

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

Klasa 12 (5)

Izdan 1 avgusta 1932.

PATENTNI SPIS BR. 9067

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt, a. M., Nemačka.

Postupak za proižoenje N-supstituisanih 2-alkoxy-6-halogen-9-aminoacridina.

Prija od 8 maja 1931.

Važi od 1 septembra 1931.

Traženo pravo prvenstva od 9 maja 1930 (Nemačka).

U nemačkim patentnim spisima 490275 i 488890 opisani su postupci za proizvodnju takvih aminoacridina i njihovih proizvoda, koji su u svojoj aminogrupi supstituisani baznim ostacima.

Pri daljoj obradi ove vrste jedinjenja, pronašlo se je, da kod onih jedinjenja, koja još nisu opisana t. j. koja imaju u aminogrupi bazno supstituisane 2-alkoxy-6-halogen-9-aminoacridine, u naročitoj meri javlja povoljan odnos između terapijskog i toksičnog dajstva nasuprot opisanim produktima, gde se vrši supstitucija u jezgru atoma sa bazno supstituisanim acridinima.

Nova jedinjenja supstituisana u aminogrupi baznim ostacima 2-alkoxy-6-halogen-9-aminoacridina pristupačni su po istim metodama, kako su već u nemačkim patentnim spisima 488890 i 490275 opisani. Tako se mogu na pr. baze odn. njihove soli, koje sadržavaju bar dva bazna azotova atoma, od kojih je jedan primaran i/ili sekundaran, sa takvim 2-alkoxy-6-halogen-acridina menjati, koji u 9-položaju nose za reakciju sposobne supstituente. Kao takvi daju se na pr. upotrebiti 2-alkoxy-6-9-dihalogen-acridini 2-alkoxy-6-halogen-arioxy-acridini. Oba poslednja tipa jedinjenja imaju se dakle u okviru ove prijave za ekvivalentne prvima.

Katkada je celishodno, da se upotrebe takve baze, u kojima je jedan atom azota zatvoren jednim lako otcepljivim ostatkom na pr. acylom, da bi se posle mogao taj ostatak odvojiti. Postupiti se može i po sebi poznatim načinom, da se bazni ostatak u višekratnim stepenima umetne na primer tako, da se najpre jedan aminoalkohol ili jedan aminoalkylhalogenid pusti da dejstvuje na jedan 2-alkoxy-6-9-dihalogenacridin, pa se na taj način postali oxy- odn. halogen-alkalyaminoderivati na uobičajeni način, u danom slučaju posle esterifikacije hydroxylgupe na pr. pomoću jedne halogenhydrogenske hiseline, sa primarnim ili sekundarnim aminima pretvaraju u odgovarajuće bazno supstituisane acridine.

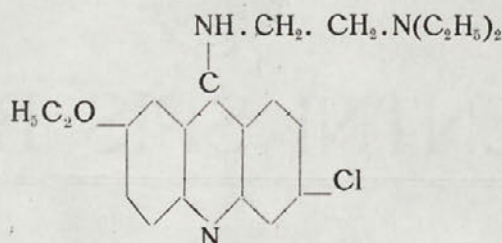
Mesto da se polazi od 2-alkoxy-6-9-dihalogenacridina ili od gore imenovanih ekvivalenata, mogu se i takva jedinjenja izabrati za polaznu materiju, koja u 2- i 6-položaju odn. 2 ili 6-položaju sadrže supstituente, koji se po poznatim metodama mogu da prevedu u alkoxy- ili halogengrupu traženog stava. Takvi su supstituenti u prvoj liniji hydroxyl-, nitro- i aminogrupe.

Najposle može se i tako postupiti, da se za acridin-sintezu upotrebljivi međuprodukti po jednoj od goreimenovanih ili inače uobičajenih metoda upotrebe za proižoenje u aminogrupi bazno supstituisanih 2-alkoxy-6 halogen-9-aminoacridina. U ovu svrhu proizvode se na uobičajeni način na pr. bazno supstituisani amidi 4-alkoxy-3'-halogendi-phenilamin-6'-ugljenih kiselina, pa se kraj prstenaste veze podvrgne acridin derivatu.

Mesto da se polazi od 4-alkoxy-3'-halogendiphenylamin-6'-ugljenih kiselina, mogu se prirodno i u ovom slučaju izabrati za polaznu materiju takva jedinjenja, koja sadrže u odgovarajućem stavu supstituente, koji se daju prevesti u alkoxy-odn. halogengrupu.

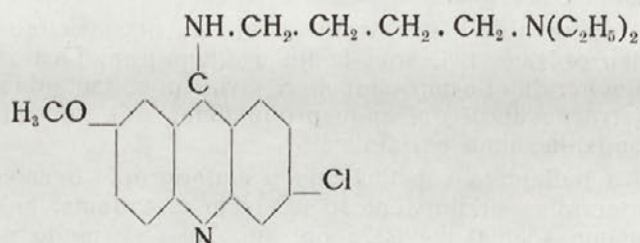
Bazni ostatak, koji se nalazi u 9 aminogrupi, može da sadrži jedan ili više azotovih atoma i da bude supstituisan slobodnim i eterski zatvorenim hydroxylgrupama; ili može da bude prekinut atomima azota, kiseonika i sumpora, a može da sadrži isociklične i heterociklične ostatke u svakom mogućem načinu vezivanja.

Primer 1.



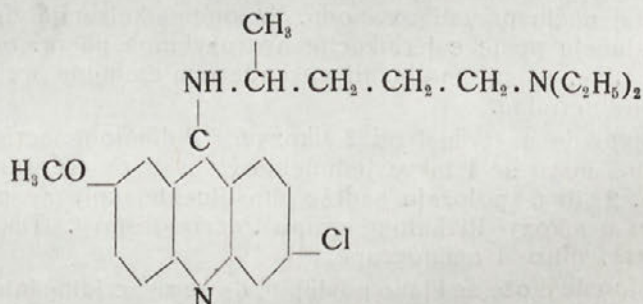
29,2 g 2-acethoxy-6, 9-dihloracridin rastvori se pri temperaturi vodenog kupatila u 120 g phenola. Bez obzira na odvajanje 9-phenyletera, koji pri tom postaje, dodaje se postepeno sa 11,6 g 2-diaethylamino-1-aminoethanom. Posle jednočasovnog mešanja pri 100° je pretvaranje završeno. Ohlađena masa, radi udaljenja phenola unosi se u 2n-natronovu lužinu, pri čemu se 9 (diethylaminoethylamino) 2-ethoxy-chloracridin u polučvrstom obliku taloži, i skuplja se u etru, kako je i potrebno. Isti se u većini organskih rastvarača lako rastvara. Dalje se čišćenje vrši mućkanjem eterskog rastvora razblaženom sirćetnom kiselinom, ponovnim taloženjem pomoću amonijaka i ponovnim skupljanjem u etru. Pomoću jednog etarskog rastvora chlorovodonične kiseline dobija se lako rastvoran u vodi kongoneutralan hidrohlorid, koji se u alkoholu može prekriztalizovati.

Primer 2.



27,8 g 2-methoxy-6, 9-dichloracridina pretvaraju se u 120 g phenola sa 15,8 g 5-diaethylamino-1-aminopentanom, kao što je u primeru 1 navedeno. Dobijanje i čišćenje nove baze vrši se isto tako kao i u primeru 1. Ovo čišćenje ima za svrhu odvajanje bez ostatka acridina, koji se pri pretvaranju uvek stvara. Baza se odlikuje i ovde opet visokom rastvorljivošću u etru. Njena žuta, u vodi kongoneutralno rastvorljiva so hlorigovodonične kiseline može da se dobije vezivanjem s methanolom i taloženjem sa etrom kao fini kristaliničan prašak sa tačkom razlaganja (kritičnom temperaturom 258—260°.)

Primer 3.



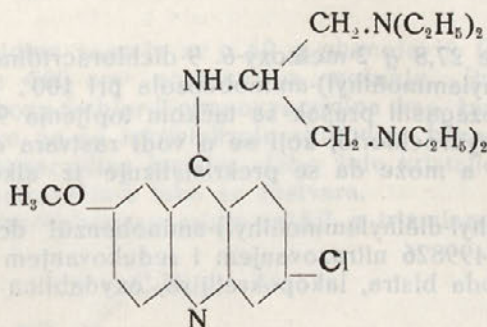
U toku od jednog časa sipa se kap po kap 15,8 g 5-diaethylamino-2-aminopentan (uporedi patentni spis 486097 primer 7) pri 100° u jedan rastvor od 27,8 g

2-methoxy 6, 9 dichloracridina u 120 g phenola. Dobivanje baze, koja se lako rastvara u etru, vrši se kao i pod primerom 1. Dobiveni dihydrochlorid ima tačku razlaganja (kritični temperaturu 248—250°).

Na isti se način dobiva iz 2-methoxy-6-brom-9-chloracridina i -diäthylamino-aminopentana 2-methoxy-brom-9-(diäthylamino-pentylamino)-acridin, čiji u vodi lako rastvorljivi hydrochlorid ima tačku razlaganja od 240—245°.

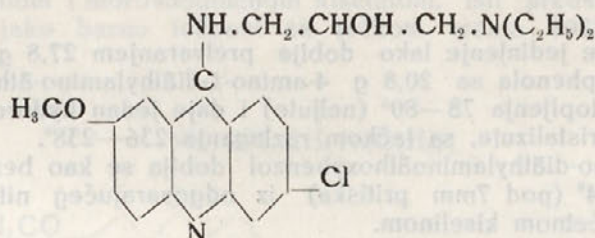
Iz methoxy-6-jod-9-chloracridin i iz -diäthylamino-aminopentana dobiva se 2-methoxy-6-jod-9-(diäthylamino-pentylamino)-acridin, čiji se hydrochlorid čisti rastvorom u methylalkoholu i taloženjem sa etrom. Isti je u vodi lako rastvoran prašak, koji neutralno reaguje, sa tačkom razlaganja 240—245°.

Primer 4.



27,8 g 2-methoxy-6, 9-dichloracridin rastvori se u 120 g phenola pa se na to sipa kap po kap pri 100° uz snažno mešanje 20,1 g 1,3-tetraäthylamino-2-aminopropan (lako pokretljiva bezbojna tečnost od K_p 100—102° dobivena dejstvom phthalimidkaliuma na 1,3-tetraäthylamino-2-chloropropan od K_p 112—113°) a zatim se izvrši saponifikacija kondenzacionog proizvoda. U toku od jednog časa pretvaranje je izvršeno. Prerada se vrši kao i u primeru 1. Nova se baza rastvara lako u etru a daje sa etarskim rastvorom chlorovodonične kiseline žut hydrochlorid, čija je tačka razlaganja 225—228° a dobro je rastvoran u vodi.

Primer 5.



U 27,8 g 2-methoxy-6, 9-dichloracridinu, koji se u 120 g phenola rastvara, meša se pri 100° u toku od jednog časa 14,6 g 3-diethylamino-2-oxy-1-aminopropan. Nova je baza takva, da se prilično teško rastvara u etru, pa se zbog toga izmućka sa metilenchloridom ili chloroformom. Rastvaranjem u benzolu i taloženjem sa petroletrom može ona da se dobije kao žuti prašak sa tačkom topljenja (talištem) od 105—106°. Njena žuta so chlorovodonične kiseline je kongoneutralno rastvorna u vodi i može u alkoholu da se prekrystalizuje. Njena tačka razlaganja nađena je kod 238—240°.

Na odgovarajući način dobivaju se:

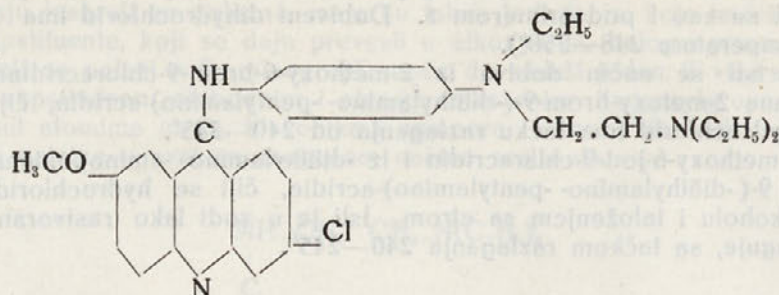
iz -dimethylamino-aminopropana (K_p 36°) 2-methoxy-6-chlor-9-(dimethylamino-propylamino)-acridin-dihydrochlorida, tačka razlaganja 255°.

iz -diethylamino-aminobutana (K_p 61°) 2-methoxy-6-chlor-9-(diäthylamino-butylamino)-acridin-dihydrochlorid, tačka razlaganja 258—260°.

iz diallylamino-aminobutana (K_p 75°) 2-methoxy-6-chlor-9-(diallylamino-butylamino)-acridin-dihydrochlorid, tačka razlaganja 208—210°.

iz -diallylamino-aminooctana (K_p 68—70°) 2-methoxy-6-chlor-9-(diallylamino)-äthylaminoacridin-dihydrochlorid, tačka razlaganja 210—212°.

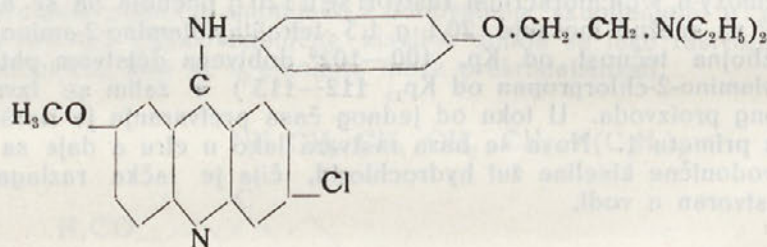
Primer 6.



Kondenzuje se 27,8 g 2-methoxy-6. 9-dichloracridina u 120 g phenola sa 23,5 g 4-amino-1-N(äthyl-diäthylaminoäthyl)-aminobenzola pri 100°. Posle uobičajene obrade ostaje baza kao crvenozagasi prašak sa tačkom topljenja 96—99° (netačno). Ona daje jedan crvenozagasi hydrochlorid, koji se u vodi rastvara crvenom bojom, čija je tačka razlaganja 255—258°, a može da se prekrystalizuje iz alkohola u sjajne crvenozagasičke ljuske.

4-amino-1-N(äthyl-diäthylaminoäthyl)-aminobenzol dobija se prema metodama, navedenim u patentu 499826 nitrozovanjem i redukovanjem N-(äthyl-di-äthylaminoäthyl)-amino benzola kao voda bistra, lakopokretnjiva, oxydabilna tečnost Kp₇170—172°.

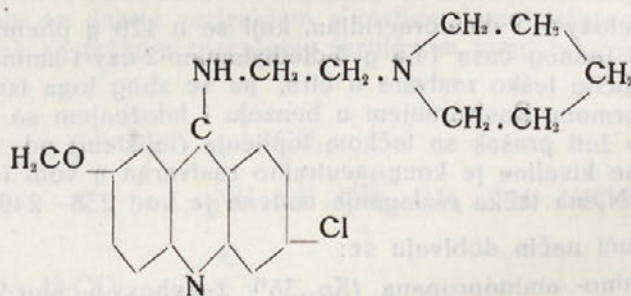
Primer 7.



Ovo se jedinjenje lako dobija pretvaranjem 27,8 g 2-methoxy-6. 9-dichloracridina u 120 g phenola sa 20,8 g 4-amino-1-diäthylamino-äthoxybenzola pri 100°. Ovoj je bazi tačka topljenja 78—80° (neljuto) i daje jedan hydrochlorid, koji se iz alkohola može da prekrystalizuje, sa tačkom razlaganja 236—238°.

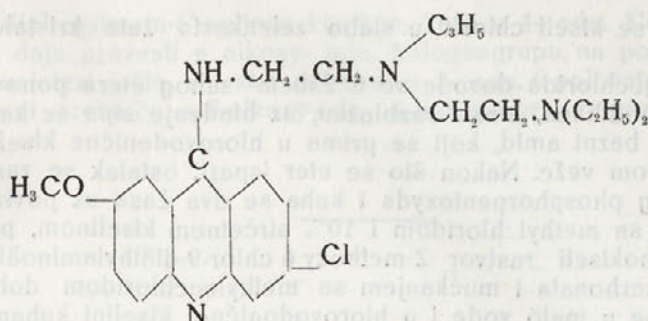
4-amino-diäthylaminoäthoxybenzol dobija se kao bezbojno ulje sa lačkom ključanja 163—164° (pod 7mm pritiska) iz odgovarajućeg nitro jedinjenja redukcijom sa gvožđem i sirćetnom kiselinom.

Primer 8.



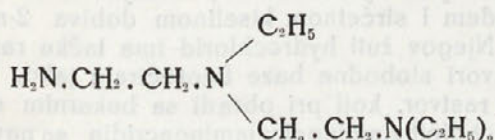
Kao obično pretvore se 27,8 g 2-methoxy-6. 9-dichloracridina u 120 g phenola sa 12,8 g 2-piperido-1-aminoäthana (uporedi Gabriel izveštaj 24 (1891) str. 1121). Nova baza, koja se u čvrstom stanju izdvaja pri procesu, daje se lako iz alkohola prekrystalizovati i onda obrazuje žute gnjecave iglice sa tačkom topljenja 139—140°, koje se prilično teško rastvaraju u eteru, lakše u methylenchloridu. Žuti dihydrochlorid može da se iz alkohola prekrystalizuje, u hladnoj vodi rastvara se prilično teško, u vreloj vodi lakše. Njegova tačka topljenja leži kod 260—263°.

Primer 9.



14 g 2-methoxy-6, 9-dichloracridina zagreju se u 60 g phenola $\frac{1}{2}$ lčasa na 100°. Posle rashlađenja unosi se polako u 300 cm³ acetonu uz mešanje. Pri tome se taloži so hlorovodonične kiseline 2-methoxy-6-chlor-9-phenoxiacridina kao žućkasti prašak. Isti se razloži razblaženim amonijakom pa se iskristalizuje slobodna baza u benzolu i petrol-
etru, 2-methoxy-6-chlor-9-phenoxiacridina formira slabo žute kristaliće sa tačkom toplje-
nja 152—153°, a u običnim rastvaračima lako se rastvara.

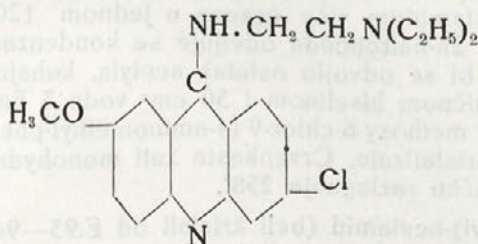
33,6 g 2-methoxy-6-chlor-9-phenoxiacridin i 18,7 g triamina formule :



tope se u 120 g phenola jedan čas pri 100°. Nova baza, koja se na uobičajen način može da dobije, jeste žuto obojena, lako se rastvara u organskim rastvaračima i pre-
tvora se jednim etarskim rastvorom od hlorovodonične kiseline u žuti, u vodi lako ra-
stvorljivi hydrochlorid sa tačkom razlaganja 225—228°. Hydrochlorid se daje iz alko-
hola prekrystalizovati.

Aliphatični triamin dobija se zagrevanjem 2-diäthylamino-1-äthilamino äthana sa
bromäthylphtalimidom u xylolu i potomjim odvajanjem ostatka phtalkiseline narednim
grejanjem sa natronskom lužinom i hlorovodoničnom kiselinom. Isti predstavlja jednu
kao voda bistru, vanredno jako baznu tečnost sa tačkom vrenja 102° pri 11 mm
pritiska.

Primer 10.



Na poznati način pretvaraju se 27,7 g 2-methoxy-6-9-dichloracridina u 120 g
phenola sa 12,2g (2 mola) aminoäthylalkohola pri čemu se u dobrom iskorišćavanju
dolazi do 2-methoxy-6-chlor-9-oxyäthylaminoacridina. Ovo se novo jedinjenje daje iz al-
kohola prekrystalizovati i daje žute, neravne iglice sa tačkom topljenja 191—192°. Ono
je u većini rastvarača prilično rastvorno. Pri kuhanju benzolskog rastvora sa thionyl-
chloridom na vodenom kupatilu dobija se lako 2-metoxi-6-chlor-9-chloräthylaminoacridin kao
zagasito žuti prašak, koji sa svoje strane reagira sa diethylaminom formiranjem 2-met-
hoxi-6-chlor-9-chloräthylaminoacridina. Baza se može dobiti iz benzina u obliku žutih
listića sa tačkom topljenja 117—118°. Njen žuti hydrochlorid je lako rastvoran u vodi i
pokazuje tačku razlaganja od 251—252°.

Do istoga se kranjeg proizvoda dolazi, kada se bazni amid 4'-methoxy-3-chlor-
-diphenylamin-6-ugljene kiseline podvrgne prstenastoj vezi. U ovu svrhu podele se 20 g
ove kiseline u 200 cm³ suhog a etra i doda se 15,5 g phoshorpentachlorida. Kuhanjem
od pola časa ugljena se kiselina potpuno rastvori. Rashlađivanjem smešom leda i ku-

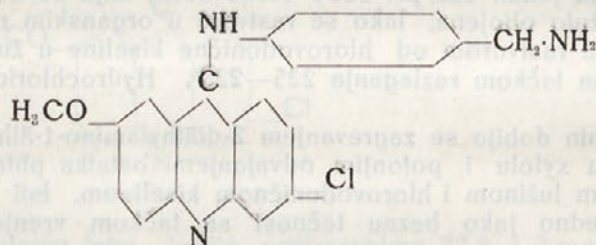
hinjske soli izdvaja se kiseli chlorid u slabo zelenkasto žute kristale sa tačkom topljenja 104°.

10 g kiselog chlorida dovode se u 250 cm³ suhog etera ponovo u rastvor i 6 g 3-diäthylamino-1-aminoäthana, etrom razblažen, uz hlađenje sipa se kap po kap. U živoj reakciji obrazuje se bazni amid, koji se prima u hlorovodonične kiseline, kaliumkarbonatom oslođa a eterom veže. Nakon što se etar ispari, ostatak se rastvori u 50 cm³ xylola, doda se 20 g phosphorpenoxyda i kuha se dva časa uz povratni tok. Reakcija se masa tretira sa methylchloridom i 10% sirćetnom kiselinom, pa se odvaja crvenkasto žuti sirćetnokiseli rastvor 2-methoxy 6-chlor-9-diäthylaminoäthylaminoacridina. Dodavanjem kaliumkarbonata i mućkanjem sa methylenchloridom dobija se slobodna baza, koja, rastvorena u malo vode i u hlorovodoničnoj kiselini kuhanjem, pri hlađenju daje gore opisani kristalizovani hydrochlorid s tačkom razlaganja 251—252°.

Do istoga se proizvoda konačno dolazi takođe, kada se bazno supstituisani 2-alkoxy-6-nitro-9-aminoacridin preko 6-aminojedinjenja preinači u 6-chlorno jedinjenje. U ovu svrhu kondenzuje se molekularna velika količina 2-methoxy 6-nitro-9-chloracridina (žuti kristali od benzola, F.214—215°, proizvedeni iz 4-methoxy-3-nitro-diphenylamin-6-ugljena kiselina od F.235—236°) i 2-diäthylamino-1-aminoäthan u phenolu u 2-methoxy-6-nitro-9-diäthylaminoäthylaminoacridin. Preko svoje soli hlorovodonične kiseline očišćena baza kristalizuje iz benzina u crvenim sjajnim kristalima sa tačkom topljenja 136—138°, njen naranđasto obojeni hydrochlorid pokazuje tačku razlaganja 240—242°.

Pri redukciji sa gvožđem i sirćetnom kiselinom dobiva 2-methoxy-6-amino-9-diäthylaminoäthylaminoacridin. Njegov žuti hydrochlorid ima tačku razlaganja 215—218° i lako se rastvara u vodi. Rastvori slobodne baze fluoreciraju jako. Pri diacotiranju dobija se jedan zagasito crven rastvor, koji pri obradi sa bakarnim ohloridom po Sandmeyeru daje 2-methoxy 6-chlor-9-diäthylaminoäthylaminoacridin sa navedenim osobinama.

Primer 11.



33,6 g 2-methoxy-6-chlor-9-phenoxylacridina zagreva se sa 120 g phenola i 16,4 g N-(4-aminobenzyl)-acetamidom više časova u jednom 120° vrelom uljnom kupatilu. Pri sipanju u 1000 cm³ 2n-nafronceda odjeljuje se kondenzacioni proizvod kao naranđasto žuti prašak. Da bi se odvojio ostatak acetyla, kuhaju se 10 g sa 50 cm³ koncentriranom hlorovodoničnom kiselinom i 50 cm³ vode 3 časa, pa se formirana hlorovodonične kiseline 2-methoxy-6-chlor-9-(4-aminomethyl-phenilamino)-acridina iz oko 3 litre ključale vode prekrizalizuje. Crvenkasto žuti monohydrochlorid je teško rastvorljiv u hladnoj vodi i ima tačku razlaganja 258°.

N-(4-aminobenzyl)-acetamid (beli kristali od F.93—94° iz aceton-benzola) dobija se redukcijom odgovarajućeg 4-nitro jedinjenja sa gvožđem i sirćetnom kiselinom.

Patentni zahtevi:

1. Postupak za proizvođenje acridin derivata, naznačen time, što se jedan u 9-položaju stojeći, za izmenu sposobni supstituent takvih acridinjenja, koja u 2-položaju sadržavaju jednu alkoxy grupu i u 6-položaju jedan halogenatom ili jedan supstituent, koji se daje u ove grupe prevesti, po uobičajenim metodama izmeniti jednom primarnom ili sekundarnom aminogrupom, koja je supstituisana jednim baznim ostatkom i ako ustreba, što se u 2-i/ili 6-položaju nalazeći supstituenti, na po sebi poznati način, u 2-alkoxy—odnosno 6-halogengrupu preinače, ili što se za acridinsintezu podobni, odgovarajući supstituisani međuproizvodi premazato uobičajenim metodama prevedu u 2-alkoxy-6-halogen-9-aminoacridine, koji su u njihovoj aminogrupi baznim ostatkom supstituisani.

2. Oblik izvođenja postupka po zahtevu 1, naznačen time, što se u svojoj kiselamidgrupi bazno supstituisani amidi 4-alkoxy 5'-halogen-diphenylamin-6' ugljenih kiselina

ili što se lakvi diphenylamin-6'-ugljene kiseline, koje u 4- odn. 3'-položaju sadrže supstituyente, koji se daju prevesti u alkoxy- odn. halogengrupu, na po sebi uobičajeni način podvrgnu acridinsintezi i što se, ako ustreba, u 2- odn. 6-položaju obrazovanog acridina stojeći supstituenti preinače u 2 alkoxy-odn. 6-halogengrupu prema zato uobičajenim metodama.
