

IZOTIOKYANÁTY (VIII) **ŠTÚDIUM SYNTÉZY DIIZOTIOKYANÁTOV A AMINOIZOTIOKYANÁTOV AKRIDÍNU**

P. KRISTIÁN, K. ANTOŠ, A. HULKA, P. NEMEC, L. DROBNICA

Katedra organickej chémie a Katedra technickej mikrobiológie a biochémie Slovenskej
vysokej školy technickej v Bratislave

Jedným z biologicky najzaujímavejších derivátov akridínu je 5-aminoakridín. Jeho antibakteriálna účinnosť je veľmi vysoká, takže sa používa i v medicíne [1, 2]. Nie menej zaujímavá je aj jeho účinnosť mutagénna [3] a cytostatická [4].

Pokúsili sme sa preto syntetizovať také izotiokyanáty akridínu, pri ktorých by pôvodná štruktúra s aminoskupinou v polohe 5 ostala zachovaná. Konkrétne šlo o syntézu 1-izotiokyanáto-5-aminoakridínu, 2-izotiokyanáto-5-aminoakridínu a 3-izotiokyanáto-5-aminoakridínu. Ako bezprostredné medzi-produkty pre syntézu týchto derivátov sme použili príslušné diamíny.

Už v predchádzajúcich prácach [5, 6] sme poukázali na to, že 5-aminoakridín v dôsledku svojej akridónimínovej štruktúry s tiofosgénom nereaguje. Predpokladali sme preto, že pri 1,5-diaminoakridíne, 2,5-diaminoakridíne a 3,5-diaminoakridíne bude s tiofosgénom reagovať len aminoskupina viazaná na nedusíkatom jadre akridínu.

Znáмым biologicky účinným derivátom akridínu je aj 2,8-diaminoakridín, čiže proflavín. Má obdobné antibakteriálne [7], mutagénne [8] a cytostatické [9] vlastnosti ako 5-aminoakridín. Reakcia 2,8-diaminoakridínu s tiofosgénom nás zaujímala i z teoretického hľadiska, keďže pri proflavíne na rozdiel od predchádzajúcich diaminoakridínov sú obidve aminoskupiny rovnocenné. Na základe toho sme predpokladali, že reakciou s tiofosgénom vznikne príslušný diizotiokyanát.

Syntéza

Pri syntéze 1-izotiokyanáto-5-aminoakridínu sa vychádzalo z 1-nitro-5-chlórakridínu, ktorý sa získal obdobne ako v prípade 1-nitro-5-izotiokyanátoakridínu [10]. 1-Nitro-5-chlórakridín sa nasledujúcou amináciou a redukciou previedol na 1,5-diaminoakridín [10]. Izotiokyanát sa potom pripravoval metódou tiofosgéovou [11], tiomočovínovou [12] a ditiokarbamátovou [13].

2,5-Diaminoakridín potrebný na syntézu 2-izotiokyanáto-5-aminoakridínu sa pripravil metódou A. Alberta a W. Gledhilla [14] z kyseliny 5-nitrodifenylamínkarbónovej-(2) cez 2-nitro-5-chlórakridín. Tento sa amináciou previedol na 5-amino-2-nitroakridín, ktorého redukciou sa získal 2,5-diaminoakridín. Príslušný izotiokyanát sa pripravoval metódou tiofosgéovou, tiomočovínovou a ditiokarbamátovou.

Pri príprave 3-izotiokyanáto-5-aminoakridínu sa vychádzalo z kyseliny *o*-chlórbenzoovej a z monoacetyl-*p*-fenyléndiamínu. Kondenzáciou týchto zlúčenín sa pripravila kyselina 4'-acetaminodifenylamínkarbónová-(2), ktorá sa cyklizáciou kyselinou sírovou previedla na 3-aminoakridón. Ďalej sa postupovalo podľa metódy A. Alberta a R. Royera [15]. 3-Aminoakridón sa chlorouhličitanom etylnatým previedol na 3-uretánoakridón a tento účinkom POCl₃ na 5-chlór-3-uretánoakridín. Amináciou podľa metódy A. Alberta a W. Gledhilla [14] sa získal 5-amino-3-uretánoakridín a z neho hydrolyzou kyselinou bromovodíkovou 3,5-diaminoakridín. Na prípravu príslušného izotiokyanátu sa okrem metódy tiofosgénovej použila i metóda tiomočovínová a ditiokarbamátová.

2,8-Diizotiokyanátoakridín sa z príslušného diaminoakridínu pripravil tiofosgénovou metódou. Potrebný diaminoakridín sa získal kondenzáciou kyseliny štavelovej a *m*-fenyléndiamínu v glycerole za katalytického účinku ZnCl₂ [16].

Experimentálna časť

Príprava 2,8-diizotiokyanátoakridínu

5 g (0,044 mólu) tiofosgénu sa emulguje v 200 ml vody. Do emulzie tiofosgénu pridáva sa za miešania priebehom $\frac{3}{4}$ hodiny roztok 4,18 g (0,02 mólu) 2,8-diaminoakridínu v 500 ml chloroformu. Počas pridávania roztoku diamínu sa kyslosť reakčnej zmesi otupuje uhličitanom vápenatým a nakoniec malým množstvom sódy do slabo alkalického reakcie. Po pridaní chloroformového roztoku amínu sa v miešaní reakčnej zmesi pokračuje ešte $\frac{1}{2}$ hodiny. Reakčná zmes sa od nezreagovaného CaCO₃ odsaje, chloroformová vrstva sa oddelí a vysuší chloridom vápenatým. Po odparení chloroformovej vrstvy do sucha sa zvyšok extrahuje za tepla 400 ml benzénu. Ochladený benzénový roztok sa prečistí cez kolónku s aktivovaným Al₂O₃. Zahustením benzénového roztoku sa vyzráža 2,8-diizotiokyanátoakridín v podobe jemných žltkastých ihličiek s b. t. 200 °C (Kofler). Výťažok je 2 g, t. j. 34 % teórie. 2,8-Diizotiokyanátoakridín je dobre rozpustný v chloroforme a v benzéne, veľmi slabo rozpustný v acetóne a v alkohole.

Pre C₁₅H₇N₃S₂ (*M* = 293,35)

vypočítané	S = 21,86	N = 14,32
zistené	S = 21,68	N = 14,22

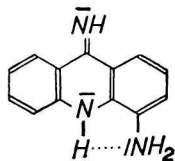
Dusík sa stanovil podľa Dumasa.

Diskusia

Z izotiokyanátov akridínu uvedených v úvode sa podarilo syntetizovať jedine 2,8-diizotiokyanátoakridín, kým 1-izotiokyanáto-5-aminoakridín, 2-izotiokyanáto-5-aminoakridín a 3-izotiokyanáto-5-aminoakridín nebolo možno pripraviť.

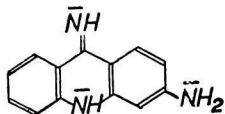
Všetky izotiokyanáty, pri ktorých zlyhala tiofosfénová metóda, pripravovali sa tiež metódou tiomočovínovou a ditiokarbamátovou. Ani tieto metódy neboli však úspešné.

Príčina neúspechu syntézy 1-izotiokyanáto-5-aminoakridínu opäť spočívala, podobne ako pri 1-aminoakridíne [5], vo vytváraní vodíkovej väzby; v tomto prípade pravdepodobne medzi vodíkom na heterodusíku a voľným elektrónovým párom na dusíku aminoskupiny v polohe 1:

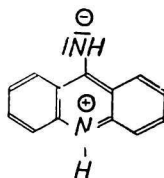


Vodíková väzba blokováním voľného elektrónového páru na dusíku zabráňuje možnosti mezomérie smerom k ionizovanej forme iminoakridónu.

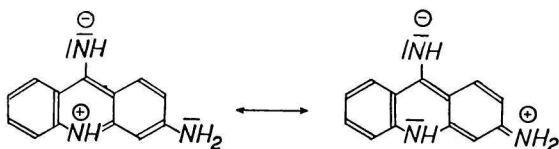
Pri syntéze 2-izotiokyanáto-5-aminoakridínu sa spočiatku predpokladalo, že aminoskupina v polohekuvo východiskovom 2,5-diaminoakridíne má tautomérnu akridónimíniovú štruktúru:



Takáto štruktúra by vznik izotiokyanátu v polohe 2 len uľahčovala. Podľa A. V. Karjakina a A. V. Šable, ako sme uviedli aj v predchádzajúcich prácach [5, 6], infračervené spektrum 5-aminoakridínu dokazuje, že tento derivát má akridónimínovú štruktúru s intramolekulovou ionizáciou:

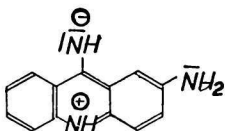


Za predpokladu, že táto štruktúra ostáva zachovaná aj pri 2,5-diaminoakridíne, dostane sa druhá aminoskupina v polohe 2 do vodivého spojenia s iminoskupinou jadra, pričom krajný benzénový kruh nadobúda *p*-chinoidnú štruktúru:

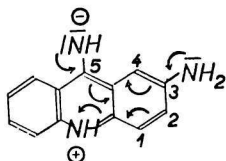


Takáto štruktúra je potom príčinou neúspechu uvedených metód pri syntéze 2-izotiokyanáto-5-aminoakridínu, pretože len primárna aminoskupina s voľným elektrónovým párom na dusiku je schopná reagovať za vzniku izotiokyanátu.

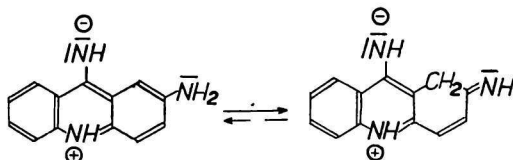
Príčina neúspechu syntézy 3-izotiokyanáto-5-aminoakridínu opäť vyplýva zo štruktúry 3,5-diaminoakridínu, ktorú možno na základe ionizovanej akridónimínovej štruktúry 5-aminoakridínu vyjadriť takto:



V takomto prípade je aminoskupina v polohe 3 akoby izolovaná od stredného a krajného jadra molekuly akridínu, keďže iminoskupina v polohe 5 so záporným nábojom a s dvoma voľnými elektrónovými pámi pôsobí proti smeru tejto aminoskupiny. Heterodusík s kladným nábojom je vodivo spojený jednak s iminoskupinou v polohe 5, jednak s dvojitou väzbou susedného benzénového kruhu. Dvojitá väzba medzi uhlíkmi 3,4 má potom charakter izolovanej dvojitej väzby a benzénový kruh, na ktorom je aminoskupina viazaná, nemá vyslovene aromatický charakter:



Preto môže aminoskupina 3,5-diaminoakridínu viazaná v polohe 3 ľahko podliehať amino-imínovej tautomérii:



Práve možnosť takejto tautomérie je pravdepodobne príčinou neúspechu prípravy 3-izotiokyanáto-5-aminoakridínu. Správnosť takéhoto predpokladu potvrdzuje aj chovanie 2-naftylamínu. Pri tomto deriváte, ktorý takisto vykazuje amino-imínovú tautomériu, tiofosgénová metóda sa na prípravu izotiokyanátu vôbec nehodí. 2-Naftylizotiokyanát možno však s dobrými výťažkami pripraviť rozkladom N- β -naftyltiomočoviny varom v chlórbenzéne

podľa J. N. Baxtera a spolupracovníkov [17]. 1-Naftylylamín, ktorý nevykazuje amino-imínovú tautomériu, dáva s tiofosgénom až 90 % výťažky 1-naftylylizotiokyanátu [18].

Príprava 3-izotiokyanáto-5-aminoakridínu obdobným spôsobom ako v prípade 2-naftylylizotiokyanátu nebola úspešná. Monoaryltiomočovina potrebná na syntézu sa pripravuje metódou P. Clermonta [19] z príslušného amino-hydrochloridu a rodanidu amónneho vo vodnom prostredí. Pri monohydrochloride 3,5-diaminoakridínu je protón viazaný na heterodusík [20]. Dihydrochlorid, ktorý je veľmi nestály, vzniká len pri veľmi nízkych hodnotách pH a vo vodnom prostredí sa okamžite hydrolyzuje na monohydrochlorid. Tento už s rodanidom amónnym za vzniku monoaryltiomočoviny nereaguje:



Pri príprave 2,8-diizotiokyanátoakridínu je čiastočnou závadou slabšia rozpustnosť proflavínu v chloroforme. Selektívne prevedenie jednej z aminoskupín 2,8-diaminoakridínu na izotiokyanatú skupinu takisto nie je možné, pretože tvoriaci sa monoizotiokyanát môže reagovať s aminoskupinou východiskového diaminoakridínu alebo s aminoskupinou druhej molekuly vzniknutého monoizotiokyanátu, pričom pravdepodobne dochádza k vzniku medzimolekulových tiomočovinových väzieb.

Ďakujeme inž. O. Liškovi, C. Sc., za starostlivé urobenie analýzy.

Súhrn

Práca sa zapodieva problémom syntézy 1-izotiokyanáto-5-aminoakridínu, 2-izotiokyanáto-5-aminoakridínu, 3-izotiokyanáto-5-aminoakridínu a 2,8-diizotiokyanátoakridínu z príslušných diaminoakridínov.

Na základe štruktúry 5-aminoakridínu sa predpokladalo, že i za predpokladu nereaktivity aminoskupiny v polohe 5 bude možné ostávajúcu aminoskupinu previesť na izotiokyanát. Zistilo sa však, že pri 1,5-diaminoakridíne, 2,5-diaminoakridíne a 3,5-diaminoakridíne nie je možné dosiaľ známymi metódami pripraviť príslušný izotiokyanát. Príčiny neúspechu pri 1,5-diaminoakridíne spočívajú vo vytváraní vodíkovej väzby vodíka na heterodusíku s dusíkom aminoskupiny v polohe 1, pri 2,5-diaminoakridíne v možnosti vzniku *p*-chinoidnej štruktúry aminoskupiny v polohe 2 s ionizovanou formou akridónimínu a napokon pri 3,5-diaminoakridíne v možnosti vzniku amino-imínovej tautomérie aminoskupiny v polohe 3.

V práci je opísaná aj syntéza doteraz nesyntetizovaného 2,8-diizotiokyanátoakridínu tiofosgénovou metódou.

ЭФИРЫ ИЗОТИОЦИАНОВОЙ КИСЛОТЫ (VIII)
ИЗУЧЕНИЕ СИНТЕЗА ДИИЗОТИОЦИАНАТОВ
И АМИНОИЗОТИОЦИАНАТОВ АКРИДИНА

П. КРИСТИАН, К. АНТОШ, А. ГУЛКА, П. НЕМЕЦ, Л. ДРОБНИЦА

1. афедра органической химии и Кафедра технической микробиологии и биохимии
Словацкой высшей технической школы в Братиславе

Выводы

В работе обсуждается проблема синтеза 1-изотиоцианато-5-амиоакридина, 2-изотиоцианато-5-амиоакридина, 3-изотиоцианато-5-амиоакридина и 2,8-диизотиоцианатоакридина из соответствующих диаминоакридинов.

На основании структуры 5-амиоакридина предполагалось, что и при условии нереактивности аминогруппы в положении 5, будет возможно остающуюся аминогруппу перевести на изотиоцианат. Однако было обнаружено, что из 1,5-диамино-, 2,5-диамино- и 3,5-диаминоакридинов нельзя до сих пор известными методами приготовить соответствующий изотиоцианат. Причины неуспеха находятся в 1,5-диамино-, акридине в творбе водородной связи водорода гетероазота с азотом аминогруппы в положении 1, в 2,5-диаминоакридине в возможности возникновения *n*-хиноидной структуры аминогруппы в положении 2 с ионизированной формой акридонимина и наконец в 3,5-диаминоакридине в возможности возникновения аминиминовой таутомерии аминогруппы в положении 3.

В работе описывается также и синтез до сих пор несинтезировавшегося 2,8-диизотиоцианатоакридина тиофосгеновым методом.

Поступило в редакцию 30. 1. 1961 г.

ISOTHIOCYANSÄUREESTER (VIII)
STUDIUM DER SYNTHESE VON DIISOTHIOCYANSÄUREESTERN
UND AMINOISOTHIOCYANSÄUREESTERN DES ACRIDINS

P. KRISTIÁN, K. ANTOŠ, A. HULKA, P. NEMEC, L. DROBNICA

Lehrstuhl für organische Chemie und Lehrstuhl für technische Mikrobiologie und Biochemie an der Slowakischen Technischen Hochschule in Bratislava

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Problem der Synthese des 1-Isothiocyansäureesters des 5-Aminoacridins, des 2-Isothiocyansäureesters des 5-Aminoacridins, des 3-Isothiocyansäureesters des 5-Aminoacridins und des 2,8-Diisothiocyansäureesters des Acridins aus den zugehörigen Diaminoacridinen.

Auf der Grundlage der Struktur des 5-Aminoacridins wurde angenommen, dass es auch unter der Voraussetzung der Nichtreaktivität der Aminogruppe in Stellung 5

möglich sein wird, die verbleibende Aminogruppe in den Isothiocyansäureester überzuführen. Es wurde jedoch festgestellt, dass es bei den 1,5-Diamino-, 2,5-Diamino- und 3,5-Diaminoacridinen nicht möglich ist, mit den bisher bekannten Methoden den zugehörigen Isothiocyansäureester herzustellen. Die Ursachen dieses Misserfolgs beruhen beim 1,5-Diaminoacridin in der Bildung einer Wasserstoffbindung des am Heterostickstoff gebundenen Wasserstoffs mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe in Stellung 1, beim 2,5-Diaminoacridin in der Möglichkeit der Entstehung einer *p*-chinoiden Struktur der Aminogruppe in Stellung 2 mit der ionisierten Form des Acridonimins, und schliesslich beim 3,5-Diaminoacridin in der Möglichkeit der Entstehung einer Aminoimintautomerie der Aminogruppe in Stellung 3.

Diese Arbeit enthält auch die Beschreibung der Synthese des bisher nichtsynthetisierten 2,8-Diisothiocyansäureesters des Acridins mittels der Thiophosgenmethode.

In die Redaktion eingelangt den 30. 1. 1961

LITERATÚRA

1. Albert A., Goldacre R., J. Chem. Soc. 1946, 716. — 2. Rubbo S. D., Albert A., Maxwell M., Brit. J. Exptl. Path. 23, 69 (1942). — 3. Amato F. D., Caryologia 2, 229 (1952). — 4. Garratini S., Mor C., Panizzari G. P., Vegeto A., Atti Soc. lombarda sci. med. biol. 9, 120 (1954). — 5. Kristián P., *Izotiokyanáty (VI)*, Chem. zvesti 15, 333 (1961). — 6. Kristián P., *Izotiokyanáty (VII)*, Chem. zvesti 15, 641 (1961). — 7. Browning C. H., Gilmour W., J. Path. Bact. 18, 144 (1913). — 8. Brenner S., Benzen S., Barner L., Nature (London) 182, 583 (1958). — 9. Rubbo S. D., Brit. J. Exptl. Path. 28, 1 (1947). — 10. Hampton A., Magrath D., J. Soc. Chem. 1949, 1008.
11. Rathke A., Ber. 5, 799 (1872). — 12. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 3, 735, New York 1955. — 13. Slotta H. K., Dressler H., Ber. 63, 888 (1930). — 14. Albert A., Gledhill W., J. Soc. Chem. Ind. 61, 159 (1942). — 15. Albert A., Royer R., J. Chem. Soc. 1949, 1148. — 16. Albert A., J. Chem. Soc. 1941, 121. — 17. Baxter J. N., Cymerman—Craig J., Moyle M., White R. A., J. Chem. Soc. 1956, 659. — 18. Dyson G. M., Hunter R. F., Chem. News 134, 4—5 (1927). — 19. de Clermont P., Ber. 9, 446 (1876). — 20. Craig P. D., Short N. L., J. Chem. Soc. 1945, 441.

Do redakcie došlo 30. 1. 1961

Adresa autorov:

Inž. Pavol Kristián, C. Sc., doc. inž. Kamil Antoš, C. Sc., inž. Alexander Hulka, Elen korešpondent SAV Pavol Nemeč, inž. Ludovít Drobnica, C. Sc., Bratislava, Kollárovo nám. 2, Chemický pavilón SVŠT.