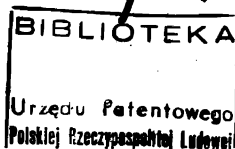


Coyd 33/64



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47288

Kl. 12 p, 1/10
Kl. internat. C 07 d

Sandoz A.G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych estrów 5,7-dwuchlorowco- -8-hydroksychinaldyny

Patent trwa od dnia 21 grudnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 23 grudnia 1959 r. dla zastrz. 1
8 marca 1960 r. dla zastrz. 2
28 marca 1960 r. dla zastrz. 3
9 maja 1960 r. dla zastrz. 4
(Szwajcaria)

Stwierdzono, że można wytwarzać nowe estry 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldyny o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza wodór, grupę alkilową (1-5C) albo fenyłową mogącą zawierać jednowartościowe podstawniki, R'' oznacza wodór lub grupę metylową, a X i Y oznaczają chlorowiec, przy czym X i Y mogą być jednakowe lub różne, gdy 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldynę o ogólnym wzorze 2, w którym R', X i Y posiadają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z odpowiednim bezwodnikiem kwasowym, chlorkiem kwasowym lub ich mieszaninami.

Reakcji można więc poddawać 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldynę o ogólnym wzo-

rze 3, w którym X i Y oznaczają brom lub jod i mogą być równe albo różne, z bezwodnikiem kwasowym, lub chlorkiem kwasowym, zawierającymi resztę kwasową o ogólnym wzorze 4, w którym R' oznacza resztę metylową, p-chlorofenyłową albo p-nitrofenylową lub ich mieszaninę.

Można również 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldynę o ogólnym wzorze 5, w którym X i Y oznaczają chlor albo brom i mogą być równe albo różne, poddać reakcji z bezwodnikiem kwasowym lub chlorkiem kwasowym, zawierającymi resztę kwasową o ogólnym wzorze 4, w którym R' oznacza resztę metylową,

p-chlorofenyłową albo p-nitrofenyłową albo ich mieszaninę.

Sposobem według wynalazku korzystnie jest poddawać reakcji 5-chloro-7-bromo-8-hydroksychinaldynę, ewentualnie 5,7-dwujodo-8-hydroksychinaldynę z chlorkiem p-chlorobenzoiłu, ewentualnie chlorkiem benzoilu.

W praktyce sposób przeprowadza się na przykład, tak, że 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldynę ogrzewa się z bezwodnikiem kwasowym w obecności dodatków katalizujących, na przykład stężonego kwasu siarkowego lub pirydyny w podwyższonej temperaturze przeważnie 130—160°C. Roztwór reakcyjny wlewa się następnie bezpośrednio do wody z lodem lub też najpierw oddestylowuje częściowo nadmiar środka acylującego i dopiero wtedy wlewa na lód. Po odsączeniu i przemyciu wodą otrzymuje się odpowiednie estry. Jeżeli do acylowania 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldyny stosuje się jako środek acylujący chlorek kwasowy lub mieszaniny chlorku kwasowego i bezwodnika kwasowego, reakcję prowadzi się w ten sposób, że 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldynę razem z halogenkiem acylowym rozpuszcza się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład w benzenie, toluenie, ksylenie i pirydynie. Roztwór składnika reakcyjnego pozostawia się w pokojowej i (lub) podwyższonej temperaturze, na przykład na łaźni parowej, wreszcie utworzony ester znanymi sposobami wydziela się i oczyszcza.

Otrzymane sposobem według wynalazku detychczas nieznane estry 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldyny są stałymi zasadami. Są one gorzej rozpuszczalne w wodzie niż 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldyna i z tego powodu gorzej od niej resorbowane. Odnaczają się właściwościami farmakodynamicznymi wartościowymi terapeutycznie, w ten sposób, że wykazują zwiększone działanie przeciwko drobnoustrojom określonych chorób, a również innym czynnikami przyczynowym. Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie w terapii jako antyseptyki powierzchniowe, przy czym ich zła rozpuszczalność w wodzie lub zdolność resorpcji gwarantują szczególnie dobrą przyswajalność przez organizm. Służą one dalej jako półprodukty do otrzymywania leków. W następujących przykładach podane są niekorygowane temperatury topnienia w stopniach Celsjusza.

Przykład I 5,7-dwuchloro-8-acetoksychinaldyna.

Mieszaninę 20,0 g 5,7-dwuchloro-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 110—112°C) i 75,0 g bezwodnika octowego z dodatkiem 8 kropli stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się w ciągu 3 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 160°. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do 500 g lodu i po całkowitym stopieniu lodu odsąca wytrącony produkt i następnie przemycia wodą z lodem aż do zaniku reakcji kwaśnej wobec lakmusu. Po wysuszeniu surowego produktu w suszarce próżniowej w temperaturze 80° do stałego ciężaru, przekryształizowuje się go z lekkiej benzyny i otrzymuje się czystą analitycznie 5,7-dwuchloro-8-acetoksychinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 103,5—105°.

Przykład II 5,7-dwubromo-8-acetoksychinaldyna

a) Mieszaninę 40 g 5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 125—126°) i 100 g bezwodnika kwasu octowego z dodatkiem 8 kropli stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się w ciągu 3 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 160°. Po ochłodzeniu całość wylewa się do 500 g lodu i po całkowitym stopieniu lodu wytrącony produkt odsąca i następnie przemycia wodą z lodem aż do zaniku reakcji kwaśnej wobec lakmusu. Po wysuszeniu surowego produktu w suszarce w temperaturze 70° do stałego ciężaru przekryształizowuje się go z czterochloru węgla i otrzymuje analitycznie czystą 5,7-dwubromo-8-chinaldynę o stałej temperaturze topnienia 125—127°.

b) Do roztworu 47,5 g 5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 125—126°) w 100 ml pirydyny dodaje się porcjami przy chłodzeniu lodem 17,7 g chlorku acetylu (temperatura wrzenia 51—52°) mieszając. Następnie roztwór reakcyjny pozostawia się na 3 godziny w temperaturze pokojowej i zagęszcza do suchości w temperaturze 40° pod wodną pompą próżniową. Pozostałość zarabia się ze 100 ml wody, odąca i przemycia wodą z lodem aż do zaniku reakcji kwaśnej wobec lakmusu. Po wysuszeniu surowego produktu w suszarce próżniowej w temperaturze 80° aż do stałego ciężaru przekryształizowuje się go z czterochloru węgla i otrzymuje analitycznie 5,7-dwubromo-8-acetoksychinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 125—127°.

Przykład III 5-chloro-7-bromo-8-acetoksychinaldyna.

Mieszaninę 40 g 5-chloro-7-bromo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 113—114°

otrzymanej z 5-chloro-8-oksychinaldyny) i 135 g bezwodnika kwasu octowego z dodatkiem 4 kropli stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się w ciągu 3 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 160°. Po ochłodzeniu wylewa się całość do 500 g lodu i po całkowitym stopieniu lodu wytrącony produkt odsącza i następnie przemycy wodą z lodem aż do zaniku kwaśnej reakcji wobec lakmusu. Po wysuszeniu surowego produktu w suszarce próżniowej w temperaturze 80° do stałego ciężaru przekrystalizowuje się go z lekkiej benzyny i otrzymuje analitycznie czystą 5-chloro-7-bromo-8-acetoksychinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 121—122°.

Przykład IV 5,7-dwubromo-8-benzoksychinaldyna

Do roztworu 47,5 g 5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 125—126°) w 100 ml pirydyny dodaje się porcjami mieszając 31,6 g chlorku benzoilu (temperatura wrzenia 194—196°). Następnie roztwór reakcyjny pozostawia się na 3 godziny w temperaturze pokojowej i zagęszcza pod wodną pompą próżniową w temperaturze 40° do suchości. Pozostałość zarabia się ze 100 ml wody z lodem, dodaje się 200 ml chloroformu i część chloroformową wytrząsa się dwukrotnie ze 100 ml ogólnie 200 ml 10%-owego roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodowego, część chloroformową przepłukaną dwukrotnie 25 ml razem 50 ml wody, suszy się nad siarczanem sodowym, zagęszcza pod wodną pompą próżniową, przy czym otrzymuje się surową 5,7-dwubromo-8-benzoksychinaldynę, o temperaturze topnienia 124—130°. Po powtórным przekrystalizowaniu substancji z mieszaniny benzenu i lekkiej benzyny otrzymuje się czystą analitycznie 5,7-dwubromo-8-benzoksychinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 130—132°.

Przykład V 5,7-dwubromo-8-benzochinaldyna

Do zawiesiny 63,4 g 5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 125—126°), 15,8 g pirydyny i 300 ml czterochlorku węgla wkrapla się w temperaturze pokojowej 28,1 g chlorku benzoilu mieszając. Roztwór reakcyjny miesza się następnie w temperaturze 50° w ciągu 6 1/2 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odsącza się powstały chlorowodorek pirydyny, przemycy 100 ml benzenu i przesącz zagęszcza w próżni do suchości. Surowa 5,7-dwubromo-8-benzochinaldyna posiada temperaturę topnienia 120—126°. Po powtórным

przekrystalizowaniu substancji z czterochlorku węgla otrzymuje się czystą analitycznie 5,7-dwubromo-8-benzochinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 130—132°.

Przykład VI 5,7-dwujodo-8-acetoksychinaldyna

Do roztworu 20,5 g 5,8-dwujodo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 144—145°) w 20 ml pirydyny dodaje się 50,0 g bezwodnika octowego i całość ogrzewa na łaźni olejowej w temperaturze 160° w ciągu 5 godzin. Następnie zagęszcza się w próżni w temperaturze 60° do suchości. Pozostałość uciera się z 50 ml wody z lodem, następnie dodaje 200 ml chloroformu i część chloroformową wytrząsa dwukrotnie z 100 ml 5% — owego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Przemytą dwukrotnie za pomocą 50 ml wody część chloroformową suszy się nad siarczanem sodowym, zagęszcza w próżni, przy czym otrzymuje się surową oleistą 5,7-dwujodo-8-acetoksychinaldynę. Po powtórным przekrystalizowaniu substancji z lekkiej benzyny otrzymuje się czystą analitycznie 5,7-dwujodo-8-acetoksychinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 120—122°.

Przykład VII 5,7-dwuchloro-8-benzoksychinaldyna. Do roztworu 34,2 g 5,7-dwuchloro-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 111—112°) w 100 ml pirydyny dodaje się porcjami przy chłodzeniu lodem, mieszając 32,7 g chlorku benzoilu. Następnie pozostawia się roztwór reakcyjny w temperaturze pokojowej na 4 godziny i zagęszcza w próżni w temperaturze 40° do suchości. Pozostałość uciera się z 100 ml wody z lodem, następnie dodaje 250 ml chloroformu i część chloroformową dwukrotnie wytrząsa z 100 ml wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Przemytą dwukrotnie za pomocą 25 ml wody część chloroformową suszy się nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni do suchości, przy czym otrzymuje się surową 5,7-dwuchloro-8-benzoksychinaldynę, o temperaturze topnienia 118—121°. Po powtórным przekrystalizowaniu substancji z lekkiej benzyny otrzymuje się czystą analitycznie 5,7-dwuchloro-8-benzoksychinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 121—123°.

Przykład VIII 5,7-dwubromo-8-(p-chlorobenzo-oksy)-chinaldyna.

Do zawiesiny 31,7 g 5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 125—126°), 8 ml pirydyny i 160 ml chlorku etylenu wkrapla

się mieszając w temperaturze pokojowej 19,2 g chlorku p-chlorobenzoiłu (temperatura wrzenia 97—100°/12 mm Hg). Roztwór reakcyjny miesza się następnie 4 godziny w temperaturze 50°. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odsąca się powstały chlorowodorek pirydyny, przemywa 100 ml benzenu i przesącz zagęszcza w próżni do suchości. Surowa 5,7-dwubromo-8-(p-chlorobenzoksy)-chinaldyna posiada temperaturę topnienia 140—145°. Po powtórным przekrystalizowaniu substancji z czterochlorku węgla, a następnie z benzenu, otrzymuje się czystą analitycznie 5,7-dwubromo-8-(p-chlorobenzoksy)-chinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 148—150°.

Przykład IX 5,7-dwubromo-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldyna.

Zawiesinę 31,7 g 5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 125—126°), 8 ml pirydyny, 350 ml chlorku etylenu i 18,6 g chlorku p-nitrobenzoiłu (temperatura topnienia 72°) miesza się 4 godziny w temperaturze 50°. Po pozostawieniu na noc odsąca się na drugi dzień powstały chlorowodorek pirydyny, przemywa 100 ml benzenu i przesącz zagęszcza w próżni do suchości. Surowa 5,7-dwubromo-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldyna posiada temperaturę topnienia 156—160°. Po powtórным przekrystalizowaniu substancji z czterochlorku węgla otrzymuje się czystą analitycznie 5,7-dwubromo-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 160,5—162°.

Przykład X 5-chloro-7-bromo-8-benzoksychinaldyna

Do zawiesiny 40,8 g 5-chloro-7-bromo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 113—114°), 11,8 g pirydyny i 500 ml czterochlorku węgla wkrapla się w temperaturze pokojowej, mieszając 22,1 g chlorku benzoilu (temperatura topnienia 194—196°). Roztwór reakcyjny miesza się następnie w temperaturze 50° 4 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej powstały chlorowodorek pirydyny odsąca się, przemywa 100 ml benzenu i przesącz pod wodną pompą próżniową zagęszcza do suchości. Surowa 5-chloro-7-bromo-8-benzoksychinaldyna posiada temperaturę topnienia 121—123°. Po przekrystalizowaniu substancji z lekkiej benzyny otrzymuje się czystą analitycznie 5-chloro-7-bromo-8-benzoksychinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 122—124°.

Przykład XI 5-chloro-7-bromo-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldyna

Zawiesinę 40,8 g 5-chloro-7-bromo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 113—114°), 12 ml pirydyny, 1000 ml czterochlorku węgla i 29,3 g chlorku p-nitrobenzoiłu (temperatura topnienia 72°) miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze 50°. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej powstały chlorowodorek pirydyny odsąca się, przemywa 100 ml benzenu i przesącz zagęszcza do suchości pod wodną pompą próżniową. Surowa 5-chloro-7-bromo-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldyna posiada temperaturę topnienia 148—153°. Po powtórным przekrystalizowaniu substancji z czterochlorku węgla otrzymuje się czystą analitycznie 5-chloro-7-bromo-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 155—157°.

Przykład XII 5,7-dwuchloro-8-(p-chlorobenzoksy)-chinaldyna

Do zawiesiny 22,8 g 5,7-dwuchloro-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 111—112°), 8,0 g pirydyny w 150 ml benzenu wkrapla się w temperaturze pokojowej, mieszając 19,3 g chlorku p-benzoiłu (temperatura wrzenia 97—100°/12 mm Hg) w 50 ml benzenu. Roztwór reakcyjny miesza się następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze 50°. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odsąca się powstały chlorowodorek pirydyny, przemywa 100 ml benzenu i przesącz zagęszcza do suchości pod wodną pompą próżniową. Surowa 5,7-dwuchloro-8-(p-chlorobenzoksy)-chinaldyna posiada temperaturę topnienia 138—141°. Po przekrystalizowaniu substancji z czterochlorku węgla otrzymuje się czystą analitycznie 5,7-dwuchloro-8-(p-chlorobenzoksy)-chinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 139—141°.

Przykład XIII 5,7-dwuchloro-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldyna

Zawiesinę 12,8 g 5,7-dwuchloro-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 111—112°), 4,5 g pirydyny, 150 ml chlorku etylenu i 10,9 g chlorku p-nitrobenzoiłu (temperatura topnienia 72°) miesza się 4 godziny w temperaturze 50°. Po ochłodzeniu w temperaturze pokojowej odsąca się powstały chlorowodorek pirydyny, przemywa 100 ml benzenu i przesącz zagęszcza do suchości pod wodną pompą próżniową. Surowa 5,7-dwuchloro-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldyna posiada temperaturę topnienia 158—162°. Po powtórным przekrystalizowaniu substancji z czterochlorku węgla otrzymuje się czystą analitycznie 5,7-dwu-

chloro-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 163—164°.

Przykład XIV a) Otrzymywanie materiału wyjściowego: 3-metylo-5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyna

Roztwór 10,0 g 3-metylo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 91—92° otrzymanej przez kondensację o-aminofenolu z aldehydem α -metylokrotonowym) w 60 ml 85%-owego kwasu mrówkowego ochładza się do temperatury około 0° i mieszając w ciągu 5 godzin dodaje 24 g bromu. Po rozcieńczeniu mieszaniny reakcyjnej 120 ml wody, dolewa się 120 ml 20%-owego roztworu kwaśnego siarczanu sodowego i miesza dalej w ciągu godziny. Produkt odsącza się, przemywa około 2 litrami wody, suszy na płytce ceramicznej i krystalizuje z absolutnego alkoholu. Przez powtórne przekrystalizowanie z tego samego rozpuszczalnika otrzymuje się czystą analitycznie 3-metylo-5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldynę, o temperaturze topnienia 148—149°.

b) 3-metylo-5,7-dwubromo-8-acetoksychinaldyna
Mieszaninę 3,0 g 3-metylo-5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyny i 25 ml bezwodnika kwasu octowego z dodatkiem 3 kropli stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się 3 godziny na łaźni olejowej pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar bezwodnika kwasu octowego oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w 50 ml gorącej ligroiny, przesącza i krystalizuje. Tak otrzymany produkt surowy krystalizuje się z izopropanolu i otrzymuje czystą analitycznie 3-metylo-5,7-dwubromo-8-acetoksychinaldynę, o temperaturze topnienia 134,5—135°.

Przykład XV 3-metylo-5,7-dwubromo-8-benzoksychinaldyna

Do roztworu 1,0 g 3-metylo-5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyny (patrz przykład XIVa) w 2,0 ml pirydyny dodaje się oziębiając w kąpieli lodowej 0,64 g chlorku benzoilu. Pozostawia się na 17 godzin w temperaturze pokojowej i odparowuje w próżni do suchości. Pozostałość po odparowaniu traktuje się 5 ml wody z lodem i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg przemyty roztworem kwaśnego węgla sodowego suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Czysta analitycznie przekrystalizowana 3-metylo-5,7-dwubromo-8-benzoksychinaldyna topnieje w temperaturze 168,5—169,5°.

Przykład XVI 3-metylo-5,7-dwubromo-8-(p-chlorobenzoksy)-chinaldyna

1,0 g 3-metylo-5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyny (patrz przykład XIVa) rozpuszcza się w 2,0 ml pirydyny i dodaje się chłodząc 0,795 g chlorku p-chlorobenzoilu. Po pozostawieniu na 16 godzin w temperaturze pokojowej odparowuje się w próżni do suchości, pozostałość traktuje 5 ml wody z lodem i ekstrahuje 15 ml chloroformu. Po przemyciu kwaśnym węglanem sodowym i wysuszeniu nad siarczanem sodowym wyciąg odparowuje się i surowy produkt krystalizuje z acetonu przy użyciu Noritu. Po kilkukrotnym przekrystalizowaniu z wyżej wymienionego rozpuszczalnika, czysta analitycznie 3-metylo-5,7-dwubromo-8-(p-chlorobenzoksy)-chinaldyna topnieje w stałej temperaturze 172—173°.

Przykład XVII 3-metylo-5,7-dwubromo-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldyna

Do roztworu 1,0 g 3-metylo-5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyny (patrz przykład XIVa) w 2,0 ml pirydyny dodaje się chłodząc 0,84 g chlorku p-nitrobenzoilu i mieszaninę reakcyjną pozostawia na 15 godzin w spokoju. Odparowuje się w próżni do suchości, pozostałość traktuje 5 ml lodowatej wody i ekstrahuje za pomocą 20 ml chloroformu. Przemyty kwaśnym węglanem sodowym wyciąg suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Produkt krystalizuje się z 85 ml octanu etylu i otrzymuje czystą analitycznie 3-metylo-5,7-dwubromo-8-(p-nitrobenzoksy)-chinaldynę, o temperaturze topnienia w analitycznie czystej postaci 193—193,5°.

Przykład XVIII 5-chloro-7-bromo-8-(p-chlorobenzoksy)-chinaldyna

Do zawiesiny 27,2 g 5-chloro-7-bromo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 113—114°), 10,1 g trójetyloaminy i 250 ml benzenu wkrapla się w temperaturze pokojowej 19,2 g chlorku p-chlorobenzoilu (temperatura wrzenia 97—100°/12 mm Hg). Roztwór reakcyjny miesza się następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze łaźni 50°. Powstały chlorowodorek trójetyloaminy odsącza się, przemywa 100 ml benzenu i przesącz zagęszcza w próżni do suchości. Surowa 5-chloro-7-bromo-8-(p-chlorobenzoksy)-chinaldyna posiada temperaturę topnienia 135—140°. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu substancji z czterochlorku węgla otrzymuje się analitycznie czystą 5-chloro-7-bromo-8-(p-chlo-

robenzoksy)-chinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 144—146°.

Przykład XIX 5,7-dwujodo-8-benzochinaldyna
Do zawiesziny 6,0 g 5,7-dwujodo-8-hydroksychinaldyny (temperatura topnienia 144—145°) i 2,46 g kwaśnego węgla sodowego w 300 ml czterochlorku węgla wkrapla się w temperaturze pokojowej 2,25 g chlorku benzoilu (temperatura wrzenia 194—196°). Mieszaninę reakcyjną w temperaturze 50° miesza się w ciągu 6 godzin. Nierozpuszczalny produkt odsąca się, przemywa 60 ml czterochlorku węgla i przesącza zagęszcza w próżni do suchości. Pozostałość roztwarza się w 50 ml chloroformu, ekstrahuje jeden raz 20 ml 50%-owego roztworu wodnego kwaśnego węgla sodowego i dwukrotnie 20 ml wody. Wodną część przemywa się dwukrotnie 20 ml chloroformu i następnie odrzuca. Połączone części chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni do suchości. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu surowego produktu z heksanu otrzymuje się czystą analitycznie 5,7-dwujodo-8-benzoksychinaldynę, o stałej temperaturze topnienia 132—134°.

Zastrzeżenia patentowe

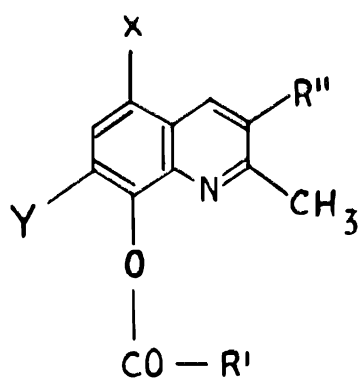
1. Sposób wytwarzania nowych estrów, 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldyny o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza wodór, grupę alkilową (1—5 C) lub fenyłową, ewentualnie zawierającą jednowartościowe podstawniki R'' oznacza wodór lub grupę metylową, a X i Y oznaczają chlorowlec, przy czym X i Y mogą być jednakowe lub różne, zna-

mienny tym, że 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldynę o ogólnym wzorze 2, w którym R'', X i Y posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z odpowiednim bezwodnikiem kwasowym, chlorkiem kwasowym lub z ich mieszaninami.

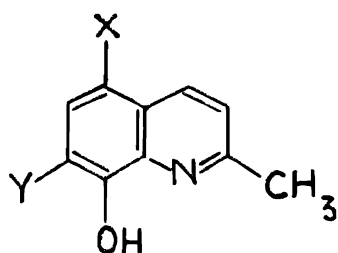
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldynę o wzorze 3, w którym X i Y oznaczają chlor, brom lub jod i mogą być takie same lub różne, poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasowym, chlorkiem kwasowym lub ich mieszaniną, które posiadają resztę kwasową o ogólnym wzorze 4, przy czym R' oznacza resztę metylową, p-chlorofenyłową lub p-nitrofenylową, lub też z mieszaninami tych związków.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinaldynę o ogólnym wzorze 5, w którym X i Y oznaczają chlor lub brom mogą być takie same lub różne, poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasowym, lub chlorkiem kwasowym, zawierającymi resztę kwasową o ogólnym wzorze 4, w którym R' stanowi resztę metylową, p-chlorofenyłową lub p-nitrofenylową, lub też z mieszaninami tych związków.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 5-chloro-7-bromo-8-hydroksychinaldynę lub 5,7-dwujodo-8-oksychinaldynę poddaje się reakcji z chlorkiem p-chlorobenzoilu lub chlorkiem benzoilu.

Sandoz A. G.

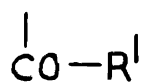
Zastępca: dr Andrzej Au-
rzczyk patentowy



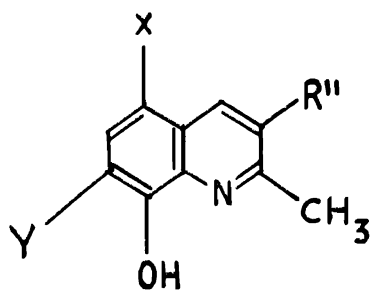
Wzór 1



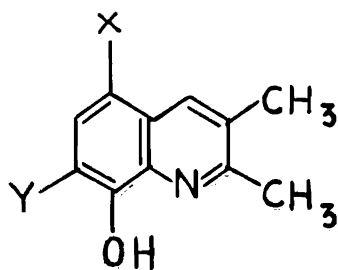
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 2



Wzór 5