



POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

207850

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 215/28

(22) Přihlášeno 19 02 80

(21) (PV 1129—80)

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 30 05 83

(75)

Autor vynálezu

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

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

1

2

Vynález se týká způsobu výroby 5,7-dichlor-8-chinolinolu, účinného a klinicky užívaného chemoterapeutika s význačnými antifungálními, antimikrobiálními a antivirovými vlastnostmi, a to chlorací 8-chinolinolu plynným chlorem v prostředí zředěné kyseliny sírové nebo chlorovodíkové, v různých koncentracích, popřípadě ve směsi kyseliny octové a sírové nebo chlorovodíkové, při různých koncentracích.

Nyní bylo nalezeno, že při použití kyseliny šťavelové místo kyseliny octové ve všech výše uvedených kombinacích se získá konečný produkt v lepších výtěžcích a zejména v podstatně lepší kvalitě. Význačné zlepšení kvality lze přisuzovat chelátotvorným vlastnostem kyseliny šťavelové, jakož i jejím redukčním schopnostem. Z této okolnosti vyplynula i další závažná skutečnost, že přítomnost kyseliny šťavelové má blahodárný účinek nejen na průběh chlorace, při které se výrazně snižuje oxidativní odbourávání chinolinového skeletu, nýbrž i na zpracování chloračního produktu.

Uvedených poznatků bylo s úspěchem využito při způsobu výroby 5,7-dichlor-8-chinolinolu chlorací 8-chinolinolu plynným chlorem v prostředí zředěné kyseliny sírové nebo chlorovodíkové podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se chlorace anebo

zpracování reakční směsi po ukončené chloraci provádí v přítomnosti kyseliny šťavelové ve hmotnostním poměru k výchozímu 8-chinolinolu 0,5 : 1,0 až 2,0 : 1,0, s výhodou 1,0 : 1,0.

Chlorace 8-chinolinolu plynným chlorem v uspořádání podle vynálezu probíhá ve zředěném vodném roztoku kyseliny šťavelové za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové nebo sírové již při její 20% koncentraci při teplotě 20 až 50 °C. Po redukci vzniklých ketoderivatů a částečné neutralizaci známými neutralizačními činidly lze vzniklý 5,7-dichlor-8-chinolinol rozpustit zahřátím na 40 až 70 °C. Při tom je dostačující množství kyseliny šťavelové v poměru k výchozímu 8-chinolinolu 1 : 1, zatímco u kyseliny octové je zapotřebí hmotnostní poměr 2,3 : 1 až 5 : 1.

Význačný efekt se projeví i v tom případě, že se chlorace provádí obvyklým postupem ve zředěné kyselině sírové a kyselina šťavelová se přidá v uvedeném množství a po provedení redukce trichlorchinolonů běžnými redukčními činidly a částečné neutralizací hydroxidem sodným. Roztok, který takto vznikne, poskytne po filtraci s aktivním uhlím a vysrážení asi pětinašobným objemovým přebytkem vody 5,7-dichlor-8-chinolinol ve vysokém výtěžku a vynikající kvalitě.

Spolehlivého odstranění zbytků kyseliny

šťavelové z produktu, který je již použitelný přímo pro humánní léčivé formy, se dosáhne po vymytí síranů a chloridů promytím 0,5 až 2,0% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného.

Význam použití kyseliny šťavelové při způsobu podle vynálezu tkví dále v tom, že lze pracovat v menších objemech a bez škodlivých nebo dráždivých exhalací, zejména při filtracích za tepla.

Příklady provedení

Příklad 1

60 g 8-chinolinolu se rozpustí ve směsi 60 g kyseliny šťavelové, 140 ml vody a 40 ml konc. kyseliny chlorovodíkové a chloruje se při teplotě 20 až 40 °C do spotřeby 76 g chloru. Po ukončené chloraci se přidá roztok 80 g disiřičitanu sodného a 27 g hydroxidu sodného ve 300 ml vody a při teplotě 20 až 40 °C se míchá 30 až 60 minut, aby se zredukovaly vedlejší oxidační produkty a reakční směs zneutralizovala. Reakční směs se potom zahřeje na 60 °C, přidá se 7 g aktivního uhlí, zfiltruje se a filtrát se zředí 2 000 ml vody. Vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou

do ztráty reakce na chloridy, sírany a kyselinu šťavelovou a vysuší. Výtěžek 72 g 5,7-dichlor-8-chinolinolu (tj. 81,4 % teorie), t. t. 180 až 181 °C, obsah 99,6 % hmot.

Příklad 2

Postup stejný jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že místo kyseliny chlorovodíkové se použije 20 ml konc. kyseliny sírové. Výtěžek 73 g (tj. 82,5 % teorie) 5,7-dichlor-8-chinolinolu, t. t. 181,5 °C, obsah 99,65 % hmot.

Příklad 3

60 g 8-chinolinolu se rozpustí ve směsi 180 ml vody a 14 ml konc. kyseliny sírové a chloruje se při teplotě 18 až 25 °C do spotřeby 80 g chloru. Potom se reakční směs částečně zneutralizuje a zbaví přechlorovaných produktů přidavkem roztoku 80 g disiřičitanu sodného a 27 g hydroxidu sodného ve 300 ml vody. Po 30 minutách míchání se přidá 60 g kyseliny šťavelové, která se rozpustí zahřátím na 60 až 70 °C. Roztok se odbarví aktivním uhlím, zfiltruje a filtrát se zředí 1 500 ml vody. Zpracováním jako v příkladu 1 se získá 74 g 5,7-dichlor-8-chinolinolu (tj. 83,6 % teorie) s t. t. 181 °C, obsah 99,8 % hmot.

Předmět vynálezu

Způsob výroby 5,7-dichlor-8-chinolinolu chlorací 8-chinolinolu plynným chlorem v prostředí zředěné kyseliny sírové nebo chlorovodíkové, vyznačující se tím, že se chlorace anebo zpracování reakční směsi po ukon-

čené chloraci provádí v přítomnosti kyseliny šťavelové ve hmotnostním poměru k výchozímu 8-chinolinolu 0,5 : 1,0 až 2,0 : 1,0, s výhodou 1,0 : 1,0.