

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

205958

(11)

(B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 19 04 79

(21) (PV 2677-79)

(40) Zveřejněno 29 08 80

(45) Vydáno 02 05 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 215/28

(75)

Autor vynálezu

ULRICH MIROSLAV,
NOVÁČEK ALOIS doc. ing. DrSc., Ústí nad Labem a
HOŘICKÝ MILOŠ, Praha

(54) Způsob přípravy 5,7-dichlor-8-chinolinolu

Vynález se týká způsobu přípravy 5,7-dichlor-8-chinolinolu, známého a používaného chemoterapeutika s význačnými antimikrobiálními, antifungálními i antivirovými účinky, který se připravuje chlorací 8-chinolinolu (dále pro stručnost oxinu) v prostředí silných kyselin.

Dosavadní způsob výroby byl založen na chloraci oxinu v koncentrované kyselině chlorovodíkové (NSR patent č. 767098) nebo v 30% kyselině sírové, podle čs. patentu č. 143181. Jak se však ukázalo při realizaci v technickém měřítku, oba uvedené postupy měly určité nedostatky, a to zejména kolísání výtěžků při práci v prostředí kyseliny chlorovodíkové, popřípadě nutnost dalšího čištění surové látky při chloraci v kyselině sírové, aby se získal konečný produkt vyhovující kvality.

Nyní bylo nalezeno, že chlorace oxinu probíhá překvapivě dobře také v podstatně zředěnější kyselině sírové, s vynikajícími výtěžky a s vysokou kvalitou produktu, který již není nutno pro použití ve farmaceutické

praxi dále čistit, postupuje-li se tak, jak je dále popsáno.

Původní technologie podle čs. patentu č. 143181 spočívala v použití asi 30% kyseliny sírové v přebytku 1,4 mol, jako rozpouštědla oxinu i jako chloračního média. Po ukončení chlorace se k reakčnímu roztoku po zředění vodou přidalo redukční činidlo, například pyrosiřičitan sodný, neutralizační alkalicky reagujícím činidlem vyloučený produkt se odfiltroval, překrystaloval a vysušil. Teprve v této formě byl použitelný pro farmaceutickou praxi. Provozní výtěžky činily kolem 70 % teorie, čistota podle příslušné normy činila nejméně 98 % oxinu v sušině.

Tuto technologii podstatně zlepšuje způsob přípravy 5,7-dichlor-8-chinolinolu chlorací 8-chinolinolu plynným chlorem v prostředí zředěné kyseliny sírové a redukcí reakčního roztoku po chloraci, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se 8-chinolinol nejprve rozpouští v 5 až 15%, s výhodou 12% vodném roztoku kyseliny sírové, obsahujícím 0,5 až 1,0 mol, s výhodou 0,7 mol

této kyseliny, potom se do tohoto roztoku zavádí plynný chlor v množství 2,5 až 3,0, s výhodou 2,7 až 2,8 mol, vztaženo na 1 mol výchozího 8-chinolinolu, při teplotě 10 až 50 °C, s výhodou 18 až 25 °C, načež se výšechlorované a oxidační produkty redukuje pyrosiřičitanem sodným ve vodném roztoku hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo hydroxidu amonného, za přítomnosti neionogenního smáčedla, za současné neutralizace kyseliny sírové při teplotě 10 až 50 °C, s výhodou 18 až 35 °C, a vyloučený produkt se izoluje.

Způsob podle vynálezu je výhodný jednak provedením v prostředí podstatně zředěnější kyseliny sírové, a tím i nižší spotřebou neutralizačního činidla, což přispívá k ekonomizaci výroby, jednak konstantními dobrými výtěžky produktu, který ve všech analytických parametrech vykazuje zlepšení kvality, takže je přímo použitelný pro zpracování do aplikačních forem. Souhrn těchto příznivých výsledků znamená další technický pokrok při výrobě významného chemoterapeutika.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení.

Příklad 1

60 g 8-chinolinolu se rozpustí v roztoku 14 ml koncentrované kyseliny sírové a 180 ml vody a zfiltruje se s aktivním uhlím. Při teplotě 18 až 25 °C se uvede 82 g chloru a míchá se 30 minut. Při teplotě 18 až 30 °C se připustí roztok 90 g pyrosiřičitanu sodného ve 150 ml vody, smísený s roztokem 70 ml 25% čpavkové vody ve 300 ml vody a 4 ml neionogenního smáčedla. Směs se

míchá 2 hodiny při teplotě 30 až 35 °C, pak se zředí 1200 ml vody, 1 hodinu se míchá, po 1 hodině stání v klidu se vyloučený produkt odsaze a promyje vodou do ztráty reakce na chloridy a sírany. Získá se 76 g (tj. 86 % teorie) 5,7-dichlor-8-hydroxychinolinolu s teplotou tání 180 až 183 °C.

Příklad 2

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo čpavkové vody použije roztoku 37,4 g hydroxidu sodného ve stejném objemu vody. Získá se 75 g (tj. 85 % teorie) 5,7-dichlor-8-hydroxychinolinolu, teplota tání 179 až 181 °C, obsah 99,4 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 5,7-dichlor-8-chinolinolu chlorací 8-chinolinolu plynným chlorem v prostředí zředěné kyseliny sírové a redukcí reakčního roztoku po chloraci, vyznačující se tím, že se 8-chinolinol nejprve rozpouští v 5 až 15%, s výhodou 12% vodném roztoku kyseliny sírové, obsahujícím 0,5 až 1,0 mol, s výhodou 0,7 mol této kyseliny, potom se do tohoto roztoku zavádí plynný chlor v množství 2,5 až 3,0, s výhodou 2,7 až 2,8 mol, vztaženo na 1 mol výchozího 8-chinolinolu, při teplotě 10 až 50 °C, s výhodou 18 až 25 °C, načež se výšechlorované a oxidační produkty redukuje pyrosiřičitanem sodným ve vodném roztoku hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo hydroxidu amonného, za přítomnosti neionogenního smáčedla, za současné neutralizace kyseliny sírové při teplotě 10 až 50 °C, s výhodou 18 až 35 °C, a vyloučený produkt se izoluje.