

Винахід відноситься до біоорганічної хімії, зокрема до одержання похідних 9-аміноакридину, і може використовуватися при синтезі біологічно активних речовин.

Акридинілювання амінокомпонентів (одержання похідних 9-аміноакридину заміщенням атома водню в амінокомпоненті акридин-9-ільною групою) є ключовою стадією при одержанні похідних 9-аміноакридину, серед яких відомо багато ефективних протипухлинних і противірусних препаратів [Demeunynck M. Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy// Current Pharmaceutical design.- 2001.-Vol.7.-P. 703-1.724].

Найближчим з відомих способів одержання похідних 9-аміноакридину до способу, що заявляється, є використання 9-метоксіакридину при кип'ятінні аміну або його гідрохлориду в метанолі протягом 4-8 годин [Kelly D. P., Mack P. O., Martin R. F., Wakelin L. P. G., David P. DNA-binding compounds - synthesis and intercalating properties of a peptide-diamino diacridine // Int. J. Pept. Protein Res. - 1985. - Vol. 26, №4.-P.400-406].

Так, за способом-прототипом етиловий естер (акридин-9-іламіно)-оцтової кислоти 1 одержують кип'ятінням протягом 10 годин розчину 9-метоксіакридину і гідрохлориду етилового естеру гліцину в абсолютному метанолі. Суміш охолоджують, осад, що випав, відфільтровують і промивають на фільтрі метанолом до відсутності 9-метоксіакридину у фільтраті. Осад висушують у вакуумі. Вихід сполуки 1-90%. Продукт за даними ТШХ забруднений акридоном (1-2%).

Недоліками застосування 9-метоксіакридину в метанолі є той факт, що у випадку використання гідрохлоридів амінів кінцевий продукт забруднений домішкою акридону. Крім того, при наявності в структурі аміну лабільних зв'язків можливий їхній метаноліз. Останнє є особливо актуальним при синтезі акридинілюваних похідних амінокислот, у зв'язку з тим, що найчастіше стадією, що передує акридинілюванню, є деблокування аміногрупи, що здійснюється дією надлишку HCl у діоксані. При цьому часто неблоковані похідні є олієподібними речовинами, у силу того, що утримують на собі надлишкову (понад стехіометричну кількість) HCl і воду. Обидва ці компоненти призводять до трансформації 9-метоксіакридину в акридон [Сулейздис Я. Й. Синтез, свойства и биологическая активность аминакридинов. Дисс.... канд. хим. наук. Одесса, 1996].

В основу винаходу поставлено задачу - розробити спосіб одержання похідних 9-аміноакридину, в якому, шляхом зміни умов і реагентів, в присутності яких здійснюють взаємодію 9-метоксіакридину з амінокомпонентом, забезпечити підвищення виходу цільових продуктів, за рахунок виключення домішок акридону, розширення функціональних можливостей та спрощення способу.

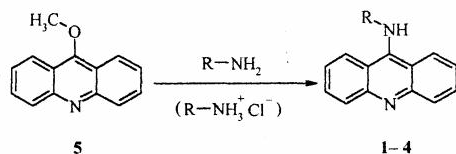
Поставлена задача вирішується в способі одержання похідних 9-аміноакридину, що передбачає взаємодію 9-метоксіакридину з амінокомпонентом або його гідрохлоридом з наступним виділенням цільових продуктів тим, що реакцію здійснюють при кімнатній температурі в присутності суміші карбонату натрію, гідрокарбонату натрію, води, хлористого метилена та бутанолу-1, при наступному співвідношенні вказаних реагентів, моль:

9-метоксіакридин	1
амінокомпонент	1.2-1.4
карбонат натрію	2.6-2.8
гідрокарбонат натрію	2.6-2.8
вода	170-200
хлористий метилен	45-50
Бутанол-1	0.7-8

Новим у винаході, що заявляється, є обробка при кімнатній температурі 9-метоксіакридином амінокомпонента або його гідрохлориду у лужному двофазному водно-органічному середовищі, що утворено водним розчином карбонату та бікарбонату натрію (водна фаза) та розчином бутанолу-1 у хлористому метилени.

При застосуванні менших за вказаних кількостей бутанолу-1 для завершення реакції потрібно більший час, а при застосуванні більших його кількостей утрудняється виділення й очищення продукту.

Похідні 9-аміноакридину (1-4) за способом, що заявляється, одержують, додаючи при кімнатній температурі й інтенсивному перемішуванні 9-метоксіакридин (5) до суміші амінокомпонента, насиченого водного розчину карбонату і бікарбонату натрію, хлористого метилена і бутанолу-1. Через 2-3 години водну й органічну фази розділяють, органічну фазу промивають водою, висушують і виділяють продукт реакції осадження його з розчину дією петролейного ефіру при сильному охолодженні. Відповідні гідрохлориди можуть бути отримані додаванням розчину HCl у діоксані чи в діетиловому ефірі до органічної фази.



де R=CH₃OCOCH₂ (1); 4-CH₃C₆H₅ (2); 3-CH₃OC₆H₅ (3); C₆H₅NH (4)

Спосіб, що заявляється, підтверджується наступними прикладами.

Приклад 1. Синтез етилового естеру (акридин-9-іламіно)-оцтової кислоти (1).

Додали при перемішуванні 0.209г (0.001моль) 9-метоксіакридину до суміші 0.276г (0.0026моль) карбонату натрію, 0.219г (0.0026моль) гідрокарбонату натрію, 0.151г (0.0012моль) гідрохлориду метилового естеру гліцину, 3мл води, 2мл хлористого метилена та 0.005мл бутанолу-1. Суміш інтенсивно перемішували 2 години. Органічний шар відокремили, промили дистильованою водою (3×1мл), висушили сульфатом натрію. Для одержання вільної основи додали 10мл петролейного етеру, витримали при -18°C 12 годин, осад, що випав, відфільтрували і перекристалізували з петролейного етеру. Вихід 0.258г (92%) вільної основи 1. За даними ТШХ домішки, що перевищують 0.05%, відсутні.

Для одержання гідрохлориду до висушеного органічного шару при охолодженні до 0°C додали 0.6мл 4М розчину HCl у діоксані і 2мл діетилового етеру. Через 1 годину гідрохлорид, що випав, відфільтрували, промили на фільтрі діетиловим етером (2×5мл) і висушили у вакуумі. Одержали 0.303г (96%) гідрохлориду 1. За даними ТШХ домішки, що перевищують 0.05%, відсутні.

Дані наведені в таблиці.

Приклад 2. Синтез N-(акридин-9-іл)-4-метиланіліну (2).

Вказану сполуку отримували аналогічно прикладу 1, але замість гідрохлориду метилового естеру гліцину використовували п-толуїдин.

Дані наведені в таблиці.

Приклад 3. Синтез N-(акридин-9-іл)-3-метоксіаніліну (3).

Вказану сполуку отримували аналогічно прикладу 1, але замість гідрохлориду метилового естеру гліцину використовували м-анізидин.

Дані наведені в таблиці.

Приклад 4. Синтез N1-феніл-N2-(акридин-9-іл)-гідразину гідрохлориду (4).

Вказану сполуку отримували аналогічно прикладу 1, але замість гідрохлориду метилового естеру гліцину використовували гідрохлорид фенілгідразину та проводили синтез в атмосфері аргону.

Дані наведені в таблиці.

Як видно з таблиці способів, що заявляється, дозволяє отримувати цільові сполуки з кращими виходами та з меншою кількістю домішок у порівнянні з відомим способом.

Таблиця

Порівняльні виходи сполук 1-4 за способом, що заявляється,
та за способом-прототипом

Сполука	Спосіб, що заявляється		Спосіб-прототип	
	Вихід, %	% Домішок	Вихід, %	% Домішок
1(виходячи з гідрохлориду)	92-96(основа)	<0.05	90	1-2
2(виходячи з основи)	90(основа)	<0.05	61	<0.05
3(виходячи з основи)	78(основа)	<0.05	62	<0.05
4(виходячи з гідрохлориду)	95(гідрохлорид)	<0.05	75	<0.05