

30 marca 1928 r.

COTD 33/34



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 7127.

Kl. 12 p 1.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft
(Frankfurt n. M., Niemcy).

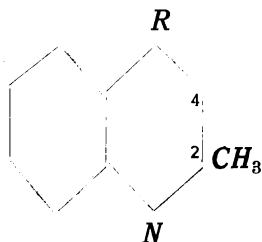
Sposób otrzymywania pochodnych chinoliny.

Zgłoszono 21 września 1926 r.

Udzielono 9 marca 1927 r.

Wykryto, że nieznanne dotychczas 4-aminochinoliny, posiadające w położeniu 2 podstawnik nienasycony lub pochodne chinolin rzeczonych, działające zabójczo na bakterje, są cennymi produktami pod względem farmaceutycznym.

Nowe związki otrzymuje się, skoro w pochodnych 2-metylo-chinoliny o wzorze



w którym *R* może oznaczać chlorowiec, alkoksy-grupę, grupę hydrazynową, karba-

minową lub resztę karbazydową, jak również ich podstawione w pierścieniu pochodne, zastąpić w dowolnej kolejności resztę *R* — resztą aminową, grupę zaś 2-metylową przeprowadzić w resztę styrylową.

Można np. postępować w sposób następujący:

1. 4-halogeno lub 4-alkoksypochodną, zawierającą w położeniu 2 — grupę styrylową ogrzewa się z amonjakiem lub aminą pierwszo- lub drugorzędową.

2. Redukuje się 4-hydrazynopochodną chinoliny, zawierającą w położeniu 2 grupę styrylową.

3. Amidy kwasu chinolino-4-karbonowego, zawierające w położeniu 2 — grupę styrylową, obrabia się solami kwasów podtlenochlorowcowemi.

4. Azydy kwasu chinolino-4-karbono-

wego, zawierające w położeniu 2-grupę styrylową, rozszczepia się w obecności wody lub alkoholu i hydrolizuje powstałe w tym ostatnim wypadku moczniki.

5. 4-halegeno-4-alkoksy-4-hydrazyno-4-karbamino- lub 4-karbażydo-2-metylochinoliny przeprowadza się jednym ze sposobów 1-4 w 4-amino-2-metylochinoliny i tę ostatnią kondensuje z aldehydami aromatycznymi.

Przykład I. Kondensując za pomocą chlorku cynkowego 4-chloro-2-metylochinoliny (Ber 20 (1887) str. 952) z benzaldehydem otrzymuje się 2-styrylo-4-chlorochinoliny, punkt topliwości 117°.

Ogrzewając ten związek z 10%-ym alkoholowym roztworem amonjaku w ciągu 10 godzin w temperaturze 210—220°, otrzymuje się 2-styrylo-4-aminochinoliny, którą od niezmienionego produktu wyjściowego oddziela się rozcieńczonym zimnym kwasem octowym i oczyszcza wykrystalizowując z rozcieńczonego alkoholu; produkt topi się, rozkładając się w temperaturze 173—175°.

Przykład II. Podobnie otrzymaną z 4-chloro-6-etoksy-2-metylochinoliny (Punkt topliwości 80°) i benzaldehydu 2-styrylo-4-chloro-6-etoksychinoliny (Punkt topliwości 120°) przeprowadza się 10%-ym alkoholowym roztworem amonjaku w 2-styrylo-4-amino-6-etoksychinoliny. Punkt topliwości nowego związku wynosi 212°, jego glikolan ($C_{19}H_{18}N_2O \cdot C_2H_4O_3$) topi się w temperaturze 273°.

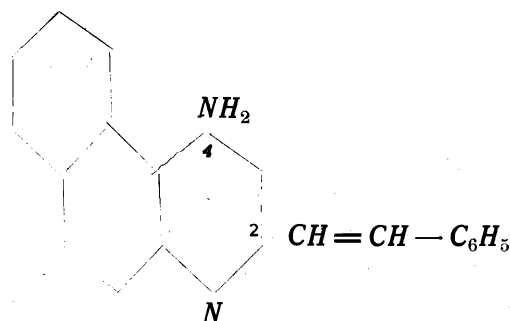
Przykład III. W ten sam sposób otrzymaną przez zadanie alkoholaniem sodowym 2-styrylo-4-chloro-6-etoksychinoliny 4,6-bisetoksy-2-styrylochinoliny (Punkt topliwości 134°) ogrzewa się z roztworem alkoholowym amonjaku i otrzymuje pochodną chinoliny otrzymaną w przykładzie II.

Przykład IV. Zadając 2-styrylo-4-chlorochinoliny fenylhydrazyną, otrzymuje się chlorowoderek 2-styrylo-4-fenylhydrazynochinoliny w postaci żółtego proszku. Po

zarobieniu 1 części tego związku 10-cio-krotną ilością 80%-ego kwasu octowego i dodaniu stopniowo w temperaturze 60—70°, 1 części pyłku cynkowego, żółty związek fenylhydrazyny przechodzi po kilkogodzinnej mieszaniu do roztworu. 2-styrylo-4-aminochinoliny z rozcieńczonego wodą i przesączonego roztworu wytrąca się amonjakiem. W celu oczyszczenia rozpuszcza się ją ponownie w rozcieńczonym kwasie octowym, poczem wytrąca amonjakiem i wykrystalizowuje z alkoholu (Punkt topliwości 173—175°).

Przykład V. W sposób podobny, zadając fenylhydrazyną 2-styrylo-4-chloro-6-etoksychinoliny, otrzymuje się 2-styrylo-4-fenylhydrazyno-6-etoksychinoliny, która po zredukowaniu przechodzi w 2-styrylo-4-amino-6-etoksychinoliny identyczną ze związkiem otrzymanym w przykładzie II.

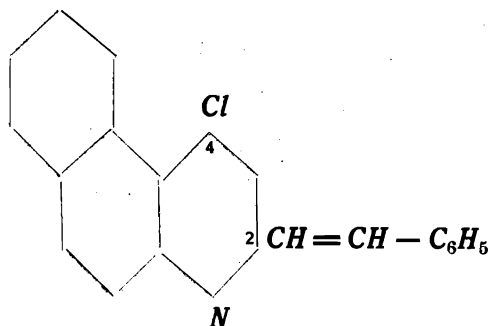
Przykład VI. β -nafto-py-2-styrylo-4-aminochinoliny



tworzy się podczas 4-godzinnej ogrzewania w temperaturze 190° β -nafto-py-2-styrylo-4-chlorochinoliny z alkoholowym roztworem amonjaku. Zawartość rury, wysuszoną do sucha, wygotowuje się w bardzo rozcieńczonym kwasie solnym. Po ostudzeniu, z wyciągu osadza się chlorowoderek nowej zasady, zabarwiony zlekką na żółto. Rozpuszcza się on nadzwyczaj słabo w zimnej wodzie i nieco łatwiej w gorącej. Otrzymana zasada topi się po rozpuszczeniu jej uprzedniem w alkoholu i odparowaniu w temperaturze 226—227°. Użyta jako mate-

rjał wyjściowy β -nafto-py-2-styrylo-4-chlorochinolina daje się otrzymać np. w sposób następujący:

β -nafto-py-4-chloro-2-metylochinoliny, otrzymaną zapomocą gotowania związku tlenowego (porównaj Ber. 21/1888) str. 532) z tlenochlorkiem fosforowym i po wykryształizowaniu z alkoholu topiącą się w temperaturze 200° kondensuje się (w postaci zasady) z aldehydem benzoesowym, dodając nieznaczna ilość $Zn Cl_2$ w temperaturze 130° . Tworzący się stale zielono zabarwiony produkt kondensacji oddziela się następnie, dodając alkoholowego kwasu solnego do otrzymanego ze stopu wyciągu chloroformowego i osadza go acetonem w postaci chlorowodoru związku styrylowego. Ten ostatni ma kolor żółtka. Otrzymana w sposób zwykły z soli kwasu solnego zasada β -nafto-py-2-styrylo-4-chlorochinoliny o wzorze:



topi się po uprzednim rozpuszczeniu jej w alkoholu i acetonie i odparowaniu w temperaturze 128° . Roztwór jej zabarwiony słabo na kolor niebiesko-fioletowy fluoryzuje.

Przykład VII. Równoważne ilości cząsteczkowe 4-amino-6-etoksy-2-metylochinoliny (otrzymanej po 6-godzinnem ogrzewaniu do temperatury w przybliżeniu 200° 5 części 4-chloro-6-etoksy-2-metylochinoliny o punkcie topliwości 80° , z 20 częściami roztworu alkoholowego amonjaku i po rozpuszczeniu otrzymanego związku aminowego w alkoholu i od-

pędzeniu tegoż, punkt topl. 195°) i *m*-nitrobenzaldehydu otrzymuje się, mieszając w kwasie octowym po dodaniu nieznacznej ilości chlorku cynkowego, w ciągu 3 godzin w temperaturze $140-150^{\circ}$. Po upływie tego czasu mieszanina się zestala. Żółtą krystaliczną papkę zarabia się rozcieńczonym kwasem solnym, odsącza i przemywa kolejno wodą, alkoholem i eterem. Otrzymany produkt jest chlorowodorkiem 2,3'-nitrostyrylo-4-amino-6-etoksychinoliny i nie rozpuszcza w żadnym ze stosowanych rozpuszczalników. Zawiesza się go w wodzie gorącej i redukuje, dodając nieco kwasu solnego, żelazem sproszkowanym. Z przesączu, otrzymanego po odsączeniu na gorąco żelaza sproszkowanego w postaci mazi osadza się po dodaniu roztworu soli kuchennej jednochlorowodorek 2,3'-aminostyrylo-4-amino-6-etoksychinoliny w postaci żółtego proszku krystalicznego, który po ostudzeniu odsącza się, rozpuszcza w wodzie gorącej i przez dodanie kwasu octowego i roztworu węglanu sodowego przeprowadza w wolną zasadę. Jest ona proszkiem krystalicznym, który po przekryształizowaniu z alkoholu rozcieńczonego topi się w temperaturze 182° .

Przykład VIII. 2,74 g amidu kwasu 2-styrylochinolino-4-karbonowego rozpuszcza się w 100 cm^3 90%-ego kwasu octowego i roztwór rzeczony wlewa szybko do ostudzonego do 10° i niedosyconego podbrominem roztworu (otrzymanego z 1 g bromu i 4,6 g 88%-ego ługu potasowego rozpuszczonych w 500 cm^3 wody), do którego w celu osadzenia aminy dodano 110 g wodorotlenku potasowego i rozpuszczonego w 300 cm^3 wody.

Miesza się jeszcze w ciągu mniej więcej godziny mieszaninę w temperaturze $0-3^{\circ}$, poczem dodaje 200 cm^3 ługu sodowego o 40° Bé i ogrzewa czas dłuższy (około 3 godzin) w temperaturze $60-70^{\circ}$. Nierozpuszczoną w ługu sodowym część odsącza się, przemywa wodą, rozpuszcza

na zimno w bardzo rozcieńczonym kwasie octowym i osadza amonjakiem. Otrzymaną z zasady sól kwasu solnego przekrystalizowuje się, rozpuszcza w wodzie i osadza ponownie amonjakiem. Związek wykrysztalizowany z rozcieńczonego alkoholu ma postać igiełek, topiących się w temperaturze 173°. Służący jako materiał wyjściowy amid otrzymuje się w sposób następujący:

187 części wagowych kwasu 2-metylochinolino-4-karbonowego ogrzewa się z dodatkiem lub bez dodatku chlorku cynkowego z nadmiarem aldehydu benzoowego (150 g) w ciągu kilku godzin w temperaturze 140—150°. Stop uwalnia się od nadmiaru aldehydu benzoowego zapomocą przemywania alkoholem, lub zapomocą odpędzania z parą wodną i kwas oczyszcza przez sól sodową. Otrzymany kwas 2-styrylochinolino-4-karbonowy estryfikuje się w sposób zwykły alkoholem metylowym lub etylowym i kwasem siarkowym lub solnym (eter metylowy topi się w temperaturze 98° etylowy — w temperaturze 77°). 1 część estru metylowego lub etylowego, zadaną 200 cz. amonjaku rozpuszczonego w alkoholu metylowym pozostawia się przez czas dłuższy w temperaturze pokojowej lub ogrzewa przez kilka godzin w naczyniu zamkniętem w temperaturze 120°. Amid kwasu 2-styrylochinolino-4-karbonowego osadza się w postaci ciała białego. Punkt topliwości (z chlorobenzolu) = 274°.

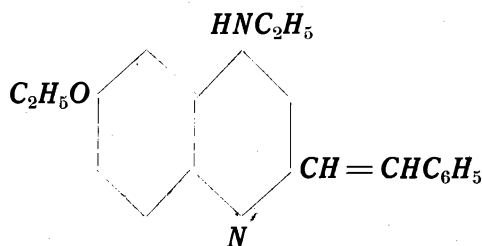
Przykład IX. 2,89 g azydu kwasu 2-styrylochinolino-4-karbonowego rozpuszcza się w 100 cz. 50%-ego kwasu octowego, roztwór ochładza się lodem i dodaje doń odrazu roztwór, zawierający 0,7 g azotynu sodowego w 25 cm³ wody. Wydziela się natychmiast osad żółty azydu. Ten ostatni nie oddziela się lecz wyciąga eterem, poczem wyciąg eterowy wyklóca węglanem sodowym, następnie zaś wodą. Eter odpę-

dza się ostrożnie na łaźni wodnej, pozostały zaś roztwór alkoholowy ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 3 godzin, w temperaturze wrzenia. Następnie alkohol odpędza się, i pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu. Otrzymany w ten sposób mocznik topi się w temperaturze 202°. Zmydlenie jego uskutecznia się przez ogrzewanie w rurze 1 części mocznika z 20 częściami stężonego kwasu solnego w ciągu około 6 godzin. Zawartość rury rozcieńcza się nieznaczną ilością wody, odsącza żółtą sól kwasu solnego, przekrystalizowuje z wody, rozpuszcza w wodzie ponownie i z roztworu wytrąca amonjakiem 2-styrylo-4 aminochinolinę. Z rozcieńczonego alkoholu związek krystalizuje w postaci igieł, których punkt topliwości wynosi 173°.

Hydrazyd otrzymuje się przez ogrzewanie w ciągu około 4 godzin, w temperaturze 120° 50 części estru etylowego kwasu 2-styrylochinolino-4-karbonowego (otrzymanego według przykładu VIII) z 20 częściami bezwodnej hydrazyny (w nadmiarze) i 20 częściami alkoholu. Produkt uwalnia się, przemywając wodą, od nadmiaru hydrazyny, poczem przemywa alkoholem i eterem. Hydrazyd w alkoholu rozpuszcza się z trudnością i topi się w temperaturze 215°.

Przykład X. Kondensując 4-chloro-6-etoksy-2-metylochinolinę z *m*-nitrobenzaldehydem, otrzymuje się z 2,3'-nitrostyrylo-4-chloro-6-etoksychinolinę, która, po ogrzaniu do 220° z alkoholowym roztworem amonjaku, daje trudnorozpuszczalny wodoochlorek 2,3'-nitrostyrylo-4-amino-6-etoksychinoliny. Redukując ten ostatni żelazem, otrzymuje się zeń 2,3'-amino-styrylo-4-amino-6-etoksychinolinę, która pod względem swych własności tworzenia soli, punktu topliwości i punktu topliwości swych nieszanin jest identyczna ze związkiem, otrzymanym według przykładu VII.

Przykład XI.



2-styrylo-4-etyloamino-6-etoksychinolina:

5 g 2-styrylo-4-chloro-6-etoksychinaldyny ogrzewa się w rurze w ciągu 10 godzin w temperaturze 210—220° z 15 cm³ alkoholowego 25%-ego roztworu etyloaminy i 10 cm³ alkoholu. Produkt strącony odsącza się, rozpuszcza w gorącej wodzie, zasadę wytrąca amonjakiem i przekrystalizowuje z rozcieńczonego alkoholu. Jest to związek lekko zabarwiony na żółto o punkcie topności 178°.

Glikolan topi się rozkładając się w temperaturze 214—216°.

Przykład XII. 2-styrylo-4-dwuetyloamino-6-etoksychinolina:

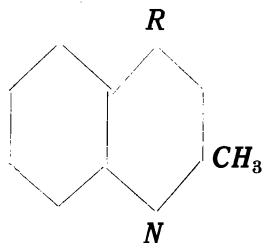
10 g 2-styrylo-4-chloro-6-etoksychinoliny, 15 g alkoholu, 15 g dwuetyloaminy ogrzewa się w rurze w temperaturze 200—210° w ciągu 10 godzin, poczem oddestylowuje dwuetyloaminę i alkohol, pozostałość rozpuszcza w kwasie solnym rozcieńczonym, zasadę wytrąca amonjakiem. Zasada jest łatworozpuszczalna w alkoholu, eterze, chloroformie, acetonie, topi się w temperaturze 103°.

Związek ten można otrzymać również np.

ogrzewając w ciągu 10 godzin w temperaturze 200—210° 4-chloro-6-etoksychinaldyny z alkoholowym roztworem dwuetyloaminy i przeprowadzając otrzymaną 4-dwuetyloamino-6-etoksychinaldyny (punkt topności 74°) zapomocą aldehydu benzoowego i chlorku cynkowego w odnośny związek styrylowy.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania pochodnych chinoliny, znamienny tem, że w pochodnych 2-metylochinoliny lub w pochodnych, podstawionych w pierścieniu o wzorze ogólnym



w którym *R* może oznaczać bądź atom chlorowca, bądź alkoksy resztę, lub resztę hydrazynową, karbaminową lub karbazydową, podstawia się w dowolnej kolejności i według metod znanych zamiast reszty *R*-resztę aminową i 2-metylogrupę przeprowadza się w grupę styrylową.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft.
Zastępca: K. Czempiński,
rzecznik patentowy