

KRALJEVINA SRBA, HRVATA I SLOVENACA

UPRAVA ZA ZAŠTITU

KLASA 30 (6)



INDUSTRIJSKE SVOJINE

IZDAN 1. AVGUSTA 1923.

PATENTNI SPIS BR. 1155.

Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, Höchst na Majni.

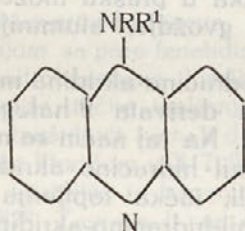
Postupak za spravljanje akridin derivata, koji imaju medicinsko dejstvo.

Prijava od 11. jula 1921.

Važi od 1. decembra 1922.

Pravo prvenstva od 22. oktobra 1921.

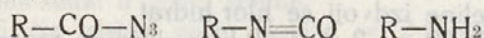
Nadjeno je da se dolazi od novih akridin-derivata, koji imaju vrednost zbog svoga baktericidnog dejstva, kad se uvode u akridin ili njegove derivate i supstitucione produkte u položaju 9 aminogrupe ili grupe takvih primarnih i sekundarnih amina koji nisu aril-amini. Nova jedinjenja odgovaraju opštoj formuli:



u kojoj R i R¹ znače vodonik ili takve grupe, koje nisu arilgrupe i u kojoj akridin-grupa može biti supstituisana atomima ili atomskim grupama kao na pr. halogen, NH₂, NO₂, alkili ili alkil-oksi grupe.

Izvodjenje postupka može biti na taj način što se na 9-halogen- ili 9-RO akridine dejstvuje amonijakom ili primernim ili sekundarnim aminima koji nisu arilamini, u prisustvu katalizatora kao na pr. bakarnih soli ili bez njih; ili se 9 hidracino-akridini podvrgnu redukciji, ili može izvodjenje bivati na taj način, što se acidi 9-akridin-karbonske kiseline ili njenih derivata podvrgnu poznatom razlaganju kiseline, koji je Kurcijus otkrio i kod koga sem izocijanata kao međuprodukti mogu postati još i ure i uretali i koji se hidrolizom mogu pretvoriti u amino-akridine. Tok ove

reakcije može se predstaviti sledećom formulom:



Izvodjenje može bivati dalje još i na taj način, što se na amide akridin-9-karbonskih kiselina dejstvuje hipo-halogenitima. Aminsupstituisani produkti mogu se dobiti još i na taj način, što se odgovarajući nitro-supstitucionni derivati podvrgnu redukciji.

Primeri.

1) 14 delova 2-etoksi-9-clor-akridina zagrevaju se nekoliko sati na 100° sa 6 delova etanol-amina i 20 delova apsolutnog alkohola. Izdvojena žuta kristalna masa, koja se sastoji iz hlorovodonične soli nove baze, ocedi se i prekrystalise se iz razblaženog alkohola; ona se u vodi rastvara lako, u alkolu teško. Iz nje se amonijakom izdvoji žuti 2-etoksi-9-etanol-amino-akridin, koji je u vodi nerastvoran i koji se, prekrystalisan iz razblaženog alkohola, topi na 146°.

2) 13 delova 2-etoksi-9-hlor-akridina, 7-delova p-oksifenil-etil-amina i 60 delova alkohola zagrevaju se 8-9 sati na 100°. Iz nagradjenog rastvora izdvoji se po dodatku amonijaka nova žuta baza. Radi otklanjanja još prisutnog hlorakridina iskuva se ona benzolom pa se zatim prekrystalise iz alkohola; ona se topi na 233°. Sa hlorovodoničnom i sumpornom kiselinom gradi ona teško rastvorljive soli, sa glikolnom kiselinom gradi lako rastvornu so, koja se topi na 208°.

3) 20 delova 2-etoksi-9-hlor-akridina i 16 delova 4-aminotantipirina, kuvaju se sa 200 delova alkohola na uspravnoj hladilici. Posle kratkog vremena je reakcija završena i pri ladjanju izdvoji se hlorhidrat 2-etoksi-9-antipiril-amino-akridina. Ono se odvoji od tečnosti i prekrystalise iz alkohola; u vodi se lako rastvara. Amonijak izdvoji iz njega žuto crvenu slobodnu bazu, koja je nerastvorna u vodi i u većini uobičajenih rastvornih sredstava; prekrystalisana iz piridina topi se na 257°.

4) 7 delova 9-hlor-akridina zagrevaju se sa 50 delova 12% -nog alkoholnog amonijaka i nešto bakra-cetata 5 sati na 140°. Zatim se na radjeni akridin izdvoji filtriranjem pa se rastvor na kupatilu skoncentriše. Ostatak se rastvori u razblaženoj hlorovodoničnoj kiselini i iz rastvora se staloži 9-amino-akridin natrijum-karbonatom. On kristališe iz razblaženog alkohola u žutim iglicama, koje se tope na 236°; u razblaženoj hlorovodoničnoj kiselini rastvara se lako, sa viškom hlorovodonične kiseline izdvoji se hlorhidrat.

5) 20 gr. 2-etoksi-9-hlor-akridina zagreju se 6 sati na 130—140° sa 30 ccm alkohola i 25 gr. dietilamina, dodajući nešto kuprohlorida i bakarne bronzne. Posle ladjanja ocedi se od etoksi-hlor-akridina, koji nije stupio u reakciju a filtrat se presiti hlorovodoničnom kiselinom. Tada se hlorhidrid nove baze izdvoji kao crveni kristalni prah. Radi prečišćavanja rastvori se isti u alkoholu i iz rastvora se staloži etrom. On se lako rastvara u vodi sa nerandžastom bojom. Tačka topljenja 177° po prethodnom stapanju. Baza, koju iz njega treba dobiti, dobija se kao gusto ulje.

6) 20 gr. 2-etoksi-9-hlor-akridina zagreju se od prilike 4 sata na 110—115° sa 30 ccm alkohola i 10 gr. piperidina, dodajući nešto kuprohlorida i bakarne bronzne. Pošto se oladi, ocedi se izdvojena kristalna masa i izvuče se sasvim slabom sirćetnom kiselinom. Dodavanjem amonijaka sirćetnom rastvoru izdvoji se nova baza, koja se posle prekrystalisavanja iz razblaženog alkohola topi na 122°. Rastvaranjem baze u alkoholu, dodavanjem hlorovodonične kiseline, do kisele reakcije i acetona, dobija se hidrohlorid, koji se u vodi rastvara sa nerandžastom bojom. Tačka topljenja 252° raspadajući se.

7) 10 delova 9-etoksi akridina kuvaju se sa 50 delova alkoholnog 20% -nog rastvora etilamina, ili povoljnije je zagrevati smešu 1/2 sata pod pritiskom na 120°. Nagradjeni rastvor ostavlja posle isparavanja 9-etil-amino-akridin kao ulje koje uskoro očvršne

prekrystalisan iz razblaženog alkohola topi se na 129°.

9-RO akridini mogu se spravljati dejstvujući alkalnim-alkoholatima ili fenolatima na 9-halogen-akridin-derivate; 9-etoksi-akridin dobijen na primer na taj način topi se na 83°, mineralne kiseline pretvore ga lako u akridin. 2-9-di(etoksi)-akridin kristališe iz acetona i malo vode u finim iglama. Tačka topljenja 83°.

8) 10 delova 9-etoksi-akridina zagrevaju se nekoliko sati na 120° sa 100 delova 10% -nog alkoholnog amonijaka. Nagradili se pri tome akridon, to se on izdvoji filtriranjem, pa se rastvoru doda hlorovodonična kiselina, da bi se 9-amino-akridin izdvojio kao hidrohlorid.

9) 5 delova hlorovodonične soli 9-fenil-hidracino-akridina raz nute se sa 50 delova konc. sirćetne kiseline ili alkohola, dodaju se 25 delova razblažene hlorovodonične kiseline i toj smeši, koja se na vodenom kupatilu slabo zagreba, dodaju se 1,2 dela cinka u prašku. Postaje žut rastvor, koji se profiltruje i dodaje mu se koncentrisana hlorovodonična kiselina. Iz oladjenog rastvora izdvoji se 9-amino-akridin hidrohlorid. Amonijak oslobađa 9-amino-akridin, koji iz alkohola kristališe u žutim iglama, tačka topljenja 232°.

Mesto cinka u prašku može se na pr. upotrebiti i gvozdje, aluminijum, kalaj, etano-hlorid.

Derivati hidracino-akridina mogu se dobiti dejstvom derivata 9-halogen-akridina na hidracine. Na taj način se na pr. mogu dobiti: 9-fenil-hidracino-akridin, nerandžasti kristali, tačka topljenja 173—174°, 2-etoksi-9-fenil-hidracino-akridin, otvoreno žut prašk iz alkohola, tačka topljenja 232—234°, 9-hidracino-akridin $C_{13}H_8N$ (NH-NH₂) nerandžaste iglice iz alkohola, tačka topljenja 169°, hidracino-9-9-bisakridin $C_{13}H_8N$ (NH-NH) $C_{13}H_8N$, iz alkohola zagasito crveni kristali, tačka topljenja 265°.

10) Nitriranjem 9-amino-akridina u koncentrisanoj sumpornoj kiselini dobija se dinitro-9-amino akridin, čiji je sulfat u vodi teško rastvaran. Sluzasta baza, koja se iz ovoga izdvoji amonijakom, pretvori se posle dužeg kuvanja amonijačnog rastvora u kristalasto stanje; ona gradi crvene pahuljice, nerastvorne u vodi, alkoholu i etru; ona se topi iznad 300° raspadajući se. Radi njenog redukovanja rastavljaju se 28 gr. dinitro baze sa 135 gr. etano-hlorida i to se sipa u 150 ccm 37% -ne hlorovodonične kiseline. Pošto se završi reakcija, za koje se vreme temperatura popne

do 80° rashladi se na 0° pa se od kalajne dvogune soli, koja se izdvojila, ocedi. Ta se so rastvori u malo vode, vodonik-sulfidom se staloži kalaj pa se filtrirani rastvor skoncentriše. Pošto se taj rastvor oladi iskristališe iz njega hidrohlorid triamino-akridina u žutim dugačkim iglama. Izdvojeni slobodan triamino-akridin gradi zagasito crvene ljuspice koje se u vodi znatno rastvaraju.

11) Reakcijom 4-2-nitro-hlor-benzoeve kiseline sa anilinom dobija se 5-nitro-difenil-amin-2-karbonska kiselina (Ulman A. 355, 363) a ova otpuštajući vodu prelazi u 3-nitro-akridon (Ulman A. 355, 353/64); dejstvujući na ovaj fosforpentahloridom postaje 3-nitro-9-hlorakridin, koji iz benzola kristališe u žutim iglicama, tačka topljenja 213°. Zagreje li se ovo jedinjenje sa alkoholnim amonijakom na 130°, onda se dobija 3-nitro-9-amino-akridin, koji se topi iznad 300° raspadajući se. Redukcijom toga jedinjenja sa etano-hloridom u koncentrisanoj hlorovodoničnoj kiselini ili sa fero sulfatom u prisustvu amonijaka, dobija se 3-9-d-amino-akridin, čij hidrohlorid gradi kao limun žute u vodi lako rastvorne kristale. Natrijum hidroksid prou rukuje u rastvoru hlorhlorida zamučivanje i izdvajanje žutih pahuljica slobodnog diamino-akridina.

12) Iz 2-4-hlor-nitro-benzoeve kiseline dobija se reakcijom sa para-fenetidinom 2 (para 1-fenetidin) 4-nitrobenzoeve kiseline, koja iz alkohola kristališe, tačka topljenja 233-234°. Ova prelazi, otpuštajući vodu i dejstvujući na nju fosfor-penta-hloridom u 3-7-9-nitro-etoksi-hlor-akridin; kristališe iz benzola tačka topljenja 186-187°. Zagreva li se ovaj derivat akridina sa alkoholnim amonijakom orida se dobija 3-7-9-nitro-etoksi-amino-akridin, koji iz nitrobenzola kristališe i topi se na 310°; on postoji u žutoj i crvenoj modifikaciji. 20 gr ovoga nitro-amino-derivata razmute se sa 300 gr ledenog sirćeta, pa se zatim od jednom doda rastvor od 48 gr stano-hlorida i 150 ccm hlorovodične kiseline. Postepeno se izdvoji žuto jedinjenje; pošto se 2 sata zagreva na 60-70° filtrira se, talog se ispere prvo sa ledenim sirćetom pa sa etrom, zatim se na njega dejstvuje natrijum-hidroksidom. Dobija se 3-9-7-diamino-etoksi-akridin, koji se topi na 123-124° raspadajući se.

13) Acid akridin-karbonske kiseline digerira se u vodenoj ili alkoholnoj suspenziji i nastupajuće raspadanje može se ubrzati zagrevanjem. Pošto je dovršeno razvijanje azota dodaje se sumporna kiselina i kuva se 1-2 sata. Pošto se rastvor, — koji je mrko obojen — ohladi, izdvoji se sulfat amino-akridina

i razlaganjem istog sa amonijakom dobija se slobodno amino-jedinjenje, koje se topi na od prilike 236°.

Hidracid akridin-karbonske kiseline dobija se, kad se akridin-9-karbonska kiselina na poznat način esterificira pa se esar kuva sa hidracinom u alkoholnom rastvoru; izdvoji se hidracid, koji se u alkoholu teško rastvara; topi se na 244°. Dejstvujući na njega natrijum-nitritom u hladnom rastvoru sirćetne kiseline nagradi se acid akridin-karbonske kiseline, koji se već na običnoj temperaturi raspada; profiltrira se i ispira se ladnom vodom.

14) Acid akridin karbonske kiseline zagreva se sa deset puta većom količinom alkohola sve dok ne počne razvijanje azota; ono postaje posle samo po sebi sve življe. Najzad se zagreva kratko vreme do ključanja. Pošto se nagradjeni rastvor ohladi iskristališe iz njega uretan (C₁₃H₈N)-NH. COO. C₂H₅- u lepim iglama, tačka topljenja 188-194°. On se prokuva 1-2 sata sa sumpornom kiselinom i pošto se rastvor oladi, dobija se iz njega amino-akridin-sulfat u lepim iglama.

15) Na sličan način dobija se 2-hlor-9-amino-akridin iz 2-hlor-akridin-9-karbonske kiseline. 2-hlor-akridin-karbonska kiselina, koja ovde služi kao prolazna tačka može se dobiti, kad se na orto-hlor-benzaldehid po grijanju dejstvuje sa Mg-CH₃I, iz nagradjenog orto-hlor-fenil-etil-alkohola oksidacijom sa hromnom kiselinom nagradi orto-hlor-acetofenon (Tačka ključanja 98°, p=6 mm pa zatim ovaj kondenzuje sa para-hloranilnom do 2-hlor metil-akridina. 2-hlor-9-metil-akridin može se pretvoriti u 2-hlor-9-akridin-aldehid (Tačka topljenja 171-172°) po postupku koji je opisao Kaufman (Ber. 45,1739), a ovaj opet oksidacijom sa hromnom kiselinom u karbonsku kiselinu (Tačka topljenja 264°). Etil-estar ove karbonske kiseline nagradjen preko hlorida reakcijom sa alkoholom, topi se na 71-72°. Iz ovoga sa hidracinom postaje hidracid (tačka toplj. 210-211°), iz ovoga sa natrijumnitritom u sirćetnoj kiselini acid, koji se lako raspada. Pri zagrevanju sa alkoholom postaje uretan (C₁₃N₇ Cl N)-NH. COO C₂ H₅- (tačka topljenja 205°) a ovaj daje pri kujanju sa razblaženom sumpornom kiselinom 2 hlor amino-akridin- (tačka topljenja 272-274°).

16) 3,17 delova amida akridin-karbonske kiseline samelju se u mlinu sa kuglama 5 sati sa 143 dela jednog rastvora kalijum-hipobromita, koji je spravljen rastvaranjem 16 gr broma i 24 gr kalijum-hidroksida u 1 litru vode. Otvoreno mrko obojena suspenzija meša se na parnom kupatilu jedan sat. Zatim se oladi i filtrira. Ostatak na filtru ekstrahuje se razblaženom vrelom hlorovodičnom kiselinom

i zagasito crveni hlorovodonični rastvor prokuva se sa životinjskim ugljem i filtrira se. Kad se žuto crveni filtrat oladi izdvoji se hlorovodična so amino-akridina i daje razlažući je sa amonijakom 9-amino-akridin. Tačka topljenja 236°.

Amidi akridin-karbonske kiseline koji služe kao polazna tačka mogu se nagraditi na poznat način iz karbonskih kiselina, preko odgovarajućih hlorida kiselina, dejstvujući na ove amonijakom.

Patentni zahtevi:

1. Postupak za spravljanje akridin-derivata koji imaju medicinsko dejstvo, naznačen time, što se u položaju 9 akridina ili njegovih derivata i supstitucionih produkata, uvodi aminogrupa ili ostatak takvih primarnih ili sekundarnih amina, koji nisu aril-amini.

2. Postupak za spravljanje 9-amino-akridin-derivata od medicinskog dejstva, naznačen time, što se na 9 halogen-akridine dejstvuje amonijakom ili takvim primarnim ili sekundarnim aminima, koji nisu aril-amini.

3. Postupak za spravljanje 9-amino-akridin-derivata od medicinskog dejstva, naznačen time, što se na 9-RO-akridine dejstvuje amonijakom ili takvim primarnim ili sekundarnim aminima, koji nisu aril-amini.

4. Postupak shodno zahtevima 2 i 3 naznačen time, da se reakcija vrši u prisustvu katalizatora.

5. Postupak za spravljanje derivata 9-amino-akridina od medicinskog dejstva, naznačen time, što se 9-hidracino-akridini podvrgnu redukciji.

6. Postupak za spravljanje derivata 9-amino-akridina od medicinskog dejstva, naznačen time, što se nitro-9-amino-akridini redukuju.

7. Postupak za spravljanje derivata 9-amino-akridina od medicinskog dejstva, naznačen time, što se acidi 9-akridin-karbonske kiseline ili njenih derivata razlažu otpuštajući kiseonik, pa se zatim hidrolizuju.

8. Postupak za spravljanje derivata 9-amino-akridina od medicinske vrednosti, naznačen time, što se na amide 9-akridin-karbonske-kiseline dejstvuje hipo-halogenitima.