

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149332 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 0441/75

(22) Indleveringsdag: 07 feb 1975

(24) Løbedag: 06 sep 1972

(41) Alm. tilgængelig: 07 feb 1975

(44) Fremlagt: 05 maj 1986

(86) International ansøgning nr.: --

(62) Stamansøgning nr.: 4400/72

(30) Prioritet: 07 sep 1971 HU BA 2642

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 215/06

// A 23 B 4/14

// C 09 K 15/16

(71) Ansøger: *MATERIAL VEGYI KSZ; Budapest, HU.

(72) Opfinder: Vilmos *Baer; HU, Jeno *Mercz; HU, Janos *Szvoboda; HU, Zsuzsanna B. *Pollak; HU, Jakab

*Matyas; HU.

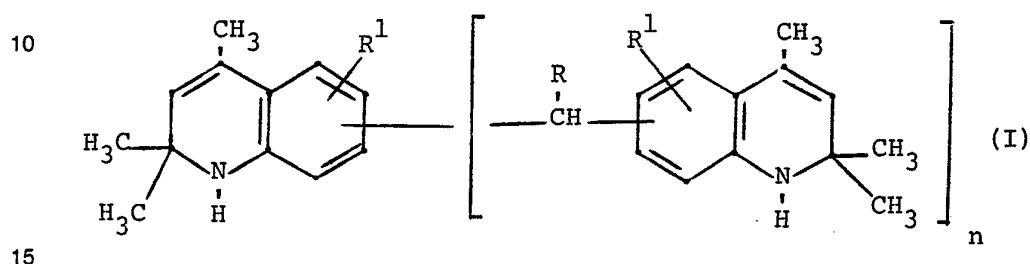
(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co

(54) Dihydroquinolin-aldehyd-kondensationsprodukter eller syreadditionssalte heraf med antioxidativ virkning

LK 149332 D

Opfindelsen angår hidtil ukendte, ikke-toksiske tri- eller tetramethyl-1,2-dihydroquinolin-aldehyd-kondensationsprodukter eller syreadditionssalte heraf med antioxidativ virkning.

De her omhandlede tri- eller tetramethyl-1,2-dihydroquinolin-aldehyd-kondensationsprodukter er ejendommelige ved, at de har en kemisk struktur, som svarer til den almene formel

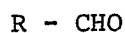


hvor R betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, R¹ betyder et hydrogenatom eller en methylgruppe, som er bundet til et vilkårligt substituerbart carbonatom med undtagelse af det i 6-stilling, n betyder 1, 2 eller 3, men fordelagtigt i mindst 50%'s kondensationsprodukt 1 eller 2.

20

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I kan fremstilles ved, at 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolin eller et med en yderligere methylgruppe substitueret derivat af denne forbindelse under reaktionsbetingelser og mængdeforhold, der svarer til den ønskede polymerisationsgrad, ved temperaturer mellem stuetemperatur og reaktionsblandings kogepunkt omsættes med et aldehyd med den almene formel

30



hvor R har den ovenfor angivne betydning, i nærværelse af en katalysator, hensigtsmæssigt en syre eller et på en bæ-

35

0 rer med stor specifik overflade anbragt metaloxid eller metalhalogenid.

Som det fremgår af den almene formel I, indeholder de her omhandlede tri- eller tetramethyl-1,2-dihydroquinolin-aldehyd-kondensationsprodukter 2-4 dihydroquinolin-enheder, der er forbundet med hinanden ved methylenbroer, idet de nævnte methylenbroer hovedsageligt kan være forbundet med dihydroquinolin-ringsystemet i 6-stillingerne, men eventuelt også i andre, især i 8-stilling.

10 Anvendelsen af de antioxidativt virkende midler har i de senere år haft en stadig mere fremtrædende betydning - ikke kun i industrien, men også inden for landbruget samt i human- og veterinærterapien. I industrien, fremfor alt i gummi- og kunststofindustrien, ønskes specifikt virkende og med de forskellige produkter godt forenelige antioxidative midler, der på fortrinlig måde stabiliserer de gunstige fysiske egenskaber af de forskellige produkter mod oxidative påvirkninger, medens antioxidative midler, der skal anvendes til stabilisering af levnedsmidler og foderstoffer mod oxidative beskadigelser, foruden den gode virkning i mange tilfælde også må opfylde yderligere, tit endda hinanden modvirkende eller svært forenelige krav. Det vigtigste krav af denne art er uskadlighed eller i det mindste ringe toksicitet over for den levende organisme, et bredt virkningsspektrum og en mangesidig anvendelighed, som strækker sig til talrige forskellige stoffer. Således er et særlig vigtigt anvendelsesområde for sådanne antioxidative midler stabiliseringen af foderstoffer og foderstofblandinger, hvori der foruden de oxidationsfølsomme fedtstoffer og olier samt andre let sønderdelelige organiske stoffer også forefindes f.eks. oxidationsprocesserne katalyserende metallsalte eller sporelementer, samt endvidere stabiliseringen af kødmel og fiskemel og af forskellige produkter fra levnedsmiddelindustrien. De til sådanne formål egnede antioxidative midler må i vid udstrækning bibeholde deres beskyttelsesvirkning i

0 de mest forskellige stoffer under vanskelige betingelser,
der påvirker deres virkning på mangfoldige måder.

Som resultat af verdensomspændende gennemført forskningsarbejde efter i biologiske systemer anvendelige, altså
5 f.eks. til stabilisering af foderstofblandinger egnede, antioxidative midler, blev i halvtredserne foreslået N,N'-diphenyl-p-phenylendiamin (DPPD) til sådanne formål; denne forbindelse har imidlertid vist sig uegnet til disse formål på grund af dens toksicitet, dens carcinogene virkning og forholdsvis lave aktivitet. Endvidere er 2,6-di-tert.butyl-4-hydroxy-toluen (BHT), en blanding af de isomere 2-tert.butyl-4-hydroxy-anisol og 3-tert.butyl-4-hydroxy-anisol (BHA), mercaptoethylamin, polyhydroxy-diphenyl, alkyl-esterne af gallussyre samt 6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-
10 dihydroquinolin (EMQ) blevet foreslået som midler til sådanne formål. Blandt disse forbindelser anvendes i videre udstrækning hovedsageligt BHT og EMQ til stabilisering af foderstofblandinger, af kødmel og fiskemel samt til human- og veterinærterapeutiske formål, men de med hensyn til toksiciteten bestående strenge krav kunne heller ikke opfyldes med disse forbindelser. Ifølge anbefaling fra WHO/FAO Nutrition Meetings Report Series No. 40 A, B, C, WHO/-FAODAU 67.29 er til nævnte formål kun sådanne antioxidative midler egnede, der har LD₅₀-værdier på over 5 g/kg legemsvægt. I modsætning hertil udviser forbindelserne BHT og EMQ ved den af Cornfield modificerede Körber-metode
25 nedenstående LD₅₀-værdier.

	BHT	0,892	±	0,12 g/kg
30	EMQ	2,23	±	0,30 g/kg

Foruden den de acceptable grænser overstigende akutte toksicitet viste også undersøgelser af den kroniske toksicitet et ugunstigt billede: doser på 0,56 g/kg EMQ kan ved vedvarende indgivelse til dyr forårsage appetitløshed og nedsæt-
35

0 te stigningen i vægt (ifølge undersøgelsesresultater fra
det ungarske landsinstitut for farmaci). Lignende ugunsti-
ge erfaringer gøres også ved indgivelse af doser på 0,50 g/-
kg i 14 døgn til rotter: dyrenes appetit nedsættes, og der
5 iagttages en forstørrelse af leveren (jf. I.F. Gaunt et al.:
Food and Cosmetic Tox 3, 445-446 (1963)). Det har herved
vist sig, at ved indgivning af BHT forøges cholesterolsyn-
tesen i leveren samt den endogene epoxidation, og den en-
dogene fedtsyreproduktion og β -oxidationen stimuleres, og
10 gestationstiden forlænges, og blandt afkommet iagttages
forekomst af anophthalmia, hvilket tyder på en teratogen
virkning, jf. G. Pascal et al.: Ann. Nutr. Alum., 23, 15-
-62 (1969).

15 En yderligere ulempe ved EMQ er, at denne forbindel-
se er et flygtigt stof, hvorved dens anvendelse i hetero-
gen fase bliver vanskeligere og bekosteligere.

Alle disse kendsgerninger viser entydigt, at de på
området ernæring og fodring med rette stillede krav langt
fra kan opfyldes tilfredsstillende, selv ikke af de for
20 tiden som de bedste midler ansete og oftest anvendte anti-
oxidative midler BHT og EMQ. Det er derfor klart, at beho-
vet for virksomme, nævnte krav opfyldende antioxidative
midler fremdeles består.

25 Man har nu fundet frem til de antioxidative forbin-
delser ifølge opfindelsen, der er fri for nævnte ulemper,
idet de ikke er flygtige, ikke-toksiske og yderst aktive.
Disse forbindelser kan fremstilles, når 2,2,4-trimethyl-
-1,2-dihydroquinolin eller med en yderligere methylgruppe
substituerede, men i 6-stilling usubstituerede derivater
30 af denne forbindelse (f.eks. 2,2,4,7-tetramethyl-1,2-dihy-
droquinolin) eller salte af disse forbindelser overføres
i de højeremolekylære derivater med den almene formel I
ved kondensation med aliphatiske aldehyder. Denne kondensationsreaktion gennemføres hensigtsmæssigt i opløsnings-
35 midler med 0,5-1,0 mol, fordelagtigt med 0,5-0,6 mol, al-

0 dehyd, beregnet på 1 mol dihydroquinolinderivat, ved en
temperatur mellem stuetemperatur og reaktionsblandings
kogepunkt i nærværelse af sure katalysatorer. På denne
måde fås kondensationsprodukter, der består af 2-4 med
5 hinanden gennem methylenbroer forbundne og i vilkårlig
stilling i de aromatiske ringe, især i 6-stilling, til
disse methylenbroer, bundne dihydroquinolinenheder; i mod-
sætning til den monomere grundforbindelse, 2,2,4-trime-
thyl-1,2-dihydroquinolin og til dennes 6-ethoxy-derivat
10 (EMQ), udviser disse kondensationsprodukter ingen påvi-
selig - hverken akut eller kronisk - toksicitet, samti-
dig med, at den gode antioxidative virkning hos de ana-
loge monomere dihydroquinolinderivater, såsom den hos
EMQ, bibeholdes i fuldt omfang eller endda overgås af
15 disse kondensationsprodukter. En yderligere fordel ved
sådanne kondensationsprodukter er, at de også udviser che-
latdannende, altså tungmetalionbindende, egenskaber og
herved kan binde de oxidative processer katalyserende
tungmetalioner, især kobberioner i de systemer, der skal
20 beskyttes mod oxidation; endvidere er de også - ligesom
de monomere antioxidative midler af aminotype - i stand
til at sønderdele de ved oxidationen sig dannende hydro-
genperoxider og til at binde de fremkommende frie radi-
kaler. Polykondensationsgraden af de på denne måde frem-
25 stillede dihydroquinolin-aldehyd-kondensationsprodukter,
dvs. antallet af de i produktet tilstedeværende dihydro-
quinolin-enheder, er afhængig af de ved gennemførelsen
af kondensationen anvendte reaktionsbetingelser og af
mængdeforholdene mellem udgangsstofferne; overholdes oven-
30 nævnte reaktionsbetingelser ved kondensationen, fås en
blanding af kondenserede molekyler, der hovedsageligt in-
deholder 2-4 dihydroquinolin-enheder.

De antioxidative kondensationsprodukter af typen
med den almene formel I er hidtil ukendte. Den ved frem-
35 stillingen af kondensationsprodukterne ifølge opfindelsen

0 som udgangsstof anvendte monomere 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolin er en kendt forbindelse (dens fremstilling og egenskaber er f.eks. beskrevet af Bayer: J. Prakt. Chem., 2, 33, 401 (1886) og af Combes: Bull. Soc. Chim. Fr., 49, 89 (1888). W.H. Cliffe (J. Chem. Soc. London, 1933, 1329) har også beskrevet kondensationsreaktioner for denne forbindelse med formaldehyd eller med nogle aromatiske aminer; disse reaktioner gennemføres imidlertid i tilfældet formaldehyd med ca. 4 mol aldehyd til 1 mol dihydroquinolinderivat ved 20°C med en reaktionstid på mindst 10 2 timer, således at der som reaktionsprodukter ikke fås kondensationsprodukter, der udviser den til den almene formel I svarende sekundære aminstruktur, men derimod sådanne forbindelser, hvor dihydroquinolin-enhederne via det 15 heterocycliske nitrogenatom i dihydroquinolin-ringen forbinder sig til produkter af tertiær amintype, hvilke i overensstemmelse hermed har ganske andre kemiske og fysiske egenskaber, f.eks. er uopløselige i saltsyre, udviser en én størrelsesorden lavere basicitet og fuldstændigt 20 afvigende chromatografiske forhold, og hos hvilke også den antioxidative virkning hos kondensationsprodukterne ifølge opfindelsen mangler. Det samme produkt er foruden af Cliffe også beskrevet af D. Craig (J. Am. Chem. Soc., 60, 1458-1465 (1938)).

25 Kondensationsprodukterne af 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolin og dets substituerede derivater med formaldehyd og andre aliphatiske aldehyder, der har en struktur ifølge den almene formel I og i overensstemmelse hermed en sekundær aminkarakter, er altså hidtil ukendte produkter. 30

Da 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolin-molekylerne under reaktionsbetingelserne ved den indledningsvis omtalte fremstillingsmetode for de aktive forbindelser ifølge opfindelsen hovedsageligt knytter sig til hinanden med de af aldehydet dannede methylenbroer via carbon- 35

0 atomerne i 6-stillingen, fås f.eks. i det tilfælde, hvor
 $R^1 = R^2 = H$, som reaktionsprodukt bis-[2,2,4-trimethyl-
-1,2-dihydroquinolin-(6)]-methan (i det følgende benævnt
XAX) og dets højerekondenserede derivater, der indehol-
5 der 3 eller 4 dihydroquinolin-enheder, eller en blanding
af disse forbindelser. Ved disse højerekondenserede deri-
vater foregår den yderligere binding erfaringsmæssigt ho-
vedsageligt ved carbonatom 8 i dihydroquinolin-ringen.

Efter afslutning af kondensationsreaktionen fjernes
10 det ureagerede monomere dihydroquinolin-udgangsstof fra
reaktionsblandingen; dette kan foregå ved vanddampdestil-
lation (hensigtsmæssigt med overhedet vanddamp) eller ved
azeotrop destillation (f.eks. under tilsætning af toluen
eller af en blanding af acetone og ethanol) eller ved eks-
15 traktion med et vandigt medium med en pH-værdi på 3-4,5
(ved hvilken pH-værdi kun det ureagerede udgangsstof oplø-
ses).

Efter denne rensning, hvorved det ureagerede ud-
gangsstof fjernes, kan reaktionsproduktet allerede anven-
20 des direkte som antioxidativt middel til de fleste tekni-
ske anvendelsesformål. Når produktet imidlertid skal an-
vendes til sådanne formål, hvor der kræves en højere ren-
hedsgrad, kan det renses yderligere ved en omkrystallisa-
tion af sit mono- eller disalt eller af selve den frie
25 base fra vandige eller vandfrie organiske opløsningsmidler
eller ved omfældning af den i organiske opløsningsmidler
opløste base i form af et f.eks. med koncentreret saltsyre
dannet salt. Den i form af et syreadditionssalt udfældede
antioxidative forbindelse vaskes derpå med surt vand, og
30 basen frigøres med alkalier.

De antioxidative forbindelser ifølge opfindelsen er
faste, krystallinske stoffer; deres fysiske egenskaber er
til den praktiske anvendelse fordelagtige i enhver hen-
seende: de er godt opløselige i talrige organiske opløs-
35 ningsmidler, såsom i benzen og andre carbonhydrider, i

0 carbontetrachlorid, chloroform, acetone, iseddike og di-
oxan, og nogle kan endda - afhængigt af polymerisations-
graden - opløses i methanol eller ethanol. I vand og i
fortyndede alkalier er de uopløselige, med fortyndede sy-
5 rer danner de additionssalte; de er smags- og luftløse,
er ikke korrosive, angriber ikke de organiske stoffer og
bliver ikke misfarvede, kan let dispergeres i kautsjuk
og lignende stoffer, har ikke tendens til vandring og ud-
svedning og er fuldstændig uskadelige for den levende or-
10 ganisme. På grund af disse gunstige egenskaber er de hid-
til ukendte antioxidative forbindelser ifølge opfindelsen
fortrinlige til stabilisering både af produkter fra gummi-
og kunststofindustrien og af fodermiddelpræparater og lev-
nedsmidler mod oxidation.

15 Forbindelsen bis-[2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquino-
lyl-(6)]-methan (XAX) og dens med en yderligere methylgrup-
pe substituerede derivater samt syreadditionssaltene af
disse forbindelser kan således anvendes med fordel og man-
gesidigt som antioxidative midler inden for talrige områder
20 i industrien. Forbindelsen (XAX) er særlig foretrukket, og
det er altså ifølge opfindelsen særlig fordelagtigt, at
 $R=R^1=$ hydrogen og $N=1$.

Ved anvendelsen i industrien, fremfor alt som anti-
oxidative midler i gummivarer, sikrer disse forbindelser
25 på grund af deres fordelagtige egenskaber en fortrinlig be-
skyttelse, f.eks. af vulkaniserede kautsjukvarer, mod alle
ved oxidation, ældning, varme og lys forårsagede beskadigel-
ser. De udviser selv ved anvendelse i mængder på 5 vægt% i
kautsjukblandinger ingen udsvedning i det færdige produkt,
30 men giver allerede i mængder på 0,5-1 vægt% en fuldkommen
beskyttelse mod oxidative beskadigelser. Da de ikke udvi-
ser nogen toksiske virkninger, kan de også frit anvendes
i gummivarer, der kommer i berøring med den levende orga-
nisme. Således er disse hidtil ukendte antioxidative mid-
35 ler med samme gode resultat anvendelige i gummidæk til

0

transportmidler, gummitæpper, transportbånd, gummislanger, gummiskosåler og andre tekniske gummivarer, samt i af kautsjuk fremstillet legetøj, sanitetsvarer og lignende til beskyttelse mod oxidation og ældning.

5

Særlige fordele frembyder imidlertid toksicitetsfriheden af de hidtil ukendte antioxidativt virkende midler ifølge opfindelsen ved anvendelse til dyrefoder og i levnedsmiddelindustrien. Disse hidtil ukendte virksomme stoffer er - som det fremgår af resultaterne af undersøgelser angående både den akutte og den subakutte og kroniske toksicitet - fuldkommen fri for de nævnte ugunstige egenskaber hos de kendte virksomme antioxidative midler, fremfor alt deres sundhedsskadelige virkninger. Således udviser XAX på rotter selv i doser på 5 g/kg legemsvægt overhovedet ingen toksiske virkninger, og efter indgivelse af daglige doser på 15 0,25 mg/kg i 3 uger kan der ikke konstateres vævs- eller cellebeskadigende virkninger. Heller ikke indgivelse af sådanne daglige doser i 90 dage har forårsaget skadelige virkninger på rotter; der kunne hverken ved dyrenes vægtstigning eller i blodbilledet eller i vægten af de enkelte organer konstateres ugunstige virkninger i sammenligning med de på samme måde, men uden indgivelse af XAX, fodrede 20 dyr.

25

De fysisk-kemiske egenskaber, f.eks. molvægten og smeltepunktet af forbindelserne ifølge opfindelsen, er i første række afhængige af polymerisationsgraden; altså af værdien af n i den almene formel I, men den antioxidative virkning hos produkterne påvirkes overhovedet ikke af denne polymerisationsgrad. Derfor er det ved fremstilling af til 30 praktiske formål tjenende produkter ikke nødvendigt, i kondensationsproduktet, som foruden den af to dihydroquinolinenheder bestående forbindelse almindeligvis også indeholder af tre eller fire sådanne enheder bestående forbindelser, at adskille og isolere den dimere forbindelse fra de 35 trimere eller tetramere. Til analytiske formål kan denne

0

adskillelse foregå ved flere ganges omkrystallisation eller ved chromatografi.

I det følgende illustreres opfindelsen nærmere ved eksempler.

5

Eksempel 1

I en med varme- og kølekappe forsynet reaktor indføres 346 vægtdele 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolin, 500 vægtdele methanol og 95 vægtdele 35%'s formaldehyd. Derpå får denne blanding under stadig omrøring langsomt tilsat 250 vægtdele koncentreret saltsyre, idet der drages omsorg for, at reaktionsblandingsens temperatur ikke overstiger 40°C. Omrøringen fortsættes ved denne temperatur (30-40°C) i yderligere 4 timer. Den opnåede rå reaktionsblanding, der endnu indeholder ca. 8-15% ikke omsat 2,2,4-
15 -trimethyl-1,2-dihydroquinolin, fortyndes derpå med en dobbelt mængde vand, filtreres, og reaktionsproduktet udfældes ved tilsætning af natriumhydroxid. Det opnåede faste produkt isoleres og opløses i toluen, og derpå fjernes opløsningsmidlet og det endnu tilstedeværende, ikke omsatte udgangsstof ved destillation med overhedet vanddamp, og det resterende produkt omkrystalliseres fra heptan. Der fås på denne måde 290 vægtdele af et hovedsageligt af bis-
20 -[2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolyl-(6)]-methan og af mindre mængder af højerepolymeriserede derivater bestående reaktionsprodukt, som smelter ved 83-86°C.

Analyse, på grundlag af sumformlen $C_{25}H_{30}N_2$:

Beregnet: C = 83,80%, H = 8,38%, N = 7,82%

Fundet: C = 81,65%, H = 8,34%, N = 10,27%.

30

Den på grundlag af kogepunktsstigningen målte molekylvægt af produktet er 385 (beregnet værdi på grundlag af ovenstående sumformel: 358); afvigelsen fra den beregnede værdi kan tilskrives tilstedeværelsen af højerepolymeriserede forbindelser.

35

0

Eksempel 2

Der gås frem som i eksempel 1, men med den forskel, at det med natriumhydroxid udfældede råprodukt opløses i benzen, og benzenopløsningen vaskes gentagne gange med en vandig saltsyreopløsning med en pH-værdi på 4 med det formål at fjerne det tilstedeværende ureagerede udgangsstof; det efter afdestillation af benzenet som remanens opnåede produkt omkrystalliseres derpå fra en blanding af acetone og vand. Mængden og kvaliteten af det opnåede produkt svarer til eksempel 1.

10

Eksempel 3

Der gås frem som i eksempel 1, men med den forskel, at pH-værdien af den med en dobbelt mængde vand fortyndede reaktionsblanding indstilles på 3-5 ved tilsætning af natriumhydroxidopløsning. Herved udfældes det ønskede reaktionsprodukt, idet det ureagerede udgangsstof forbliver i opløsning. Det udfældede produkt vaskes med vand og tørres. Det på denne måde opnåede rå bis-[2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolyl-(6)]-methan er i denne tilstand allerede tilstrækkeligt rent til anvendelse som teknisk antioxidant; til anvendelse i levnedsmidler og til terapeutisk anvendelse eller til analytiske formål kan dette produkt omkrystalliseres på den ovenfor beskrevne måde.

25

Eksempel 4

I det i eksempel 1 beskrevne apparatur får en blanding af 346 vægtdele 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolin, 346 vægtdele methanol og 346 vægtdele vand tilsat 95 vægtdele af en 35%'s formaldehydopløsning eller en ækvivalent mængde paraformaldehyd, og denne blanding får under kraftig omrøring langsomt tilsat 180 vægtdele koncentreret saltsyre, idet der ved køling drages omsorg for, at reaktionsblandings temperaturen under tilsætningen ikke overstiger 50°C. Efter 16 timers omsætning får reaktionsblandingen tilsat

35

0
1000 vægtdele acetone, derpå indstilles blandingens pH-
værdi ved tilsætning af 50%'s vandig natriumhydroxidop-
løsning på ca. 10. Den vandig/alkaliske fase og det uop-
løste natriumchlorid fraskilles, og opløsningsmidlet af-
5 dampes fra opløsningsmiddelfasen. Det som remanens opnåe-
de antioxidative middel opvarmes i vand i en lukket tryk-
beholder til 150°C, og efter afkøling pulveriseres det
størkede produkt. Der fås 340 vægtdele af et produkt,
hvis kvalitet svarer til kvaliteten af det i eksempel 1
10 fremstillede produkt.

Eksempel 5

I det i eksempel 1 beskrevne apparatur får en emul-
geret blanding af 346 vægtdele 2,2,4-trimethyl-1,2-dihy-
15 droquinolin, 115 vægtdele lakbenzin og 95 vægtdele af en
35%'s formaldehydopløsning under kraftig omrøring lang-
somt tilsat 25 vægtdele 50%'s svovlsyre. Efter afslutning
af den ca. 1-2 timer varende eksoterme reaktion holdes re-
aktionsblandingen under yderligere omrøring i 8 timer ved
20 85-95°C, derpå indstilles pH-værdien ved tilsætning af na-
triumhydroxidopløsning på 9-10. Det som fri base udfældede
kondensationsprodukt og det uopløste natriumchlorid fra-
skilles sammen ved filtrering eller centrifugering, na-
triumchloridet udvaskes med vand, og den resterende base
25 smeltes i vand og får lov til at afkøle. Der fås 341 vægt-
dele af det antioxidative middel ifølge opfindelsen; efter
omkrystallisation fra lakbenzin har produktet en molvægt
på 358.

Eksempel 6

Der gås frem på den i de ovenstående eksempler be-
skrevne måde, men med den forskel, at det ikke omsatte re-
aktionsprodukt ikke fjernes ved vanddampdestillation el-
ler ekstraktion fra det umiddelbart opnåede reaktionspro-
dukt, men en udtaget prøve af det rå produkt underkastes
35

0 en tyndtlagschromatografisk undersøgelse i 5%'s benzen-
opløsning, og på denne måde måles mængden af det i det rå
reaktionsprodukt tilstedeværende ureagerede 2,2,4-trime-
thyl-1,2-dihydroquinolin. Denne chromatografiske analyse
5 gennemføres på aktiverede siliciumoxidgelpalader med et sy-
stem af 95% benzen, 4,97% butanol og 0,03% vand, der frem-
kaldes med fortyndet kaliumpermanganatopløsning, og som
sammenligningsprøver anvendes 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydro-
quinolin-opløsninger af kendt koncentration. Derpå får den
10 på ovenstående måde opnåede rå reaktionsblanding tilsat
0,5 mol formaldehyd for hvert mol af det målte indhold af
2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolin, og blandingen koges
i 1-2 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen op-
arbejdes på den i de foregående eksempler beskrevne måde.

15

Eksempel 7

I det i eksempel 1 beskrevne apparatur, der denne
gang også er udstyret med tilbagesvaler, får en blanding
af 354 vægtdele 2,2,4,7-tetramethyl-1,2-dihydroquinolin
20 og 600 vægtdele methanol tilsat 48 vægtdele acetaldehyd,
derpå får blandingen under stadig omrøring og køling i lø-
bet af 2 timer langsomt tilsat 210 vægtdele 33-34%'s salt-
syre, idet der drages omsorg for, at reaktionsblandingsens
temperatur under denne tilsætning ikke overstiger 50°C.
25 Efter afslutning af tilsætningen koges reaktionsblandingen
i 5 timer under tilbagesvaling.

Reaktionsblandingsens pH-værdi indstilles med 50%'s
natriumhydroxidopløsning på 9-10, derpå afdestilleres op-
løsningsmidlet. Det som remanens opnåede produkt smeltes i
30 vand under tryk ved 120-140°C. Derpå ophæves trykket, hvor-
ved ikke omsat udgangsstof undviger med vanddampen. På
denne måde opnås 320 vægtdele af et gullig-brunt produkt,
hvis molvægt er ca. 450; ved opvarmning begynder det at
blive blødt ved 82-84°C, men udviser intet skarpt smelte-
35 punkt. Produktet er godt opløseligt i varme planteolier og

0 fedtstoffer: dets i Wartburg-apparat målte oxidations-
hæmmende virkning når ca. 80% af virkningen af XAX.

5 Ovenstående fremgangsmåde kan også udføres såle-
des, at der i stedet for ovennævnte 600 vægtdele methanol
anvendes 900 vægtdele 80%'s eddikesyre, i øvrigt går der
frem efter den beskrevne måde. Der fås samme produkt i
samme mængde.

Eksempel 8

10 358 vægtdele bis-[2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroqui-
nolyl-(6)]-methan opløses i 700 vægtdele benzen, og 36,5
vægtdele tør hydrogenchloridgas ledes ind i opløsningen.
Det i kvantitativt udbytte fældede monohydrochlorid fra-
filtreres og tørres. Det opnåede, i vand og i alkoholer
15 opløselige monohydrochlorid smelter efter omkrystallisa-
tion fra ethanol ved 219°C.

Eksempel 9

20 358 vægtdele bis-[2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroqui-
nolyl-(6)]-methan opløses i 1000 vægtdele acetone, og 73
vægtdele tør hydrogenchloridgas ledes ind i denne opløs-
ning. Det i krystallinsk form udfældede dihydrochlorid
fracfiltreres og omkrystalliseres fra vand eller ethanol.
Det på denne måde opnåede, i vand og i alkoholer opløse-
25 lige dihydrochlorid smelter ved 235°C.

Når der går frem på samme måde, men i stedet for
tør hydrogenchloridgas sættes en ækvivalent mængde af
mindst 30%'s saltsyre til acetoneopløsningen, fås dihy-
drochloridet i samme mængde og kvalitet.

30 Når der går frem på samme måde, men i stedet for
saltsyre sættes 98 vægtdele koncentreret svovlsyre til
opløsningen af basen, fås det i vand og i alkoholer op-
løselige svovlsyreadditionssalt af XAX.

0

Eksempel 10

Den i levnedsmidler og fodermidler udviste antioxidative virkning af de hidtil ukendte midler undersøges på fiskemelsprøver i sammenligning med forskellige godt virkende, men på grund af deres toksicitet til sådanne formål ikke fordelagtige, kendte antioxidative midler, nemlig med 6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolin (EMQ) og 2,6-di-tert.butyl-4-hydroxy-toluen (BHT). Ved disse forsøg måles oxygenoptagelsen af fiskemelsprøver, der indeholder de forskellige antioxidative midler, samt som kontrol oxygenoptagelsen af fiskemelsprøver uden antioxidative midler i et Wartburg-apparat ved 29°C, og derpå bestemmes også peroxidtallet af de med oxygen behandlede prøver. De på denne måde opnåede forsøgsresultater er samlet i den følgende tabel; af disse resultater fremgår det klart, at de med midlet XAX ifølge opfindelsen stabiliserede fiskemelsprøver optager en væsentlig mindre mængde oxygen end de med de kendte antioxidative midler stabiliserede prøver eller de prøver, der slet ikke indeholder antioxidative midler; særlig påfaldende er det imidlertid, at det med midlet ifølge opfindelsen stabiliserede fiskemel efter behandlingen med oxygen har et væsentligt lavere peroxidtal. Disse forsøg har altså vist, at forbindelserne ifølge opfindelsen også i fiskemel, der har kraftig tendens til oxidation og indeholder 30% umættede olier, giver en væsentlig bedre beskyttelsesvirkning end de hidtil kendte antioxidative midler.

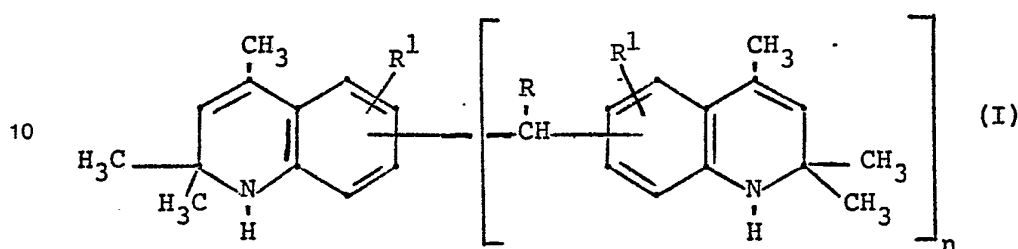
	Oxygenoptagelse (sænkning af O ₂ - trykket i mm/kg)	Peroxidtal (beregnet på 1 g fiskemel)
40 g fiskemel (kontrol)	19,5	7,83
40 g fiskemel + 0,04 g EMQ	23,5	2,87
40 g fiskemel + 0,04 g BHT	16,5	3,42
40 g fiskemel + 0,04 g XAX	11,5	1,54

35

0

P a t e n t k r a v .

1. Dihydroquinolin-aldehyd-kondensationsprodukter
og syreadditionssalte af disse med antioxidativ virkning,
k e n d e t e g n e t ved, at kondensationsprodukterne
5 har en struktur, som svarer til den almene formel I



15 hvori R betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe med
1-4 carbonatomer, R¹ betyder et hydrogenatom eller en me-
thylgruppe, som er bundet til et vilkårligt substituer-
bart carbonatom med undtagelse af det i 6-stilling, n-be-
tyder 1, 2 eller 3, med fordelagtigt i mindst 50% af kon-
20 densationsproduktet 1 eller 2.

2. Dihydroquinolin-aldehyd-kondensationsprodukt med
antioxidativ virkning ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at R=R¹=hydrogen og n=1.

Fremdragne publikationer:
