samym rodzaju działania, skoro zamiast podstawionych zasadowo przy ich grupie aminowej 2-alkoksy-6-chlorowco-9-aminoakrydyn stosować inne podstawione zasadowo przy ich grupie aminowej 9-aminoakrydyny, które zawierają w położeniu 6 atom chlorowca lub grupę alkylową i które w położeniu 2 mogą być podstawione a-

tomem chlorowca, grupą alkylową lub alkoksygrupą.

Produkty podstawienia 9-aminoakrydyny posiadające przy grupie aminowej zasadową resztę można otrzymywać według takich samych metod, jak podano w patencie Nr 16837. I tak np. zasady względnie ich sole, zawierające conajmniej dwa zasadowe atomy azotu, z których jeden winien być pierwszorzędowym lub drugorzędowym można doprowadzić do reakcji podwójnej wymiany z produktami podstawienia akrydyny, które posiadają w położeniu 9, dający się wymieniać podstawnik, w położeniu 6 zawierają atom chlorowca lub grupę alkylową i które w położeniu 2 mogą

być podstawione chlorowcem, grupą alkylową lub alkoksylgrupą. Dające się wymieniać podstawniki w położeniu 9 stanowią np. grupy w rodzaju grupy eterowej lub estrowej, jak np. grupy chlorowcowe, aroksy-, alkoksy-, merkapt- i podstawione grupy merkaptowe.

Do wprowadzania reszty zasadowej można zastosować przytem również zasady, w których np. jedna z grup aminowych jest zamknięta łatwo dającą się odszczepiać resztą, np. resztą acylową, przyczem kwaśną resztę odszczepia się później w sposób znany. W celu wprowadzania w położenie 9 zasadowo podstawionej aminy można też postępować w ten sposób, że resztę zasadową tworzy się w kilku stopniach pracy, np. w ten sposób, że np. aminoalkoholem lub aminopodstawionym związkiem chlorowcowym działa się na produkt podstawienia akrydyny wspomnianego rodzaju i powstałe w ten sposób związki akrydynowe, zawierające przy 9-aminogrupie chlorowcowaną lub hydroksylowaną resztę — ewentualnie po zestrefikowaniu grupy hydroksylowej, np. zapomocą kwasu chlorowcowodorowego — przeprowadza się zapomocą amonjaku, pierwszorzędowych lub drugorzędowych amin w odnośne, zawierające przy grupie aminowej zasadową resztę produkty podstawienia 9-aminoakrydyny.

Zamiast wychodzić z akrydyn, które w położeniu 9 zawierają dający się wymieniać podstawnik, w położeniu 6 posiadają atom chlorowca lub grupę alkylową i które w położeniu 2 mogą być podstawione atomem chlorowca, grupą alkylową lub alkoksylgrupą, można również stosować, jako materiał wyjściowy, takie związki akrydynowe, które oprócz znajdującego się w położeniu 9, dającego się wymieniać podstawnika, zawierają w położeniu 6 podstawnik, dający się przeprowadzić według znanych metod w atom chlorowca lub w grupę alkylową i które w położeniu 2 zamiast chlo-

rowca, alkylu lub alkoksylgrupy mogą zawierać zarazem podstawnik, dający się przeprowadzić w te grupy lub w wodór. Tego rodzaju podstawniki stanowią przede wszystkim atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, nitrowe i aminowe. W związkach otrzymanych po wprowadzeniu reszty zasadowej w położenie 9, ewentualnie znajdujące się w położeniu 6, podstawniki dające się przeprowadzić w alkyl lub chlorowiec i ewentualnie znajdujące się w położeniu 2, dające się przeprowadzić w wodór, chlorowiec, grupę alkylową lub alkoksylgrupę przeprowadza się według metod zwykle do tego celu stosowanych w podstawnik wspomnianego rodzaju.

Wreszcie można również postępować i w ten sposób, że dające się stosować do syntezy akrydyny produkty pośrednie stosuje się według metod znanych do budowy podstawionych zasadowo przy ich grupie aminowej 9-aminoakrydyn, które w położeniu 6 zawierają atom chlorowca lub grupę alkylową i które w położeniu 2 mogą być podstawione atomem chlorowca, grupą alkylową lub alkoksylgrupą. W tym celu np. otrzymuje się, według metod do tego celu zwykle stosowanych, podstawione zasadowo w grupie amidowej kwasu kwasy dwufenyloamino-6-karbonowe, które w położeniu 3 posiadają atom chlorowca lub grupę alkylową lub podstawnik, dający się w te grupy przeprowadzać, i które w położeniu 4' mogą posiadać atom chlorowca, grupę alkylową lub alkoksylgrupę lub podstawnik, dający się przeprowadzać w te grupy lub w wodór, i kwasy te poddaje się w sposób znany zamknięciu pierścienia na pochodne akrydyny, przyczem ewentualnie podstawnik, znajdujący się w położeniu 2 utworzonej akrydyny, przeprowadza się w wodór, grupę chlorowcową, alkylową lub alkoksylgrupę i podstawnik znajdujący się w położeniu 6 przeprowadza się w chlorowiec lub alkyl.

Reszta zasadowa, podstawiająca grupę

aminową, może zawierać jeden lub więcej atomów azotu i może być podstawiona dalszemi podstawnikami, np. grupami hydroksylowymi, lub może posiadać wiązanie w rodzaju eterowego lub tioeterowego i może się składać ze składników alifatycznych, izocyklicznych lub heterocyklicznych.

Przykład. 24,8 g 6,9-dwuchloroakrydyny stapia się na wrzącej kąpieli wodnej ze 125 g fenolu i do stopu wkrapla się 17 g α -dwuetyloamino- δ -aminopentanu. Po dwugodzinnem ogrzewaniu do 90 — 100°C mieszaninę reakcyjną wprowadza się do 1000 cm³ 2*n*-NaOH i wydzieloną zasadę rozpuszcza w eterze. Zapomocą wyciągania roztworu eterowego 10% -ym kwasem octowym i rozłożenia kwaśnego roztworu potażem i eterem zasadę oczyszcza się i wreszcie zapomocą destylacji z parą wodną uwalnia od pozostałych resztek nadmiaru alifatycznej dwuaminy. Z dokładnie wysuszonego roztworu eterowego osadza się zapomocą roztworu kwasu chlorowcowodorowego w eterze dwuchlorowodorek otrzymanej 6-chloro-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentyloamino)-akrydyny, który otrzymuje się przez przekrystalizowanie z nieznacznej ilości alkoholu w postaci żółtych kryształów; związek ten rozkłada się w temperaturze 234 — 236°C.

W taki sam sposób z α -dwuetyloamino- γ -aminobutanu (punkt wrzenia 61°C przy 8 mm ciśnienia) otrzymuje się dwuchlorowodorek 6-chloro-9-(α -dwuetyloamino- γ -butyloamino)-akrydyny o punkcie rozkładu około 240°C.

Dotychczas nieznaną 6,9-dwuchloroakrydynę (słabożółto zabarwione kryształy z benzenu o punkcie topliwości 167 — 168°C) otrzymuje się z kwasu 3-chloro-dwufenyloamino-6-karbonowego (z alkoholu graniastostupy o punkcie topliwości 200 — 201°C) przez zamknięcie pierścienia i chlorowanie utworzonej akrydyny.

W sposób podobny otrzymuje się:

a) z 2-metylo-6,9-dwuchloroakrydyny

2-metylo-6-chloro-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentyloamino)-akrydynę, której żółty jak żółtko jajka dwuchlorowodorek krystalizuje z alkoholu i eteru i rozkłada się w temperaturze 245 — 246°C.

W celu otrzymania 2-metylo-6,9-dwuchloroakrydyny kondensuje się kwas 2,4-dwuchlorobenzoesowy z 4-toluidyną na kwas 4'-metylo-3-chloro-dwufenyloamino-6-karbonowy (z alkoholu punkt topliwości 232 — 233°C), zamyka się pierścień i chloruje. Otrzymana 2-metylo-6,9-dwuchloroakrydyna tworzy, po przekrystalizowaniu z benzenu, igły zabarwione na kolor słabożółty o punkcie topliwości 146 — 147°C.

b) Z 2,6,9-trójkloroakrydyny otrzymuje się 2,6-dwuchloro-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentyloamino)-akrydynę. Przez przekrystalizowanie z alkoholu metylowego i eteru otrzymuje się żółty łatworozpuszczalny w wodzie o odczynie obojętnym przy próbie na kongo chlorowodorek.

W celu otrzymania 2,6,9-trójkloroakrydyny kondensuje się kwas 2,4-dwuchlorobenzoesowy z 4-chloroaniliną na kwas 3,4'-dwuchloro-dwufenyloamino-6-karbonowy (z alkoholu, rozkłada się w temperaturze 236 — 237°C), zamyka się pierścień i chloruje. 2,6,9-trójkloroakrydyna tworzy, po przekrystalizowaniu z benzenu, kryształy zabarwione słabo na żółto o punkcie topliwości 202 — 203°C.

c) Z 2-metoksy-6-metylo-9-chloroakrydyny otrzymuje się 2-metoksy-6-metylo-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentyloamino)-akrydynę, której żółty dwuchlorowodorek, przekrystalizowany z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru, rozkłada się w temperaturze 242°C.

W celu otrzymania 2-metoksy-6-metylo-9-chloroakrydyny kondensuje się kwas 4-metylo-2-chlorobenzoesowy z 4-anizydyną na kwas 4'-metoksy-3-metylo-dwufenyloamino-6-karbonowy (z benzenu, punkt topliwości 182°C), zamyka się pierścień i chloruje. Otrzymana 2-metoksy-6-metylo-9-

chloro-akrydyna tworzy, po przekrystalizowaniu z benzyny igły słabo zabarwione na żółto o punkcie topliwości 159 — 160°C).

d) Z 6-metylo-9-chloroakrydyny otrzymuje się 6-metylo-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentyloamino)-akrydynę, której żółty dwuchlorowodorek, po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru, rozkłada się w temperaturze 220 — 222°C.

W celu otrzymania 6-metylo-9-chloroakrydyny kondensuje się kwas 4-metylo-2-chlorobenzoesowy z aniliną na kwas 3-metylo-dwufenyloamino-6-karbonowy (z benzenu, punkt topliwości 176°C), zamyka się pierścien i chloruje. Otrzymana 6-metylo-9-chloroakrydyna tworzy, po przekrystalizowaniu z eteru, prawie bezbarwne kryształki o punkcie topliwości 120 — 121°C.

e) Z 2,6-dwumetylo-9-chloroakrydyny otrzymuje się 2,6-dwumetylo-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentyloamino)-akrydynę, której żółty dwuchlorowodorek, po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru, rozkłada się w temperaturze 219—221°C.

W celu otrzymania 2,6-dwumetylo-9-chloroakrydyny kondensuje się kwas 4-metylo-2-chlorobenzoesowy z 4-toluidyną na kwas 3,4'-dwumetylo-dwufenyloamino-6-karbonowy (z benzenu, punkt topliwości 178°C), zamyka się pierścien i chloruje. Otrzymana 2,6-dwumetylo-9-chloroakrydyna tworzy, po przekrystalizowaniu z benzyny słabo zabarwione na żółto igły o punkcie topliwości 128°C.

f) Z 6-metylo-2,9-dwuchloroakrydyny otrzymuje się 6-metylo-2-chloro-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentyloamino)-akrydynę, której żółty dwuchlorowodorek, po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru, rozkłada się w temperaturze 218 — 220°C.

W celu otrzymania 6-metylo-2,9-dwuchloroakrydyny kondensuje się kwas 4-metylo-2-chlorobenzoesowy z 4-chloroaniliną na kwas 4'-chloro-3-metylo-dwufenyloami-

no-6-karbonowy (z benzenu, punkt topliwości 203°C), zamyka pierścien i chloruje. Otrzymana 6-metylo-2,9-dwuchloroakrydyna krystalizuje z chlorobenzenu w postaci zielonawożółtych kryształków i rozkłada się stopniowo, w temperaturze ponad 200°C, zabarwiając się na ciemno.

g) Z 2-etylo-6,9-dwuchloroakrydyny otrzymuje się 2-etylo-6-chloro-9-(α -dwuetyloamino- δ -pentyloamino)-akrydynę, której żółty dwuchlorowodorek, przekrystalizowany z alkoholu i eteru rozkłada się w temperaturze 140°C.

W celu otrzymania 2-etylo-6,9-dwuchloroakrydyny kondensuje się kwas 2,4-dwuchlorobenzoesowy z 4-etyloaniliną na kwas 4'-etylo-3-chlorodwufenyloamino-6-karbonowy (z alkoholu, punkt topliwości 181°C), zamyka się pierścien i chloruje. Otrzymana 2-etylo-6,9-dwuchloroakrydyna krystalizuje z benzenu w postaci słabo zabarwionych na żółto igieł o punkcie topliwości 102°C.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Odmiana sposobu otrzymywania pochodnych akrydyny według patentu Nr 16837, znamienna tem, że zamiast podstawnika znajdującego się w położeniu 9 w 2-alkoksy-6-chlorowco-9-amino-akrydynie wymienia się, według metod znanych, znajdujący się w położeniu 9 zdolny do reakcji, podstawnik innych związków akrydynowych, które w położeniu 6 zawierają atom chlorowca lub grupę alkylową lub dający się w te grupy przeprowadzić podstawnik, i które w położeniu 2 mogą zawierać atom chlorowca, grupę alkylową lub alkoksygrupę lub też dający się w te grupy lub w wodór przeprowadzić podstawnik, na pierwszorzędową lub drugorzędową grupę aminową, podstawioną resztą zasadową, i ewentualnie znajdujące się w położeniu 2 podstawniki przeprowadza w sposób znany w wodór, chlorowiec, grupę alkylową lub alkoksygrupę, a podstawniki znajduj-

ce się w położeniu 6 przeprowadza się w chlorowiec lub grupę alkylową, albo też nadające się do syntezy akrydyny, odpowiednio podstawione produkty pośrednie przeprowadza się, według metod do tego celu zwykle stosowanych, w 9-aminoakrydyny, podstawione w ich grupie aminowej resztą zasadową, które w położeniu 6 zawierają chlorowiec lub grupę alkylową i w położeniu 2 mogą być podstawione chlorowcem, grupą alkylową lub alkoksylową, oprócz otrzymywanych według patentu Nr 16837 związków 2-alkoksy-6-chlorowcowych.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tem, że podstawione zasadowo w grupie amidowej kwasu amidy, kwasów dwufenyloamino-6-karbonowych, które w położeniu 3 zawierają atom chlorowca lub grupę alkylową lub dający się w te grupy przepro-

wadzić podstawnik i które w położeniu 4 mogą zawierać atom chlorowca, grupę alkylową lub alkoksylową albo dający się w te grupy lub w wodór przeprowadzać podstawnik, poddaje się w sposób zwykły syntezie akrydynowej i ewentualnie przeprowadza według metod do tego celu zwykle stosowanych, stojące w położeniu 2 utworzonej akrydyny podstawniki w wodór, chlorowiec, grupę alkylową lub alkoksylową, podstawniki zaś znajdujące się w położeniu 6 — w chlorowiec lub grupę alkylową.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.