

**IZOTIOKYANÁTY (VI)  
SYNTÉZA IZOTIOKYANATÝCH DERIVÁTOV  
AKRIDÍNU A BENZAKRIDÍNU**

PAVOL KRISTIÁN

Katedra organickej chémie Slovenskej vysokej školy technickej  
v Bratislave

**Úvod**

Naše doterajšie práce [1—5] boli zamerané na syntézu rozličných alkyl-izotiokyanátov a arylizotiokyanátov za účelom sledovania vzťahov medzi ich štruktúrou, antimikrobiálnou účinnosťou, toxicitou a mechanizmom pôsobenia. Mnohé zo syntetizovaných látok, ako je napríklad *p*-brómfenylizotiokyanát [6], 2-naftylizotiokyanát [7], izotiokyanáty odvodené od dimetylaminoazobenzénu, *N*-yperitu [8] a rad ďalších, vyznačovali sa výraznou biologickou účinnosťou. Zaujímavé sa ukázali najmä izotiokyanáty, ktoré boli odvodené od biologicky účinných látok alebo od látok so špecifickou afinitou k jadrovej hmote. K takýmto látkam patria i rozličné deriváty akridínov a benzakridínov, ktorých biologická účinnosť je veľmi rozmanitá a mnohé z nich sa používajú aj v medicíne. Vyznačujú sa najmä silným baktericídnym a antiprotozoálnym účinkom [9, 10]. Niektoré z nich majú i cytostatický, mutagénny alebo karcero-génny účinok [11—13].

Už v predchádzajúcich prácach [6, 14] sme poukázali na veľký význam radikálu, na ktorý je viazaná izotiokyanatá skupina, z hľadiska intenzity antimikrobiálnej účinnosti, ako aj z hľadiska špecifity účinku látky. Predpokladali sme preto, že zavedením skupiny NCS do molekuly akridínov uplatní sa i v tomto prípade špecifický význam akridínového zvyšku.

*Syntéza*

Bezprostrednými východiskovými produktmi pre syntézu izotiokyanátov boli aminoderiváty akridínu a benzakridínu. Na prípravu izotiokyanátov z príslušných amínov sa použila tiofosgénová metóda [15] a v prípade 1-izotiokyanátoakridínu a 5-izotiokyanátoakridínu i tiomočovínová metóda [16] a ditiokarbamatová metóda [17]. Posledné dve metódy sú síce pomerne zdĺhavé, ale pre prípravu niektorých izotiokyanátov môžu byť špecifické [18, 19].

Pri syntéze jednotlivých izotiokyanátov, ako aj ich medziproduktov sa postupovalo takto:

1-Izotiokyanátoakridín sa pripravoval podľa metódy G. R. Clemu, W. H. Perkina a M. I. T. Robinsona [20] kondenzáciou kyseliny antranilovej a *o*-chlórinitrobenzénu na kyselinu 2'-nitrodifenylamínkarbónovú-(2) a cyklizáciou tejto na 1-nitroakridón. Redukciou 1-nitroakridónu sa získal 1-amino-

5,10-dihydroakridín, ktorý sa acetyloval a oxydoval na 1-acetylamoakridín. 1-Aminoakridín vzniknutý hydrolyzou sa použil na prípravu izotiokyanátu metódou tiofosgénovou, tiomočovínovou a ditiokarbamátovou.

1-Aminoakridín sa pripravil aj metódou A. Alberta a B. Ritchieho [21], ktorá je oveľa jednoduchšia. Podľa tejto metódy sa 1-nitroakridón redukoval amalgamovaným hliníkom na 1-amino-5,10-dihydroakridín, ktorý sa bez predchádzajúcej acetylácie priamo oxydoval chloridom železitým na 1-aminoakridín.

Pri príprave 2-izotiokyanátoakridínu sa vychádzalo z kyseliny 4-nitroantranilovej, z ktorej sa kyselina 2-chlór-4-nitrobenzoová pripravila diazotáciou a Sandmeyerovou reakciou. Diazotácia sa uskutočnila jednak kyselinou nitrozylsírovou, jednak dusitanom a kyselinou soľnou na spôsob diazotácie 2,4-dinitroanilínu a *o*-nitroanilínu [22]. 2-Aminoakridín sa potom pripravil dvoma spôsobmi. Podľa metódy A. Alberta a A. H. Linnella [23] sa sodná soľ kyseliny 2-chlór-4-nitroantranilovej kondenzovala s anilínom na kyselinu 5-nitrodifenylamínkarbónovú-(2), ktorá sa cyklizáciou pôsobením  $\text{POCl}_3$  previedla na 5-chlór-2-nitroakridín a tento sa hydrolyzoval na 2-nitroakridón. Aminodihydroakridín vzniknutý dvojnásobnou redukciou nitroakridónu sa oxydoval vzduchom na 2-aminoakridín.

Pri druhom spôsobe prípravy 2-aminoakridínu sa vychádzalo z voľnej kyseliny 2-chlór-4-nitroantranilovej, ktorá sa kondenzovala s anilínom na kyselinu 5-nitrodifenylamínkarbónovú-(2) a táto sa cyklizáciou účinkom  $\text{POCl}_3$  previedla na 5-chlór-2-nitroakridín [24]. 2-Nitroakridón vzniknutý hydrolyzou sa redukoval na 2-aminoakridín metódou A. Alberta a B. Ritchieho [21]. Príslušný izotiokyanát sa potom pripravil z 2-aminoakridínu pôsobením  $\text{CSCl}_2$ .

3-Izotiokyanátoakridín sa pripravil z kyseliny antranilovej, ktorá sa diazotáciou a Sandmeyerovou reakciou previedla na kyselinu *o*-chlórbenzoovú [25] a ďalej sa nitrovala podľa Rupeho na kyselinu 2-chlór-5-nitrobenzoovú [26]. Táto sa kondenzovala s anilínom podľa S. M. Scherlinga a spolupracovníkov [27] na kyselinu 4-nitrodifenylamínkarbónovú-(2). Cyklizáciu podľa Ullmannovej [28] acylchloridovej metódy sa získal 3-nitroakridón, z ktorého sa metódou A. Alberta a B. Ritchieho [21] pripravil 3-aminoakridín. Tento sa napokon previedol na izotiokyanát pôsobením tiofosgénu.

Pri príprave 4-izotiokyanátoakridínu sa vychádzalo z kyseliny *o*-chlórbenzoovej, ktorá sa kondenzovala s anilínom jednak vo forme sodnej soli metódou Ullmannovou [24], jednak ako voľná kyselina metódou K. Lehstedta a K. Schradera [29]. Cyklizácia vzniknutej kyseliny 3'-nitrodifenylamínkarbónovej-(2) na zmes 4-nitroakridónov a 2-nitroakridónov, ako aj oddeľovanie vzniknutých produktov na jednotlivé zložky sa vykonali metódou A. A. Goldberga a W. Kellyho [30]. 4-Nitroakridón, ktorý pri tejto cyklizácii vzniká vo väčšom množstve ako jeho 2-izomér, spracoval sa ďalej podľa

metódy A. Alberta a B. Ritchieho [21] na 4-aminoakridín a z neho sa tiosfosgénom pripravil príslušný izotiokyanát.

Pri príprave 5-izotiokyanátoakridínu sa postupovalo podobne ako v predchádzajúcom prípade až po kyselinu *o*-chlórbenzoovú, ktorá sa kondenzovala s anilínom na kyselinu difenylamínkarbónovú-(2) [31]. Cyklizáciou tejto kyseliny účinkom  $\text{POCl}_3$  na 5-chlórakridín a nasledujúcou amináciou sa získal 5-aminoakridín [32]. Amín sa použil na prípravu izotiokyanátu metódou tiosfosgéovou, tiomočovínovou a ditiokarbamátovou.

9-Izotiokyanátobenz[a]akridín sa pripravil dvoma spôsobmi. Pri prvom spôsobe podľa F. Ullmanna [33] vzniká kondenzáciou *m*-toluyléndiamínu s 2-naftolom za katalytického účinku  $\text{ZnCl}_2$ . *m*-Toluyléndiamín sa pripravil redukciami 4-nitro-*o*-toluidínu aplikáciou metódy vychádzajúcej z 2,4-dinitrotoluénu [34].

Pri druhom spôsobe sa vychádzalo z 2-naftolu a *m*-fenyléndiamínu. Ich kondenzáciou sa podľa F. Gaessa a E. Elsaessera [35] získal N-(2-naftyl)-*m*-fenyléndiamín, ktorý sa ďalej podľa A. Alberta cyklizoval pôsobením kyseliny mravčej v glycerole na 9-aminobenz[a]akridín [36]. Pôsobením tiosfosgénu na amín vznikol príslušný izotiokyanát.

Pri príprave 10-izotiokyanátobenz[c]akridínu sa vychádzalo z 1-naftolu a *m*-fenyléndiamínu. Ich kondenzácia sa podľa V. Merza a H. Strassera [37] uskutočnila v atmosfére  $\text{CO}_2$ , pričom sa získal N-(1-naftyl)-*m*-fenyléndiamín. Tento sa cyklizoval opäť podľa A. Alberta [36] účinkom kyseliny mravčej na 10-aminobenz[c]akridín a pôsobením tiosfosgénu sa previedol na izotiokyanát.

### Experimentálna časť

#### *Zdokonalenie metódy A. A. Goldberga a W. Kellyho na rozdeľovanie zmesi 2-nitroakridónu a 4-nitroakridónu*

144 g (0,6 mólu) zmesi 2-nitroakridónov a 4-nitroakridónov sa rozdelí na 6 rovnakých dielov a každý z nich sa podrobí frakčnej kryštalizácii zo zriedeného pyridínu.

Postupuje sa nasledujúcim spôsobom: 24 g (0,1 mólu) zmesi 2-nitroakridónu a 4-nitroakridónu sa za varu rozpustí v 300 ml zriedeného pyridínu 5:1 (5 dielov pyridínu a 1 diel vody), pričom sa získajú tri podiely. Podiel *I* nie je rozpustný v zriedenom pyridíne ani za horúca a jeho odfiltrovaním sa získa 2,8 g látky. Ochladením filtrátu sa vylúči podiel *II* v množstve 3,4 g, ktorý sa opätovne odsaje. Z tohto filtrátu sa dokonaleým vyzrážaním vodou získa 12,7 g látky ako podiel *III*.

Pretože sa 4-nitroakridón rozpúšťa v pyridíne oveľa lepšie než 2-nitroakridón, podiel *I* obsahuje takmer čistý 2-nitroakridón, podiel *II* zmes 2-nitroakridónu a 4-nitroakridónu a podiel *III* prakticky čistý 4-nitroakridón. V súhlase s týmto sú i body topenia jednotlivých produktov (Goldberg a Kelly udávajú pre 4-nitroakridón b. t. 362—364 °C, pre 2-nitroakridón b. t. > 400 °C).

Podiel *II*, ktorý ešte obsahuje veľa 4-nitroakridónu, pridá sa k ďalšiemu dielu 24 g pôvodnej zmesi 2-nitroakridónu a 4-nitroakridónu a spracuje sa obdobne ako v predchádzajúcom prípade. Získa sa 3,8 g podielu *I*, 6,9 g podielu *II* a 13,4 g podielu *III*.

Podiel *II* z tohto rozdeľovania sa odloží stranou. Pri ostávajúcich štyroch dieloch zmesi 2-nitroakridónu a 4-nitroakridónu sa postupuje tým istým spôsobom ako pri prvých dvoch dieloch. Nakoniec sa získajú tri podiely *II*, ktoré sa ešte raz zo zriedeného pyridínu spoločne prekryštalujú.

Celkové výťažky jednotlivých produktov sú potom tieto: produkt *I* 19,8 g (13,6 %), produkt *II* 13,3 g (9,5 %), produkt *III* 87 g (60,4 %) a straty 23,9 g (16,5 %).

Produkt *I* má bod topenia nad 370 °C a odpovedá čistému 2-nitroakridónu. Produkt *II* obsahuje zmes 2-nitroakridónu a 4-nitroakridónu s b. t. 238—360 °C. Jeho ďalšie rozdeľovanie nemá už praktický význam. Produkt *III* s b. t. 360—362 °C odpovedá čistému 4-nitroakridónu.

*Zjednodušený spôsob izolácie aminoakridínov z reakčného prostredia po redukcii  
nitroakridónov metódou A. Alberta a B. Ritchieho*

40 g (0,065 mólu) nitroakridónu sa redukuje amalgamovanými stružlinami [21] a vzniknutý dihydroaminoakridín sa oxyduje FeCl<sub>3</sub> (Albert, Ritchie). Ďalej sa postupuje takto:

#### 1-Aminoakridín

Reakčná zmes po oxydácii chloridom železitým sa ochladí, zalkalizuje lúhom a vylúčená zrazenina sa odsaje a vysuší. Po vysušení sa rozotrie, extrahuje 3 × 300 ml alkoholu a spojené filtráty sa odparia do sucha. Získaná látka sa extrahuje éterom. Po odparení éteru vznikne surový produkt s b. t. 90—95 °C. Tento sa prekryštaluje z benzénu za prídania malého množstva aktívneho Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Voľným odparením benzénu sa vyzrážajú krásne oranžové kryštáliky 1-aminoakridínu s b. t. 106 °C. Výťažok je 8,5 g (26,5 %, počítané na nitroakridón).

#### 2-Aminoakridín

V tomto prípade sa reakčná zmes len zneutralizuje a vylúčená zrazenina sa odsaje, vysuší a extrahuje 3 × 300 ml alkoholu. Alkoholické extrakty sa povaria s aktívnym uhlím a za horúca sa odsajú. Ochladením sa vyzrážajú pekné oranžovočervené doštičky 2-aminoakridínhydrochloridu. Kryštalizačný lúh sa zahustí, opäť prečistí aktívnym uhlím a nechá sa kryštalovať. Dovedna sa získa 11,7 g 2-aminoakridínhydrochloridu (30 %, počítané na nitroakridón), ktorý možno priamo použiť na prípravu 2-izotio-kyanátoakridínu. Voľná báza sa pripraví zalkalizovaním zriedeným lúhom a prekryštalovaním zo zriedeného alkoholu (b. t. 228 °C).

#### 3-Aminoakridín

Izoluje sa z reakčnej zmesi obdobne ako 1-aminoakridín. Po odparení éteru sa surový produkt prekryštaluje z alkoholu. Získa sa 13 g 3-aminoakridínu vo forme žltých kryštálov s b. t. 213—214 °C (20 %, počítané na nitroakridón).

#### 4-Aminoakridín

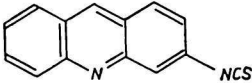
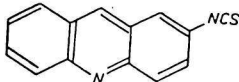
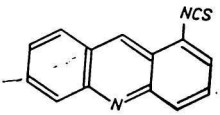
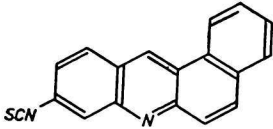
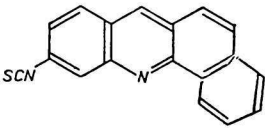
Reakčná zmes po oxydácii chloridom železitým sa ochladí a zalkalizuje lúhom. Vylúčená zrazenina sa odsaje, vysuší a za horúca extrahuje 2 × 500 ml alkoholu. Extrakt sa povarí s aktívnym uhlím a odsaje. Potom sa zriedi dvojnásobným objemom horúcej vody a nechá sa pomaly ochladiť. Vyzrážajú sa jemné ihličky hydratovaného 4-aminoakridínu o b. t. 171—173 °C. Prekryštalovaním zo zriedeného alkoholu sa získa 18 g čistého produktu (24,8 %, počítané na nitroakridón).

## Príprava izotiokyanátov akridínu a benzakridínu

3,9 g (0,02 mólu) aminoakridínu, resp. 4,9 g (0,02 mólu) aminobenzakridínu sa za tepla rozpustí v 200—400 ml chloroformu. Chloroformový roztok sa ochladí a za intenzívneho miešania sa pol hodiny pridáva do emulzie 2,73 g (0,024 mólu) tiosfosgénu v 150 ml H<sub>2</sub>O. Súčasne sa do reakčnej zmesi pridáva uhličitan vápenatý na otupenie kyslosti. Po pridaní všetkého roztoku amínu pokračuje sa v miešaní ešte pol hodiny (časť vzniknutého izotiokyanátu sa nachádza vo vodnej vrstve v podobe hydrochloridu). Pridaním malého množstva sódy sa uvoľní voľná báza, pričom sa vodná vrstva odfarbí a obidve vrstvy sa ostro oddeľia. Reakčná zmes sa odsaje od nezreagovaného CaCO<sub>3</sub>, chloroformová vrstva sa oddeľí a po vysušení chloridom vápenatým sa nechá chloroform voľne odpariť. Surový produkt sa extrahuje benzénom a čistí chromatograficky cez aktivovaný kyslíčnik hlinitý. Zahustením benzénového roztoku sa získa čistý izotiokyanátoakridín.

V prípade 3-izotiokyanátoakridínu je výhodnejšie prekryštalovať surový produkt z bezvodého acetónu za pridaní aktívneho uhlia, keďže tento je v benzéne veľmi málo rozpustný. Výťažky sú 31—34 %.

Tabuľka 1

Zlúčenina	Sumárny vzorec	M	Výťažky v %	B. t. °C Kofler	N %	
					vypočítané	zistené
	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S	236,28	37	174	11,85	11,77
	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S	236,28	31	167	11,85	11,99
	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S	236,28	32,6	122—3	11,85	11,98
	C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S	286,336	37,4	210	9,78	9,79
	C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S	286,336	39	192	9,78	9,84

Dusík sa stanovil podľa Dumasa.

1-*Izotiokyanátoakridín* a 5-*izotiokyanátoakridín* takto pripraviť nemožno. Ostatné syntetizované deriváty sú uvedené v tab. 1.

*Niektoré dôležitejšie vlastnosti syntetizovaných izotiokyanátov*

*Izotiokyanáty* akridínu a benzakridínu sú pekne kryštalujúce látky s ostrým bodom topenia. Najlepšie ich možno prekryštalovať z benzénu, prípadne acetónu. Dôležitá je ich rozpustnosť v alkohole za normálnej teploty z hľadiska testovania na mikroorganizmy. Táto rozpustnosť je veľmi slabá, približne  $3,25 \cdot 10^{-4}$  M. Oveľa lepšie ako rozpúšťadlo sa na tieto účely osvedčil dietylenglykol, pri ktorom možno dosiahnuť koncentráciu do  $7,5 \cdot 10^{-2}$  M.

Všetky syntetizované deriváty akridínu a benzakridínu sú slabé zásady. Ich hydrochloridy možno pripraviť len v bezvodom prostredí, napríklad v benzéne plynným chlorovodíkom. Rozpúšťajú sa v zriedených kyselinách o pH < 4. Zahriatím alebo dlhším prechovávaním týchto roztokov dochádza k hydrolyze skupiny —NCS. *Izotiokyanáty* akridínu a benzakridínu, ako aj ich hydrochloridy sú na vzduchu pomerne málo stáble, postupom času tmavnú.

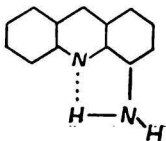
### Diskusia

Z piatich teoreticky možných monosubstituovaných derivátov akridínu sa pripravili len 2-, 3- a 4-*izotiokyanátoakridíny*, kým 1-*izotiokyanátoakridín* a 5-*izotiokyanátoakridín* nebolo možné pripraviť. Okrem toho sa syntetizovali aj deriváty benzakridínu, a to 9-*izotiokyanátobenz[a]akridín* a 10-*izotiokyanátobenz[c]akridín*. Všetky uvedené *izotiokyanáty* sa pripravili tiofosgénovou metódou z príslušných amínov.

Pri príprave 1-*izotiokyanátoakridínu* sa 1-nitroakridón redukoval jednak metódou G. R. Clemu, W. H. Perkina a M. I. T. Robinsona [20], jednak metódou A. Alberta a B. Ritchieho [21]. Ukázalo sa, že prvá metóda je vhodná len pre malé množstvá. Najmä extrakcia surového 1-acetylaminokridínu je veľmi zdĺhavá a je výhodnejšie, ak sa produkt neextrahuje, ale prečistí kryštalizáciou z metylalkoholu.

Oveľa jednoduchšia, rýchlejšia a pohodlnejšia je metóda A. Alberta a B. Ritchieho. Autori neudávajú výťažky a metódu opisujú len všeobecne pre všetky aminoakridíny.

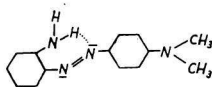
*Izotiokyanát* sa pripravoval bežným spôsobom, pôsobením tiofosgénu na amín v prostredí chloroformu a H<sub>2</sub>O. Reakcia však neprebíhala a namiesto *izotiokyanátu* sa opäť získal nezreagovaný amín. Príčina neúspechu vyplýva zo štruktúry 1-aminoakridínu, pri ktorom vodík primárnej aminoskupiny uzaviera s heterodusíkom susedného jadra vodíkovou väzbou päťčlánkový kruh [38]:



Vytváranie vodíkovej väzby má za následok aj silné zníženie zásaditosti pri tomto deriváte v porovnaní s ostatnými aminoakridínmi. 1-Aminoakridín ( $pK_a = 4,40$ ) je dokonca slabšou zásadou než sám akridín ( $pK_a = 5,60$ ).

Použitie tiomočovínovej a ditiokarbamátovej metódy bolo takisto neúspešné. Pravdepodobne to súvisí opäť so silne zníženou zásaditosťou tohto derivátu a s vytváraním vodíkovej väzby.

Nereaktivnosť 1-aminoakridínu je v úplnom súlade s doterajšími výsledkami sledovania syntézy izotiokyanátov pripravených z *o*-aminoazobenzénu a jeho derivátov. Tieto zlúčeniny, pri ktorých tiež dochádza k vytváraniu vodíkových väzieb, nebolo možné previesť na príslušný izotiokyanát, ak len nedošlo k určitým priestorovým zábranám [4].



Pri syntéze 2-izotiokyanátoakridínu sa kyselina 4-nitro-*o*-chlórbenzoová pripravila Sandmeyerovou reakciou z kyseliny antranilovej. Diazotácia sa uskutočnila jednak kyselinou nitrozylsírovou, jednak dusitanom a kyselinou soľnou.

Druhý spôsob je výhodnejší, pretože dáva vyššie výťažky a aj časove je oveľa úspornejší. Nasledujúca kondenzácia s anilínom sa vykonala tiež dvojakým spôsobom, a to s voľnou kyselinou 4-nitro-*o*-chlórbenzoovou a so sodnou soľou tejto kyseliny. Výhodnejšie je použiť voľnú kyselinu, ktorá poskytuje o 15—20 % vyššie výťažky ako jej sodná soľ.

Cyklizácia účinkom  $\text{POCl}_3$  prebieha hladko s pomerne dobrými výťažkami. Surový 5-chlór-2-nitroakridín je dostatočne čistý pre ďalšiu syntézu. Pri prekryštalovaní z chloroformu, v ktorom je výborne rozpustný, dochádza k značným stratám (až 25 %). Hydrolýza chlórderivátu na 2-nitroakridón je takmer kvantitatívna.

Pri použití metódy A. Alberta a A. H. Linnella [23] redukoval sa 2-nitroakridón chloridom cínatým na 2-aminoakridón. Izolácia produktu je pomerne obťažná. Po redukcii vzniká ťažko filtrovateľná gélovitá zrazenina. Výťažky sa pohybujú okolo 40—45 % (autori výťažky neudávajú). Ďalšou redukciou 2-nitroakridónu sodíkovým amalgámom a oxydáciou chloridom železitým získal sa 2-aminoakridín len v 36 % výťažku. Autori udávajú až 60 % výťažky, pri syntéze však pracujú len s nepatrnými množstvami látok (redukujú 0,4 g aminoakridónu). Zdá sa, že práve použitie väčšieho množstva látok zapríčiňuje zníženie výťažkov.

Nepomerne lepšie sa osvedčila metóda A. Alberta a B. Ritchieho [21], ktorá sa použila aj pri príprave 1-aminoakridínu. Ak sa však 2-nitroakridón vyzrážal z roztoku alkoholického líhu úplne už pred začatím pridávania



hliníkových stružlín, reakcia prebiehala len s nepatrnými výťažkami a Al stružliny ostávali v reakčnej zmesi nezreagované. Preto sa roztok 2-nitroakridónu okyslil len do prvého zákalu a zvyšok nitrozlučeny sa postupne vyzrážal až v priebehu redukcie. Izolácia 2-aminoakridínu po oxydácii chloridom železitým, ako ju opisujú autori, je príliš zdĺhavá. Oveľa výhodnejšie je izolovať 2-aminoakridín v podobe hydrochloridu. Výťažky získané touto metódou sú približne dvojnásobné v porovnaní s výťažkami získanými metódou A. Alberta a A. H. Linnella [23].

Príprava izotiokyanátu tiofosfénovou metódou prebieha pomerne hladko. Na rozdiel od bežného postupu je však potrebné reakčnú zmes na konci reakcie zalkalizovať sódou, keďže  $\text{CaCO}_3$  svojou zásaditosťou nestačí na uvoľnenie izotiokyanátoakridínu z roztoku jeho hydrochloridu.

Pri syntéze 3-izotiokyanátoakridínu sa uskutočňuje cyklizácia kyseliny 4-nitrodifenylamínkarbónovej-(2) na 3-nitroakridón podľa Ullmannovej [28] acylchloridovej metódy (výťažky 90 %). Cyklizácia účinkom kyseliny sírovej neprebíha [28]. Pri použití  $\text{POCl}_3$  ako cyklizačného činidla vzniká nejednotný produkt obsahujúci okrem malého množstva 5-chlór-3-nitroakridínu najmä 3-nitroakridón. 3-Aminoakridín sa pripravil redukciou 3-nitroakridónu podľa metódy A. Alberta a B. Ritchieho [21] amalgamovaným hliníkom. Izolácia čistého produktu je veľmi zdĺhavá. Výťažky sú oniečo nižšie ako v prípade 2-aminoakridínu. K väčším stratám dochádza práve pri izolácii produktu.

Príslušný izotiokyanát sa pripravil z 3-aminoakridínu tiofosfénovou metódou.

Pri príprave 4-izotiokyanátoakridínu veľké ťažkosti spôsobovala kondenzácia *m*-nitroanilínu s kyselinou *o*-chlórbenzoovou. Túto kondenzáciu sa podarilo úspešne uskutočniť až po mnohonásobnom zopakovaní syntézy. Metóda K. Lehmstedta a K. Schradera [29], ktorí vychádzali z voľnej kyselina *o*-chlórbenzoovej a *m*-nitroanilínu, dávala len negatívne výsledky. Prvé pokusy s metódou Ullmannovou [24] boli síce pozitívne, ale výťažky boli veľmi nízke. Hľadali sa príčiny neúspechu syntézy a zistilo sa, že závisí najmä od dokonalej aktivácie Cu katalyzátora. Po odstránení tejto závady výťažky stúpili na 40 %. Nadbytočný *m*-nitroanilín, ktorý sa v reakčnej zmesi nachádzal v podobe hydrochloridu, získal sa späť vyzrážaním amoniakom. Takto získaný surový *m*-nitroanilín, ktorý obsahoval niečo  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ako nečistotu, znovu sa použil pri opakovaní syntézy. Je zaujímavé, že výťažky stúpili na 59 %. Pri opakovaní syntézy s čistým *m*-nitroanilínom za pridania malého množstva chloridu amónneho výťažky boli takisto 59 %. Je zrejmé, že chlorid amónny pôsobí na syntézu katalyticky. Pravdepodobne ide len o zvýšenie katalytického účinku práškovitej medi, ktorej katalytický účinok sa prejavuje viac v kyslom prostredí, kým v alkalickom prostredí silne klesá.



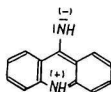
Chlorid amónny pôsobí potom ako pufovacie činidlo; udržuje v prvých fázach reakcie v reakčnej zmesi slabo kyslé prostredie.

Cyklizáciou kyseliny 3'-nitrodifenylamínkarbónovej-(2) sa získala zmes dvoch produktov: 4-nitroakridón v množstve asi 40 % a 2-nitroakridón v množstve asi 20 %. Nitroakridóny sa rozdeľovali na základe rôznej rozpustnosti jednotlivých derivátov v zriedenom pyridíne.

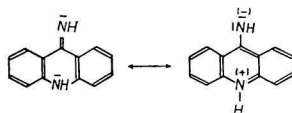
Syntéza vlastného izotiokyanátu z amínu prebieha obdobne ako v predchádzajúcich prípadoch.

5-Izotiokyanátoakridín sa pripravoval z príslušného amínu tiofosgénovou metódou trojakým spôsobom: v prostredí acetónu, v ktorom je 5-aminoakridín dobre rozpustný, v prostredí 1 N-HCl podľa A. E. S. Fairfulla a D. A. Peaka [19], ktorí takto pripravili 9-fenyl-2,7-diizotiokyanátofen-antridín, a nakoniec bežným spôsobom v prostredí chloroformu. V posledných dvoch prípadoch bol však 5-aminoakridínhydrochlorid, resp. voľný amín len čiastočne rozpustný, takže sa pracovalo so suspenziou.

Syntéza 5-izotiokyanátoakridínu tiofosgénovou metódou nebola úspešná ani pri jednom z uvedených pokusov. Príčina neúspechu spočívala v štruktúre 5-aminoakridínu, pre ktorý sa spočiatku navrhla štruktúra akridónimínu [39, 40]. Neskôr r. 1957 A. V. Karjakin a A. V. Šablja [41] na základe podrobného rozboru infračervených spektier tohto derivátu pripisovali mu štruktúru 5-iminoakridónu s intramolekulovou ionizáciou:



Jeho skutočnú štruktúru možno však najlepšie vyjadriť len mezomérym vzorcom



pričom skutočná štruktúra, ako to potvrdzujú infračervené spektrá, je bližšia štruktúre II. Iminoskupiny týchto krajných štruktúr s tiofosgénom nereagujú. Z tých istých dôvodov bola neúspešná aj tiomočovínová a ditiokarbamátová metóda.

Syntéza 9-aminobenz[a]akridínu kondenzáciou *m*-toluyléndiamínu s 2-naftolom prakticky neprebíha (výťažky 0,6 %). Oveľa úspešnejšia je syntéza tohto derivátu cez N-(2-naftyl)-*m*-fenyléndiamín.

Pri príprave N-(2-naftyl)-*m*-fenyléndiamínhydrochloridu obišiel sa nepríjemný spôsob čistenia voľnej bázy vákuovou destiláciou, ktorá zapríčiňuje aj značné straty na výťažkoch, a zásada po prekryštalovaní z alkoholu sa zrie-

denou kyselinou soľnou priamo previedla na príslušný hydrochlorid. Kondenzácia N-(2-naftyl)-*m*-fenyléndiamínhydrochloridu s kyselinou mravčou na rozdiel od predchádzajúcej metódy prebieha s uspokojivými výťažkami.

9-Aminobenz[a]akridín sa pôsobením tiofosgénu previedol na izotiokyanát obvyklým spôsobom vo vodno-chloroformovom prostredí.

Pri príprave 10-izotiokyanátobenz[c]akridínu je priebeh kondenzácie *m*-fenyléndiamínu s 1-naftolom veľmi zdĺhavý. Trvá 22 hodín, pričom je dobre, ak prebieha nepretržite. Izolácia surového hydrochloridu N-(1-naftyl)-*m*-fenyléndiamínu naráža na veľké ťažkosti pri filtrácii. Veľké objemy s jemnou vločkovitou zrazeninou hydrochloridu sú prakticky bežným spôsobom nefiltrovateľné. Zrazenina hydrochloridu sa preto oddelila od kryštalizačného lúhu vytlačením vo vrecúsku z hustej tkaniny. Výťažky čistého produktu po prečistení s aktívnym uhlím sa pohybujú okolo 40 %.

Kondenzácia a cyklizácia N-(1-naftyl)-*m*-fenyléndiamínu prebieha niečo horšie než v prípade 9-aminobenz[a]akridínu.

10-Izotiokyanátobenz[c]akridín sa pripravil z príslušného aminoakridínu tiofosgénovou metódou. Syntéza prebieha hladko s obdobnými výťažkami ako pri predchádzajúcom deriváte.

· · · Ďakujem inž. O. Liškovi, C. Sc., za starostlivé vykonanie analýz:

### Súhrn

V rámci štúdia syntézy a biologického účinku izotiokyanátov syntetizovali sa nové izotiokyanáty odvodené od akridínu a benzakridínu, pri ktorých sa predpokladal špecifický zásah do metabolických a regulačných procesov živých buniek.

Z piatich monosubstituovaných derivátov akridínu sa pripravili 2-, 3- a 4-izotiokyanátoakridíny, kým 1-izotiokyanátoakridín a 5-izotiokyanátoakridín nebolo možné pripraviť.

Ďalej sa syntetizovali 9-aminobenz[a]akridín a 10-aminobenz[c]akridín. Všetky uvedené deriváty sa pripravili tiofosgénovou metódou z príslušných amínov.

Neúspech syntézy 1-izotiokyanátoakridínu je zapríčinený vytváraním vodíkovej väzby primárnej aminoskupiny 1-aminoakridínu s heterodúsikom susedného jadra. Syntéza 5-izotiokyanátoakridínu zlyháva na nereaktivnosti akridónimínovej štruktúry 5-aminoakridínu.

Pre prípravu aminoakridínov redukciou nitroakridónov sa najlepšie osvedčila metóda A. Alberta a B. Ritchieho. Pri tejto metóde sa obišiel zdĺhavý a zložitý proces pri izolácii jednotlivých aminoakridínov z reakčného prostredia.

Výpracovala sa presná metóda na rozdelenie zmesi 2-nitroakridónu a 4-nitroakridónu, predtým len zbežne opísaná.

# ЭФИРЫ ИЗОТИОЦИАНОВОЙ КИСЛОТЫ (VI) СИНТЕЗ ИЗОТИОЦИАНАТОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИДИНА И БЕНЗАКРИДИНА

ПАВОЛ КРИСТИАН

Кафедра органической химии Словацкой высшей технической школы  
в Братиславе

## Выводы

В рамках изучения синтеза и биологического действия *изотиоцианатов* синтезировались новые *изотиоцианаты* отведенные от акридина и бензакридина, у которых предполагалось специфическое действие до метаболических и регуляционных процессов живых клеток.

Из пяти монозамещенных производных акридина приготовились 2-, 3-, и 4-*изотиоцианатоакридины*, пока что 1- и 5-*изотиоцианатоакридины* не удалось приготовить.

Дальше синтезировались 9-аминобенз(а)акридин и 10-аминобенз(с)акридин. Все приведенные производные приготовились тиофосгеновым методом из соответствующих аминов.

Неудача синтеза 1-*изотиоцианатоакридина* причинена возникновением водородной связи первичной аминогруппы 1-аминоакридина с гетероазотом соседнего кольца. Синтез 5-*изотиоцианатоакридина* не удается из-за нереакциспособности акридониминного строения 5-аминоакридина.

Для приготовления аминоакридинов восстановлением нитроакридонов самые лучшие результаты дает метод А. Алберта и Б. Ритчи. У этого метода избежалось длительному и сложному процессу при изоляции отдельных аминоакридинов из реакционной среды.

Разработан точный метод для деления смеси 2- и 4-нитроакридонов, раньше описан лишь очень бегло.

Поступило в редакцию 1. 11. 1960 г.

# ISOTHIOCYANSÄUREESTER (VI) SYNTHESE VON ISOTHIOCYANSÄUREESTER-DERIVATEN DES ACRIDINS UND BENZACRIDINS

PAVOL KRISTIÁN

Lehrstuhl für organische Chemie an der Slowakischen Technischen Hochschule  
in Bratislava

## Zusammenfassung

Im Rahmen des Studiums der Synthese und biologischen Wirkung von *Isothiocyansäureestern* wurden neue *Isothiocyansäureester*, welche vom Acridin und Benzacridin abgeleitet sind und bei denen man einen spezifischen Eingriff in die metabolischen und Regulationsprozesse lebender Zellen voraussetzte, synthetisiert.

Unter den fünf monosubstituierten Derivaten des Acridins wurden das 2-, 3- und 4-*Isothiocyansäureester-acridin* hergestellt, wogegen es nicht möglich war, das 1- und 5-*Isothiocyansäureester-acridin* herzustellen.

Weiter wurden das 9-Aminobenz[*a*]acridin und das 10-Aminobenz[*c*]acridin synthetisiert. Alle angeführten Derivate wurden mittels der Thiophosgenmethode aus den entsprechenden Aminen hergestellt.

Der Misserfolg der Synthese des 1-*Iso*thiocyansäureester-acridins wird durch die Bildung einer Wasserstoffbindung der primären Aminogruppe des 1-Aminoacridins mit dem Heterostickstoff des benachbarten Kerns verursacht. Die Synthese des 5-*Iso*thiocyansäureester-acridins schlägt infolge der Nichtreaktivität der Acridoniminstruktur des 5-Aminoacridins fehl.

Für die Herstellung der Aminoacridine durch Reduktion der Nitroacridone bewährte sich am besten die Methode von A. Albert und B. Ritchie. Bei dieser Methode wurde der langwierige und komplizierte Prozess bei der Isolierung der einzelnen Aminoacridine aus dem Reaktionsmilieu umgangen.

Es wurde eine genaue Methode der Trennung eines Gemischs der 2- und 4-Nitroacridone ausgearbeitet, welche vorerst nur flüchtig beschrieben wird.

In die Redaktion eingelangt den 1. 11. 1960

#### LITERATÚRA

1. Antošk K., Hulka A., Kristián P., Drobnica L., Nemeč P., Chem. zvesti 13, 27 (1959). — 2. Kristián P., Hulka A., Antošk K., Nemeč P., Drobnica L., Chem. zvesti 13, 103 (1959). — 3. Antošk K., Chem. zvesti 14, 105 (1960). — 4. Antošk K., Chem. zvesti 14, 187 (1960). — 5. Antošk K., Kristián P., Hulka A., Rusina R., Nemeč P., Drobnica L., Chem. zvesti 14, 365 (1960). — 6. Nemeč P., Drobnica L., Kristián P., Hulka A., Antošk K., Bratislavské lekárs. listy 38, 305 (1958). — 7. Nemeč P., Drobnica L., Antošk K., Kristián P., Hulka A., Horáková K., Neoplasma 2, 207 (1958). — 8. Nemeč P., Drobnica L., Antošk K., Kristián P., Hulka A., *Ďalšie štúdiium syntézy a biologického účinku izotiokyanátov*, Biologické práce SAV (v tlači). — 9. Browning C. H., Gilmour W., J. Path. Bact. 18, 144 (1913). — 10. Garratini S., Mor C., Panizzari G. P., Vegeto A., Atti soc. lombarda sci. med. biol. 9, 120 (1954).
11. Amato F. D., Caryologia 2, 229 (1952). — 12. Pullman A., Compt. rend 222, 392 (1946). — 13. Mutsaers W., Nature 165, 397 (1950). — 14. Nemeč P., Drobnica L., Antošk K., Kristián P., Hulka A., *Aromatické izotiokyanáty*, Biologické práce SAV, zoš. 9 (1958). — 15. Rathke A., Ber. 5, 799 (1872). — 16. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 3, New York 1955, 735. — 17. Slotta H. K., Dressler H., Ber. 63, 888 (1930). — 18. Baxter J. N., Cyerman-Graig J., Moyle M., White R. A., J. Chem. Soc. 1956, 659. — 19. Fairfull A. E. S., Peak D. A., J. Chem. Soc. 1955, 796. — 20. Clemo G. R., Perkin W. H., Robinson M. I. T., J. Chem. Soc. 1924, 1751.
21. Albert A., Ritchie B., J. Soc. Chem. Ind. 50, 120 (1941). — 22. Fierz-David A. E., *Farbenchemie*, 1946, 235—236. — 23. Albert A., Linnell A. H., J. Chem. Soc. 1936, 1616. — 24. Ullmann F., Ann. 355, 312 (1907). — 25. Graebe C., Ann. 276, 55 (1893). — 26. Rupe H., Ber. 30, 1097 (1897). — 27. Scherling S. M., Bras J. G., Jakubowitch A. J., Worobjova E. I., Sergejev A. P., Ann. 516, 218 (1935). — 28. Ullmann F., Bader W., Lebhart H., Ber. 40, 4798 (1907). — 29. Lehmsstedt K., Schrader K., Ber. 70, 838 (1937). — 30. Goldberg A. A., Kelly W., J. Chem. Soc. 1945, 102.
31. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 2, New York 1943, 15. — 32. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 3, New York 1955, 53. — 33. DRP 130360; Friedländer 6, 482 (1900—1902). — 34. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 2, New York 1943, 160. — 35. Gaess F., Elsaesser E., Ber. 26, 975 (1893). — 36. Albert A., J. Chem. Soc. 1948, 1255. — 37. Merz V., Stras-

ser H., J. prakt. Chem. (2), 60, 546 (1899). — 38. Albert A., Goldacre R., J. Chem. Soc. 1943, 454. — 39. Turnbull N. H., J. Chem. Soc. 1945, 441. — 40. Albert A., Ritchie B., J. Chem. Soc. 1943, 458. — 41. Karjakin A. V., Šablja A. V., Dokl. Akad. nauk. SSSR 116, 969 (1957).

Do redakcie došlo 1. 11. 1960

*Adresa autora:*

*Inž. Pavol Kristián, C. Sc., Bratislava, Kollárovo nám. 2, Chemický pavilón SVŠT.*