

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
ХИМИЧЕСКИ ИНСТИТУТ

Отделен отпечатък

ИЗВЕСТИЯ
НА
ХИМИЧЕСКИЯ ИНСТИТУТ

ТОМ III

Върху един нов начин за образуване на 9-алкилакридин-N-халогеналкилати

от

Ал. Спасов, М. Жечев и С. Върбанова

СОФИЯ — 1955

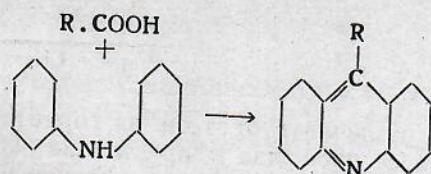
ВЪРХУ ЕДИН НОВ НАЧИН НА ОБРАЗУВАНЕ НА 9-АЛКИЛАКРИДИН-N-ХАЛОГЕНАЛКИЛАТИ

Ал. Спасов, М. Жечев и С. Върбанова

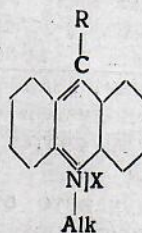
Групата на акридините представлява значителен интерес в много отношения. Известно е например, че акридиновият пръстен лежи в основата на някои важни химиотерапевтици, като атебрин, риванол, трипафлавин и др. Редица акридинови производни са ценни основни или кюпни багрила.

Голям теоретичен и практически интерес представляват флуоресценцията и хемилюминисцентните реакции на някои акридини, например на люцигенина и други диалкилбиакридилиеве соли във воден разтвор и т. н.

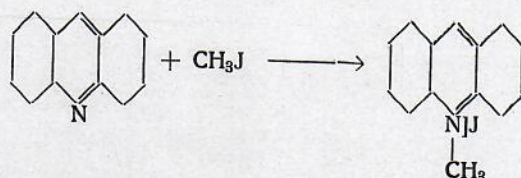
За синтеза на акридините съществуват доста голям брой методи. Във връзка с настоящата работа ще отбележим познатия метод на A. Bernthsen за получаване на 9-алкил- и арилакридинови чрез кондензация на дифениламин с карбонови киселини или алдехиди в присъствие на безводен цинков хлорид при загряване над 200° [1]:



Акридинът и неговите производни, познато, образуват кватернерни N-алкилакридиниеви соли от типа

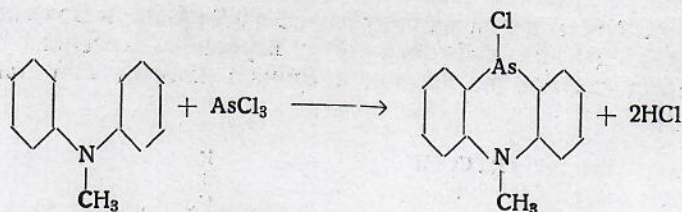


Те се получават обикновено чрез притъкмяване на алкилхалогениди към акридина и неговите производни или по други околни начини [2]:



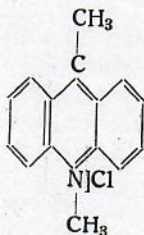
Водните разтвори на алкилакридиниевите соли показват жълто-зелена до синя флуоресценция.

При опити да синтезираме все още спорния по отношение съществуването му N-метил-10-хлор-5,10-дихидрофенарсазин ние изследвахме между другото кондензацията на N-метилфениламина с арсеновия трихлорид при различни условия и в различни разтворители. При това ние установихме, че кратковременно загряване на изходните вещества в среда от оцетен анхидрид води до образуване на кристално жълто-зелено вещество с т. т. 215—217° покрай значително количество смолисти, синьо-зелено оцветени продукти. Първоначалното наше предположение беше, че кристалното вещество е търсеният от нас и досега само еднократно получен и описан от H. Wieland и W. Rheinheimer N-метил-10-хлор-5,10-дихидрофенарсазин^[3]. Според тях последният се образува в малко количество (едва 2%) при директно арсениране на N-метилдифениламин с арсенов трихлорид при четиричасово загряване на реакционната смес:



Нашите опити се различават от тези на горните автори главно по това, че реакцията се провежда в присъствие на оцетен анхидрид, който ние искахме да употребим като реакционна среда. И действително ред отнасяния на полученото от нас кристално вещество се съгласуват добре с тези на съединението, описано от същите автори. Например двете вещества имат близки точки на топене, водните им разтвори показват жълто-зелена флуоресценция, дразнят доста силно лигавиците на носа и гърлото и предизвикват продължителна кихавица. Елементарният анализ даде стойности за азотното съдържание, близки до тези, получени от Wieland и Rheinheimer за съединението, което те считат за N-метил-10-хлор-5,10-дихидрофенарсазин.

Оказа се обаче, че полученото от нас вещество не съдържа арсен. По-близкото му проучване показва, че всъщност се касае до съединение от акридиновия ред, което можахме да идентифицираме като 9-метилакридин-N-хлорметилат.



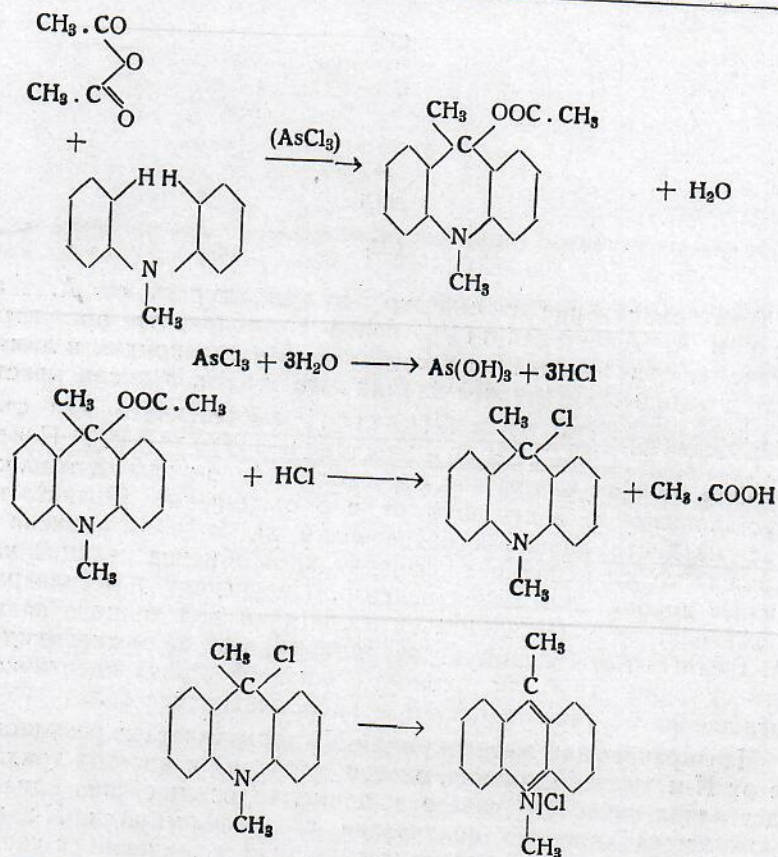
Това съединение е описано в литературата от А. Каупманп и А. Албертини^[4], които го получават при взаимодействие на притъкмителния продукт от 9-метилакридин и диметилсулфат с излишък от натриев хлорид като жълти, лъскави кристали.

Според Каупманп и Албертини съединението има състав $[\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{N} \cdot \text{CH}_3]\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и се стапя не остро към 200° . Наистина посочената от тези автори т. т. е с около 15° по-ниска от тази, която ние установихме за полученото от нас съединение. Пълната идентичност на двете вещества обаче може да бъде установена чрез превръщането им в йодно производно чрез обменна реакция на халогенните аниони във воден разтвор. Полученият 9-метилакридин-N-йодметилат се оказва идентичен с описания под същото название от А. Вернхсен^[2] продукт на притъкмяване на метилйодид към 9-метилакридин. Двата йодметилати показват пълна идентичност и по отношение на техните пикрат и хлороплатинатна сол.

Изолрирането на 9-метилакридин-N-хлорметилата из реакционната смес от N-метилдифениламин, оцетен анхидрид и арсенов трихлорид представлява интерес в това отношение, че осъществява една нова възможност за директно получаване на 9-алкилакридин-N-халогеналкилати. Както беше отбелязано по-горе, тези съединения са достъпни главно чрез отделно притъкмяване на алкилхалогенид към съответен 9-алкилакридин^[2].

Съществен недостатък на установената от нас възможност за непосредствено получаване на въпросните алкилакридиниеви халогениди, въпреки простотата и краткотрайността на провеждането на реакцията, остават засега все още сравнително ниските добиви, които тя дава.

В сключването на акридиновия пръстен на получаващите се при нашата реакция 9-алкилакридин-N-халогеналкилати участвуват очевидно както N-алкилдифениламинът, тъй и употребеният като среда оцетен анхидрид. Ролята на арсеновия трихлорид в реакцията е по всяка вероятност и каталитична в някоя от нейните фази. Като вероятна би могло да се приеме следната схема на извършване на кондензацията между N-метилдифениламина и оцетния анхидрид:



Както се вижда от схемата, варирането на изходните N-алкилиран дифениламин и киселинен анхидрид позволява получаването на различни 9-алкилакридин-N-хлоралкилати. Същата кондензация се отдава и в присъствие на арсенов бромид. Това пък води до получаване на съответни алкилакридиниеви бромиди. Интересно е да се отбележи, че кондензацията се извършва само с N-алкилиран дифениламин. Свободният дифениламин при същите условия не се циклизира в акридинов пръстен, но дава дифенилацетат с добър добив. N-арилдифениламини (трифениламин) изглежда се кондензира по аналогичен на N-алкилдифениламините начин в съответни 9-алкилакридинхалогенарилати. Добивите обаче са незначителни.

Участието на арсеновия халогенид в реакцията, както това беше отбелязано по-горе, е вероятно каталитично. Арсеновият трихлорид обаче е включен в реакцията и като вещество, отцепващо хлороводород, необходим очевидно за образуването на акридиновия алкилхлорид.

Практическото провеждане на кондензацията е твърде просто и се извършва при 20—30-минутно загряване при 130—140° на сместа от N-алкилдифениламина, киселинния анхидрид и арсеновия трихлорид. Из тъмносиньо до зелено оцветения смолист продукт

при
жъл
вите
кил
став
орга

луче
акри
9-м
Опи
карб
ване
жит

ниле
1:1,
дън
нута
чаи
дукт
на и
след
раве
Пос
ване
чист
петр
ниев
от к
твор

флу
твор
дите
дизе
9-пр
срав

мети
хид
петр
при

при стоене се отделят направо или след разреждане с хлороформ жълто-зелените кристали от съответния акридинхлорметилат. Добивите се движат между 15 и 25% по отношение на изходния N-алкилдифениламин. По-голямата част от реакционния продукт представлява смолеста, силно цаплива синьо-зелена маса, разтворима в органични разтворители.

Настоящата работа съдържа резултатите от опитите ни за получаване на следните 9-алкилакридин-N-халогеналкилати: 9-метилакридинхлор-(отн. бром-)метилат, 9-метилакридинхлоретилат, 9-метилакридинхлорфенилат и 9-пропилакридинхлорметилат. Опитите за извършване кондензацията с анхидриди на някои висши карбонови киселини, например стеаринова киселина, с оглед на вкарване на по-висши алкилови радикали на 9-о място не дадоха положителен резултат.

COOH

ОПИТНА ЧАСТ

Опитите са проведени при молово отношение на N-алкилдифениламина, арсеновия трихлорид и киселинния анхидрид средно 1:1,2:2,3. Сместа от трите изходни вещества се нагрява в облодънна колба на въздушен хладник в парафинова баня 20—30 минути при 125—130°. По-продължителното загряване в повечето случаи не повишава добива и дава обикновено по-силно онечистен продукт. Реакцията протича с отделяне на хлороводород и получаване на интензивно синьо-зелена, полутечна, силно цаплива маса. Изследната при стоене направо или още по-удобно след разреждане с равен обем хлороформ падат жълто-зелени кристали от хлоралкилат. Последните се изолират чрез филтруване и няколкократно промиване с малко хлороформ. Получените акридинхлоралкилати се пречистват обикновено чрез прекристализиране из алкохол или алкохол-петролев етер или се превръщат направо в съответния алкилакридинев йодид чрез третиране на водния им разтвор с наситен разтвор от калиев йодид. Хлорметилатите на 9-алкилакридина са лесно разтворими във вода, жълто-зелени кристални вещества.

Водните им разтвори имат силно жълто-зелена до синьо-зелена флуоресценция. Съответните йодметилати са кристални, трудно разтворими във вода на -студено, червеникаво-кафяви вещества. Твърдите препарати дразнят силно лигавицата на носа и гърлото и предизвикват продължителна кихавица. Трябва да се отбележи, че 9-пропилакридинхлорметилатът и съответният му йодметилат дразнят сравнително по-слабо лигавицата на носа.

9-метилакридинхлорметилат. Опитите са извършени с 4,0 г метилдифениламин, 5,0 г арсенов трихлорид и 5,0 г оцетен анхидрид. Добивът е 0,8—1,0 г. Прекристализираният из алкохол-петролев етер препарат представлява жълти кристали, които се топят при 215—217°.

Анализ. 0,0925 г вещество даде 0,0463 г AgCl
 $C_{15}H_{14}NCl \cdot 3H_2O$. Намерено: Cl 12,3%
 Изчислено: Cl 11,9%

е N-алки-
 учаването
 нзация се
 до полу-
 о е да се
 иран ди-
 не се пик-
 ър добив.
 ндензират
 етни 9-ал-
 и.

гова беше
 трихлорид
 хлорово-
 новия ал-

де просто
 —140° на
 арсеновия
 продукт

Водният разтвор на 9-метилакридинхлорметилата дава с излишък от калиев йодид червена кристална утайка от йодметилат. Прекристализиран из вода, той представлява керемиденочервени иглести кристали с т. т. 242—245°. Преди стапяне веществото синтерува и потъмнява. Смесената точка с 9-метилакридинйодметилат, получен по А. Bernhisen [2], не дава понижение.

Пикриновата киселина утайва из алкохолен разтвор на 9-метилакридинхлорметилата зеленикави кристали от пикрат, който се стапя при 193—194° с изпуктяване [2]. С платинов четирехлорид във воден разтвор падат жълти кристали от хлороплатинат с т. т. 252° [2].

9-метилакридинхлоретилат. Опитите са извършени с 3,5 г етилдифениламин, 4,0 г арсенов трихлорид и 4,0 г оцетен анхидрид. Хлоретилатът изкрисализира след 48 часа. Прекристализиран из алкохол, той се топи при 192—195°. Добивът е около 0,35 г.

9-метилакридинйодетилатът се получава от водния разтвор на хлоретилата с калиев йодид. Разтваря се в повече вода на горещо. Прекристализиран из вода представлява иглести тъмnochервени кристали с т. т. 238—239°.

Анализ. 0,0808 г вещество даде 0,0528 г AgJ
 $C_{16}H_{16}NJ$. Намерено: J 35,3%
 Изчислено: J 36,4%

9-пропилакридинхлорметилат. Опитите са извършени с 3 г метилдифениламин, 3 г маслен анхидрид и 3 г арсенов трихлорид при загряване до 130—135° около 40 минути. 9-пропилакридинхлорметилатът изкрисализира след 48 часа. Представлява светложелени кристали, подобни на чаени листца, с т. т. 170—175°. Добив около 0,2 г. Веществото сравнително слабо дразни лигавиците на носа и гърлото.

Из водния разтвор на 9-пропилакридинхлорметилата се получава с калиев йодид съответният йодметилат, който се прекристализира добре из вода и представлява иглести светлочервени кристали с т. т. 214°.

Анализ. 0,0825 г вещество даде 0,0536 г AgJ
 $C_{17}H_{18}NJ$. Намерено: J 35,0%
 Изчислено: J 34,9%

9-метилакридинхлорфенилат. Опитът е извършен с 1,5 г трифениламин, 1,5 г оцетен анхидрид и 1,5 г арсенов трихлорид. Загряването трае 70 минути. Получава се масленозелена смолоподобна стопилка. При охлаждане из нея се отделят кристали от непроменен трифениламин, който се изсмуква на помпа. Из филтратата с етер се утайва зелен прах от хлорфенилат, разтворим във вода с жълто-зелена флуоресценция. Из водния му разтвор с калиев йодид пада червена утайка, която, прекристализирана из вода, представлява тъмnochервени иглести кристали с т. т. 235—240°. Преди стапяне синтерува и потъмнява. Добивът е незначителен.

9-метилакридинбромметилат. Опитът се извършва с 5 г метилдифениламин, 5 г оцетен анхидрид и 5,5 г арсенов трибромид. Стопилката е тъмнозелена. При изстиване пада зелена кристална утайка от бромметилат, разтворим във вода, с жълто-зелена флуо-

ресце
Доби
ния р
крист

арсен
вия, н

и оце
нути,
лизир

метил
лучен
дане
фосфс

1.
2.
3.
4.

а дава с изли-
дметилат. Пре-
звени иглести
го синтерува и
илат, получен

зтвор на 9-ме-
крат, който се
трихлорид във
с т. т. 252° [2].
шени с 3,5 г
етен анхидрид.
стализиран из
о 0,35 г.

ния разтвор на
да на горещо.
ночервени кри-

ършени с 3 г
нов трихлорид
лакридинхлор-
а светложелени
Добив около
ите на носа и

илата се полу-
е прекристали-
ени кристали с

ршен с 1,5 г
ов трихлорид.
елена смолопо-
ристали от не-
. Из филтрат
им във вода с
с калиев йо-
из вода, пред-
5—240°. Преди
елен.
ива с 5 г метил-
ов трибромид.
ена кристална
го-зелена флуо-

ресценция. Прекристализиран из алкохол-петролев етер; т. т. 225—227°. Добивът е около 1 г. Съответният йодметилат се получава от водния разтвор на бромметилата с калиев йодид. Представлява червена кристална утайка с т. т. 242—245°.

Опити със стеаринов анхидрид. Смес от метилдифениламин, арсенов хлорид и стеаринов анхидрид, загрявана при различни условия, не реагира. Стеариновият анхидрид остава непроменен.

Опити с дифениламин. По 3 г дифениламин, арсенов хлорид и оцетен анхидрид, загрявани по описания вече начин около 35 минути, дават червена стопилка. При прибавяне на вода и неутрализиране с основа сместа отделя N-ацетилдифениламин с т. т. 102°.

Опити с фосфорен трихлорид. Смес от фосфорен трихлорид, метилдифениламин и оцетен анхидрид загрявана при кипене. Из получения тъмночервено оцветен продукт след охлаждане и разреждане с хлороформ се отделя силно хигроскопична утайка — вероятно фосфорен окис.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernthsen, A., Liebig's Ann., 224, 1 (1884).
2. Bernthsen, A., Liebig's Ann., 224, 36 (1884).
3. Wieland, H., Rheinheimer, W., Liebig's Ann., 423, 1 (1921).
4. Kaufmann, A., Albertini, A., Ber. dtsh. chem. Ges., 44, 2055 (1911).

ОБ ОДНОМ НОВОМ СПОСОБЕ ОБРАЗОВАНИЯ 9-АЛКИЛ- АКРИДИН-N-ГАЛОГЕНАЛКИЛАТОВ

Ал. Спасов, М. Жечев и С. Вырбанова

РЕЗЮМЕ

Настоящая работа содержит результаты наших опытов с целью получения 9-алкилакридин-N-галогеналкилатов посредством конденсации N-алкилдифениламина кислотными ангидридами в присутствии хлористого мышьяка. Реакция происходит путем получасового нагревания смеси исходных веществ при 125—130°. Из полученного синезеленого смолистого продукта 9-алкилакридин-N-галогеналкилат изолируется посредством воздействия хлороформом, причем он остается нерастворенным как желтоватый, кристаллический осадок. Обсуждается следующий вероятный механизм реакции (см. стр. 284).

Этим способом получены и идентифицированы следующие 9-алкилакридин-N-галогеналкилаты: 9-метилакридинхлор-(отн. бром-) метилат, 9-метилакридинхлорэтилат, 9-метилакридинхлорфенилат и 9-пропилакридинхлорметилат. Выходы колеблются между 15—20%. 9-метилакридинхлорфенилат получается с незначительным выходом. Попытки осуществить конденсацию ангидридами некоторых высших карбоновых кислот, напр. стеариновой кислоты с целью введения более высших алкиловых радикалов на 9-место не дали положительного результата.

Die v
Darstellung
tion von I
von Arsen
ges Erhit
durchgefü
das gebild
Chloroform
Niedersch
Der
Nach
halogenat
(bzw. brom
acridin
Ausbeute
Th.9-Met
Menge i
dikalen c
driden e
gelungen

ЛКИЛ-

ÜBER EINE NEUE BILDUNGSMETHODE VON 9-ALKYLACRIDIN-N-HALOGENALKYLATEN

Al. Spassoff, M. Setshev und S. Warbanowa

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse der Versuche zur Darstellung von 9-Alkylacridin-N-halogenalkylaten durch Kondensation von N-Alkyldiphenylamin mit Säureanhydriden in Anwesenheit von Arsenrichlorid zusammen. Die Reaktion wird durch halbstündiges Erhitzen eines Gemisches von Ausgangstoffen bei 125—130° durchgeführt. Aus dem erhaltenen blaugrünen harzigen Produkt wird das gebildete 9-Alkylacridin-N-halogenalkylat durch Behandeln mit Chloroform isoliert, wobei es ungelöst als gelblicher kristallinischer Niederschlag zurückbleibt.

Der Mechanismus der Reaktion wird auf Seite 284 erörtert.

Nach der gegebenen Methode wurden folgende 9-Alkylacridin-N-halogenalkylate gewonnen und identifiziert: 9-Methylacridinchlor- (bzw. brom-)methylat, 9-Methylacridinchloräthylat, 9-Methylacridinchlorphenylat und 9-Propylacridinchlormethylat. Die Ausbeute ist im allgemeinen niedrig. Sie beträgt etwa 15—20% d. Th. 9-Methylacridinchlorphenylat wurde nur in ganz unbedeutlicher Menge isoliert. Die Versuche zur Einführung von höheren Alkylradikalen durch Kondensation des N-Alkyldiphenylamins mit Säureanhydriden einiger höherer Karbonsäuren, z. B. Stearinsäure, sind nicht gelungen.