

22 grudnia 1931 r.

Cord 33/56

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 14830.

Kl. 12 p 1.

Firma E. Merck
(Darmstadt, Niemcy).

Sposób otrzymywania pochodnych chinoliny.

Zgłoszono 12 stycznia 1929 r.

Udzielono 19 października 1931 r.

Pierwszeństwo: 23 stycznia 1928 r. (Niemcy).

Kwas α -fenylo- γ -cynchoninowy odznacza się pod względem fizjologicznym właściwością rozpuszczania kwasu moczowego oraz właściwościami analgetycznymi. Kwas ten jednakże ma tę wadę, że wykazuje zbyt silną kwasowość, szkodliwą dla organizmu. Faktycznie bowiem zasadowy charakter pierścienia chinolinowego, zawartego w kwasie fenylocynchoninowym, jest tak osłabiony, że kwas fenylo-cynchoninowy nawet przy ogrzaniu z trudnością rozpuszcza się w normalnym kwasie solnym. Z drugiej zaś strony kwas ten ze względu na swój charakter kwaśny łatwo rozpuszcza się w rozcieńczonym roztworze sody. To swoiste zachowanie się względem kwasów i alkaliów tak charakteryzuje kwas fenylocynchoninowy, że zrozumiałem

jest jego szkodliwe działanie na przewód pokarmowy.

Próbowano w rozmaity sposób usunąć kwaśny odczyn kwasu fenylocynchoninowego, wiążąc z grupą karboksylową rozmaite podstawniki, jak np. grupy alkylowe, częściowo zaś aminowe; nie doprowadzało to jednak dożądanego celu, ponieważ grupy te łatwo ulegają odszczepieniu.

W myśl niniejszego wynalazku, powyżej wymienione szkodliwe działanie kwasu fenylocynchoninowego zostaje usunięte oraz zwiększone jego fizjologiczne działanie przez związanie grupy karboksylowej z pochodnymi kwaśnego amidu kwasu węglowego $HO-OC-NH_2$. Do tego celu nadają się zwłaszcza kwaśne amidy kwasu wę-

głowego użyte w postaci estrów, czyli tak zwanych estrów kwasu karbaminowego. Związki te już jako takie znane są jako środki znieczulające oraz środki nasenne, a wprowadzenie reszt uretanowych do kwasu fenylocynchoninowego, nie tylko pozabawia go szkodliwej kwasowości, lecz otrzymuje się dzięki temu bardzo skuteczne i znieczulające środki, w których wprowadzone grupy atomów są trwałe. Otrzymywanie związków według wynalazku może się odbywać, na przykład w sposób następujący.

Przykład I. 10 g kwasu fenylocynchoninowego przeprowadza się w chlorowodorek i ten ogrzewa się przez trzy godziny na łaźni wodnej w temperaturze 80°C z podwójną ilością cząsteczkową karbaminianu etylowego. W ten sposób otrzymuje się żółtą, na ciepło płynną masę, która krzepnie po oziębieniu. W celu oczyszczenia powstałego związku wyciąga się masę tę roztworem sody, przyczem wytworzony ester etylowy kwasu fenylocynchonoylo-karbaminowego o wzorze



otrzymuje się w postaci proszku. Związek ten w odróżnieniu od kwasu fenylocynchoninowego rozpuszcza się już w 1/2 n. kwasie solnym przy 40 — 50°C i przez przesycenie roztworu sodą wypada z tego roztworu zpowrotem. Wydajność jest prawie ilościowa. Punkt topnienia stanowi 167° — 168°C. Po przekrystalizowaniu z gorącego benzenu otrzymuje się małe igły ugrupowane w skupienia.

Należy tu podkreślić trwałość otrzymanego związku względem alkaliów i kwasów, przyczem biologiczne właściwości tego związku nie ulegają zmianom.

Przez działanie karbaminianu metylowego na chlorowodorek kwasu fenylocynchoninowego można otrzymać w taki sam sposób odpowiedni związek metylowy, moż-

na również zamiast kwasu fenylocynchoninowego, jako takiego, stosować w powyższej reakcji jego pochodne. Między innymi do powyższego związku (estru metylowego kwasu fenylocynchonoylo-karbaminowego) można również dojść, działając na amid kwasu fenylocynchoninowego, względnie na jego pochodne, estrem metylowym kwasu chlorowęglowego.

Amid kwasu fenylocynchoninowego można otrzymać w dowolny znany sposób, np. z estru metylowego metodą H. Meyer'a („Monatshefte für Chemie“ 28, Str. 39 (1907)).

Przykład II. Do zawiesiny 12,4 g amidu kwasu fenylocynchoninowego w 150 cm³ benzenu dodaje się 2,0 g amidku sodowego. Skoro przestanie się wydzielać amoniak, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 10,0 g estru dwuetylowego kwasu węglowego. Gotuje się przez kilka godzin, przyczem większa część przechodzi do roztworu. Część nierozpuszczoną traktuje się następnie 25% kwasem solnym, przyczem większość jej ulega rozpuszczeniu. Po odsączeniu klarowny roztwór w kwasie solnym strąca się sodą, dzięki czemu otrzymuje się surowy fenylocynchonoilouretan w postaci prawie białych kłaczek. Po przekrystalizowaniu z alkoholu wykazuje on właściwą temperaturę topnienia 168°C.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania związków kwasu fenylocynchonoilokarbaminowego wzgl. jego pochodnych, znamienny tem, że kwas fenylocynchoninowy, wzgl. jego pochodne, poprzez chlorek działaniem pochodnych kwasu węglowego przeprowadza się w związki kwasu karbaminowego.

Firma E. Merck.
Zastępca: I. Myszczynski,
rzecznik patentowy.