

OCTROOI

No. 360.

KLASSE 12 p. GROEP 12.

Aanvraag No. 908 Ned. ingediend: 2 Augustus 1912 te 10 uur v.m.
Aanvraag openbaargemaakt . . . : 15 November 1913.
Octrooischrift uitgegeven . . . : 1 October 1914.
Dagteekening van het octrooi . . : 10 September 1914.
Voorrang overeenkomstig art. 7 der Octrooiwet 1910, Staatsbl. No. 313, vanaf 5 Augustus 1911, voor wat betreft de alkyleering van hydrocupreïne en vanaf 10 Juli 1912, voor wat betreft de alkyleering van de gesubstitueerde derivaten, op grond van aanvragen om octrooi op die data in Duitschland ingediend.

VEREINIGTE CHININFABRIKEN ZIMMER & Co., GES. MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG, te Frankfort a. d. M.

Werkwijze ter bereiding van homologen van hydrochinine en andere alkylderivaten
van hydrocupreïne.

Alkylderivaten en gesubstitueerde alkylderivaten van hydrocupreïne zijn, met uitzondering van de hydrochinine, tot heden niet bekend.

- 5 Het is thans gelukt deze verbindingen met waardevolle eigenschappen synthetisch te bereiden. Men behandelt daartoe de hydrocupreïne op doeltreffende wijze met alkyleerende middelen.
- 10 De bereiding van hoogere homologen van chinine door alkyleeren van cupreïne is reeds bekend. Deze hoogere homologen van de chinine zijn weliswaar sterke koortswerende middelen, zooals de chinine
- 15 zelf, doch kunnen in de therapie niet gebruikt worden, omdat de uitgangsstof, de cupreïne, een zeldzaam alkaloïde is, hetgeen synthetisch niet bereid kan worden. Daarentegen kan de hydro-
- 20 cupreïne gemakkelijk synthetisch uit chinine verkregen worden, zoodat aan de technische bereiding van de alkylderivaten van hydrocupreïne niets meer in den weg staat.

De opgave van Fränkel (Arzneimittel-synthese 1912, blz. 250) over de giftigheid van de hydrobasen zijn door nieuwere onderzoekingen niet juist gebleken. Morgenroth en Halberstädter (Sitzungs-berichte der Königl. Akademie der 30 Wissenschaften 1911, No. II, blz. 31) hebben bewezen, dat door het opnemen van waterstof in de onverzadigde zijketen van de chinine, de trypanocide-werking verhoogd wordt zonder de giftigheid te 35 vergrooten en op blz. 53 is gezegd, dat eene bepaalde dosis hydrochinine eenzelfde dosis chinine in werkzaamheid verre overtreft.

Verder hebben Morgenroth en Levy 40 (Berliner klinische Wochenschrift 1911, No. 34, blz. 1560 en No. 44, blz. 1879) bewezen, dat de hoogere homologen van hydrochinine, in het bijzonder aethylhydrocupreïne in tegenstelling met chinine 45 en hydrochinine zeer specifieke werkingen ten opzichte van infectie met pneumoniecoccen hebben.

Exemplaren van dit Octrooischrift zijn tegen betaling van 60 cents per stuk verkrijgbaar bij het Bureau voor den Industrieelen Eigendom.

Voorbeeld I.

5 312 gew. deelen hydrocupreïne (1 mol.),
68 gew. deelen natriumaethylaat (1 mol.),
1500 gew. deelen alkohol en 100 gew.
deelen chloor-aethyl worden in een auto-
10 claaf 6 uur op 75° C verhit. Men distil-
leert den alkohol af en schudt het residu
uit met natronloog en aether. De nieuw
gevormde base lost in den aether op,
terwijl de onveranderde hydrocupreïne
in de loog achterblijft.

15 Door de aether-oplossing te schudden
met verdund zwavelzuur en de kokende,
zure oplossing met eene base, bijv. ammonia,
te neutraliseeren, verkrijgt men het aethyl-
hydrocupreïne sulfaat in den vorm van
20 fijne witte kristalnaalden, in water zeer
moeilijk, in alkohol gemakkelijk oplossend.
Dit preparaat is in zure oplossing tegen
permanganaatoplossing bestand. De nieuwe
base heeft tot samenstelling: $C_{21} H_{28}$
25 $N_2 O_2$.

Men wint haar door de zure oplossing
uit te schudden met aether en ammonia,
den aether te verdampen en het residu
te drogen bij 105°—110° C. Men heeft
30 dan kleurloze, bitter smakende kristallen,
die bij 120°—123° C smelten, onoplosbaar
zijn in water en in benzine, en gemakkelijk
oplosbaar in alkohol en chloroform.

35 Voorbeeld II.

312 gew. deelen hydrocupreïne (1 mol.)
worden opgelost in 1000 gew. deelen
normaal-kaliloog (1 mol.) en onder af-
40 koeling worden toegevoegd: 154 gew.
deelen diaethylsulfaat (1 mol.). Men schudt
20 uur lang, voegt daarna zwavelzuur toe,
tot alles opgelost is, wast de zure op-
lossing met aether uit en schudt haar
45 met natronloog in overmaat en aether uit.

De aether wordt afgedestilleerd en laat
een amorph residu na van aethyl-hydro-
cupreïne, hetwelk wordt gezuiverd door
het om te zetten in het sulfaat. In plaats
50 van de hydrocupreïne in waterige kaliloog
op te lossen, kan men eveneens eene zelfde
hoeveelheid normale alcoholische kaliloog
gebruiken. Ook kan men de hydrocupreïne
oplossen in 280 gew. deelen 20 % ige kali-
55 loog en de dubbele hoeveelheid aceton toe-
voegen. In de beide laatste gevallen is het
onnoedig te schudden. Men laat eenige
dagen in de ijskast staan, en destilleert dan
den alkohol, resp. het aceton af en verwerkt
60 het residu op bovenomschreven wijze.

Voorbeeld III.

312 gew. deelen hydrocupreïne (1 mol.)
worden tezamen met eene oplossing van 65
23 gew. deelen natrium (1 atoom) in 3000
gew. deelen propylalkohol en 78.5 gew.
deelen propylchloride (1 mol.) gedurende
10 uren in een autoclaaf op 95°—100° C
verhit. Men kan ook zeer goed eene over- 70
maat natrium en propylchloride toevoegen.
Men destilleert nu den alkohol af en schudt
het residu uit met verdunde natronloog
en aether; verdampt men nu de aetherische
oplossing, dan blijft propylhydrocupreïne 75
als eene amorphe massa over, welke men
door omkristallisatie uit aethylacetaat als
fijne kleurloze kristalnaalden, van de
samenstelling $C_{22} H_{30} N_2 O_2$ wint. Het
smeltpunt bedraagt 142° C, de verbinding 80
lost in alkohol, aether, benzol en chloroform
gemakkelijk op, doch is moeilijk oplosbaar
in water of in benzine.

Voorbeeld IV. 85

312 gew. deelen hydrocupreïne (1 mol.)
worden tezamen met eene oplossing van 23
gew. deelen natrium (1 atoom) in 2000 gew.
deelen isoamylalkohol en 106.5 gew. deelen 90
isoamylchloride (1 mol.) gedurende 10 uren
in een autoclaaf op 95°—100° C verhit.

De alkohol wordt nu in het luchtledig
afgedestilleerd en het residu met natron-
loog en aether geschud. De aetherische 95
oplossing wordt met zwavelzuur uitgeschud
en de zure oplossing warm met ammonia
geneutraliseerd, waarbij het isoamyl-
hydrocupreïne-sulfaat in fijne witte
naalden van een smeltpunt 231° C uit- 100
kristalliseert.

De vrije base heeft tot samenstelling
 $C_{24} H_{34} N_2 O_2$, zij vormt kleurloze
kristallen van bitteren smaak, die bij 147° C
smelten en onoplosbaar zijn in water of 105
benzine, doch gemakkelijk oplossen in
alkohol en chloroform.

Voorbeeld V.

Men lost 23 gew. deelen natrium (1 110
atoom) in 1500 gew. deelen allylalkohol
op en voegt daarna 312 gew. deelen
hydrocupreïne (1 mol.) toe, vermengt dan
met 76.5 gew. deelen allylchloride (1 mol.) 11
en verhit het geheel gedurende 20 uur
in een autoclaaf op 90°—100° C. Na af-
destilleeren van den allylalkohol in het
vacuum, schudt men het residu met ver-
dunde natronloog en aether. Men schudt 12

de aetherische oplossing uit met verdund
 zwavelzuur, waarin het gevormde allyl-
 hydrocupreïne overgaat. Deze oplossing
 verwarmt men na toevoeging van wat
 5 bloedkool. Bij bekoeling kristalliseert het
 moeilijk oplosbare, zure sulfaat van allyl-
 hydrocupreïne uit in den vorm van fijne
 naalden, met een smeltpunt van 187° C.
 Neutraliseert men de heete oplossing van
 10 het zure sulfaat in verdunden alkohol met
 ammonia, dan zet zich het neutrale sul-
 faat van allylhydrocupreïne af in den
 vorm van kleurlooze bij 225° C smeltende
 kristalnaalden. Schudt men het sulfaat
 15 met aether en ammonia, dan verkrijgt men
 na verdamping van den aether de vrije
 base van de formule $C_{22}H_{28}N_2O_2$.
 Zij vormt kleurlooze, bitter smakende
 kristallen, die in alkohol en chloroform
 20 gemakkelijk oplosbaar zijn, doch onoplos-
 baar in water en in benzine.

Voorbeeld VI.

25 312 gew. deelen hydrocupreïne (1 mol.)
 worden te zamen met eene oplossing van
 23 gew. deelen natrium (1 atoom) in 1500
 gew. deelen absoluten alkohol en 99 gew.
 deelen (1 mol.) of met eene overmaat
 30 aethyleenchloride, gedurende $1\frac{1}{2}$ dag aan
 een opstijgenden koeler gekookt.

Men destilleert den alkohol af, voegt
 natronloog aan het residu toe en schudt
 dit met aether uit. Men extraheert de
 base uit de aetherische oplossing met 35
 zwavelzuur, en neutraliseert de zure op-
 lossing met ammonia. Het chlooraethyl-
 hydrocupreïne-sulfaat zet zich daarbij af.
 Men zuivert de verkregen verbinding door
 omkristallisatie uit alkohol en wint haar 40
 in den vorm van kleurlooze, naaldvormige
 kristallen. De analyse van het sulfaat:
 $(C_{21}H_{27}N_2O_2Cl)_2H_2SO_4$, leverde
 een chloorgehalte van 8.25% (berekend
 8.39%). Door schudden met ammonia en 45
 aether wint men uit het sulfaat de vrije
 base van de samenstelling: $C_{21}H_{27}O_2N_2Cl$.
 Zij vormt kleurlooze kristallen
 met bitteren smaak, die in alkohol en
 chloroform gemakkelijk oplossen, doch in 50
 water of benzine onoplosbaar zijn en bij
 164° C smelten.

Conclusie.

55 Werkwijze voor het bereiden van alkyl-
 en gesubstitueerde alkylderivaten van
 hydrocupreïne, uitgezonderd hydrochinine,
 daarin bestaande, dat hydrocupreïne met
 de corresponderende alkyleerende mid- 60
 delen behandeld wordt.