

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

75 616

Patent tymczasowy dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 04.10.1967 (P. 155753)

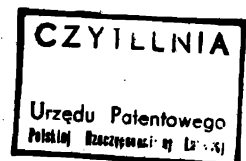
Pierwszeństwo \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.12.1975

Kl. 12p,1/10

MKP C07d 33/44



Twórcy wynalazku: Barbara Rzeszutarka, Grzegorz Pałka

Uprawniony z patentu tymczasowego: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych (chinolilo-8)-oksykarbonylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych (chinolilo-8)-oksykarbonylowych o wzorze ogólnym jak na rysunku, gdzie R oznacza grupę benzylową lub nitrobenzylową. Pochodne (chinolilo-8)-oksykarbonylowe znajdują zastosowanie do wprowadzania ochron RO—CO— na grupę aminową aminokwasów. Ochronione przy pomocy RO—CO— aminokwasy zyskują ciągle na znaczeniu w syntezach peptydów. Jednakże ich otrzymywanie związane jest z całym szeregiem trudności, które mogą być ominięte, jeżeli do wprowadzenia ochron zastosuje się pochodne (chinolilo-8)-oksykarbonylowe.

Według wynalazku pochodne (chinolilo-8)-oksykarbonylowe otrzymuje się w reakcji 8-hydroksychinoliny z chloromrowczanem RO—CO—Cl otrzymanym „in situ” z fosgenem i odpowiedniego związku hydroksylowego R—OH, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Roztwór związku hydroksylowego R—OH w rozpuszczalniku organicznym nasyca się fosgenem w temperaturze  $-60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  i w tej temperaturze wkrapla się roztwór pirydyny w rozpuszczalniku organicznym. Po kilku godzinach reakcji w temperaturze  $-25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  odsąca się wydzielony chlorowodorek pirydyny i usuwa nadmiar fosgeny i rozpuszczalnika organicznego w temperaturze  $0^{\circ}\text{C}$  pod zmniejszonym ciśnieniem.

Zagęszczony roztwór chloromrowczanu RO—CO—Cl oziębia się do temperatury  $-60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  i

2

wkrapla do oziębionego też do tej temperatury roztworu 8-hydroksychinoliny w rozpuszczalniku organicznym, ewentualnie w obecności jakiejś innej trzeciorzędowej zasady, jak na przykład trójetiloamina. Całość pozostawia się przez kilka godzin do reakcji w temperaturze  $-25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , a następnie przez całą dobę w temperaturze  $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Jeżeli używano rozpuszczalnika mieszającego się z wodą, usuwa się go pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje octanu etylu lub innego nie mieszającego się z wodą rozpuszczalnika i ekstrahuje wodą, wydzielony w reakcji chlorowodorek 8-hydroksychinoliny lub chlorowodorek innej dodanej do związania chlorowodoru trzeciorzędowej zasady. Zamiast ekstrahować, chlorowodorek można również odsączyć. Warstwę organiczną ekstrahuje się następnie oziębionym 0,1N kwasem solnym w celu usunięcia nie przereagowanej 8-hydroksychinoliny. Po usunięciu rozpuszczalnika pochodną (chinolilo-8)-oksykarbonylową krystalizuje się z rozpuszczalnika organicznego.

Przykład I.

a) Do 8,57 g 8-hydroksychinoliny rozpuszczonej w 19,5 ml czterowodorofuranu wkrapla się 5,55 g 92% chloromrowczanu benzylu rozpuszczonego w 5 ml czterowodorofuranu. Po 50 godzinach reakcji w temperaturze  $20^{\circ}\text{C}$  odsąca się wydzielony chlorowodorek 8-hydroksychinoliny, przesącza, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w octanie etylu i wymywa dużą

ilością 0,1N kwasu solnego do całkowitego usunięcia 8-hydroksychinoliny. Pozostałość wymywa się wodą, suszy siarczanem magnezu, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i krystalizuje z alkoholu etylowego przez wytrącanie eterem nadtowym. Otrzymuje się 5,61 g węglanu (chinolilo-8)-benzylowego, co stanowi 67% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 51,5–52°C.

b) Do 4,29 g 8-hydroksychinoliny rozpuszczonej w 10 ml czterowodorofuranu dodaje się 4,2 ml trójetiloaminy i wkradla się 5,55 g 92% chloromrowczanu benzylu. Po 50 godzinach reakcji w temperaturze 20°C odsąca się wydzielony chlorowodorek trójetiloaminy, odparowuje czterowodorofuran, pozostałość rozpuszcza w octanie etylu i wymywa 0,1N kwasem solnym, aż do usunięcia całej 8-hydroksychinoliny. Po wymyciu wodą, wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezu i odparowaniu octanu etylu pozostałość krystalizuje się z alkoholu etylowego przez wytrącanie eterem nadtowym. Otrzymuje się 5,70 g węglanu (chinolilo-8)-benzylowego o temperaturze topnienia 51,5–52°C, nie dającego depresji temperatury topnienia ze związkiem otrzymanym w sposób opisany pod a). Wydajność 80%.

Przykład II. Do 2,9 g 8-hydroksychinoliny rozpuszczonej w 5 ml czterowodorofuranu wkradla się 2,2 g chloromrowczanu p-nitrobenzylu w 5 ml czterowodorofuranu. Po 24 godzinach reakcji w

temperaturze 20°C odsąca się wydzielony chlorowodorek 8-hydroksychinoliny, przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszcza w ok. 100 ml octanu etylu. Roztwór octanowy przemycia się najpierw wodą, następnie 0,5N kwasem solnym do całkowitego usunięcia 8-hydroksychinoliny i ponownie wodą, po czym suszy się siarczanem sodu, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z gorącego octanu etylu.

Otrzymuje się 2,32 g węglanu (chinolilo-8)-p-nitrobenzylowego o temperaturze topnienia 137,5–138°C. Wydajność 71,5%.

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych (chinolilo-8)-oksykarbonylowych o wzorze ogólnym jak na rysunku, gdzie R oznacza grupę benzylową lub nitrobenzylową, zniemienny tym, że na chloromrowczan RO—CO—Cl „in situ” działa się rozpuszczoną w rozpuszczalniku organicznym 8-hydroksychinoliną, ewentualnie w obecności trzeciorzędowej zasady, takiej jak trójetiloamina, i po skończonej reakcji usuwa się wydzielony chlorowodorek aminy i nieprzereagowaną 8-hydroksychinolinę, a pozostałość stanowiącą pochodną (chinolilo-8)-oksykarbonylową poddaje krystalizacji.

