

Sinteze u redu difeniletera II*,
Bilješka o pripravi 8-fenoksikinolina i 8-fenoksi-
1,2,3,4-tetrahidrokinolina

V. Hahn, J. Bišćan i O. Bandžović-Rakijaš

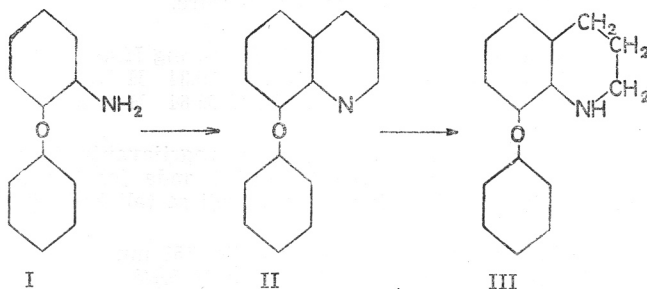
Zavod za organsku kemiju Tehničkog fakulteta, Zagreb

Primljeno 13. novembra 1953.

U okviru naših pokusa u redu difeniletera pripravili smo prije nekoliko godina 8-fenoksikinolin¹, a nešto kasnije i 8-fenoksi-1, 2, 3, 4-tetrahidrokinolin, s namjerom da upoznamo svojstva tih (tada još neopisanih) spojeva i da pripravimo neke njihove derivate radi farmakološkog ispitivanja. Budući da smo radove na tom području bili privremeno prekenuli, to smo o rezultatima izvršenih pokusa mislili izvijestiti u okviru jedne kasnije publikacije. Međutim su u novije vrijeme objavljena dva rada^{2, 3}, koji se po tematici i rezultatima djelomično poklapaju s našim radom, pa smo potaknuti da opišemo vlastite pokuse, to više, što smo se služili drugom metodikom, nego što je primijenjena u navedenim radovima.

M. Tomita, S. Fujisawa i N. Takao² opisuju pripravu 5-, 7- i 8-fenoksikinolina Ullmannovom sintezom iz odgovarajućih bromkinolina i kalijeva fenolata uz bakarni prah kao katalizator. Redukcijom s kositrom i solnom kiselinom prevode te spojeve u odgovarajuće 1,2,3,4-tetrahidrokinoline. M. N. Šćukina i N. V. Savickaja³ pripravile su 8-fenoksikinolin također Ullmannovom sintezom, ali iz 8-hidroksikinolina, kalijeva hidroksida, brombenzena i bakarne bronzne kao katalizatora. Osim toga opisuju pripravu nekih derivata 8-fenoksikinolina i srodnih spojeva, te ispituju njihovo antibakterijsko djelovanje. Ni u jednom od citiranih radova nisu navedena iskorištenja kod pripreme 8-fenoksikinolina, odnosno 8-fenoksi-1, 2, 3, 4-tetrahidrokinolina.

Mi smo priredili 8-fenoksikinolin [II] modificiranom Skraupovom sintezom⁴ iz lako pristupačnog o-aminodifeniletera [I] sa zadovoljavajućim iskorištenjem (71%). 8-Fenoksikinolin smo podvrgli redukciji pomoću natrija i etanola, pri čemu smo dobili 8-fenoksi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin [III] s iskorištenjem od 67% teor.



Radi identifikacije pripravili smo hidroklorid, pikrat i pikrolonat 8-fenoksikinolina, te hidroklorid i pikrolonat 8-fenoksi-1,2,3,4-tetrahidrokinolina.

* Saopćenje I. Arhiv kem. 25 (1953) 151.

EKSPERIMENTALNI DIO

Tališta (T. t.) nisu korigirana. Uzorci za analizu sušeni su u vakuumu, nad P_2O_5 , 2—3 sata kod 100° , ako nije drugačije naznačeno.

o-Aminodifenileter [I].

Kao ishodni materijal za pripremu *o*-aminodifeniletera poslužila nam je tekuća smjesa *o*- i *p*-klornitrobenzena, koja otpada kod industrijske pripreve *p*-klornitrobenzena*. Tehnički produkt smo frakcionirali i za dalju preradu upotrebili frakciju, koja je destilirala između 130° i 133° kod 12 mm. Ohlađivanjem na 10 — 15° izlučila se manja količina *p*-klornitrobenzena, koja je odsisana. Zaostala smjesa, koja sadržava oko 70% orto-klornitrobenzena uz 30% para-izomera, prevedena je u smjesu nitrodifeniletera po uobičajenom postupku za pripremu *p*-nitrodifeniletera⁵. Na taj način smo iz 70 g smjese klornitrobenzena dobili 69 g (72%) smjese *o*- i *p*-nitrodifeniletera, T. v. 205 — 210° (11 mm). Ta je smjesa reducirana pomoću cinka i kalcijeva klorida po Suteru⁶, pri čemu je dobivena smjesa *o*- i *p*-aminodifeniletera, T. v. 180 — 190° (11 mm), s iskorištenjem od oko 75%. Konačno je provedeno odjeljivanje izomera po Suterovoj⁶ metodi. Iz 36 g smjese dobili smo 25 g (69%) čistog *o*-aminodifeniletera, T. t. 43 — 44° .

8-Fenoksikinolin [II].

Primijenjena je modificirana Skraupova sinteza po F. Richter i G. F. Smithu⁴. Iz 9,25 g (0,05 mola) *o*-aminodifenilera, 18,4 g (0,2 mola) suhog glicerola, 8,62 g (oko 0,0375 mola) gotovo bezvodnog arsen-pentoksida (koji je pripremljen isparavanjem sirupozne arsenske kiseline do suha i sušenjem iznad 120° do konstantne težine) i 10,12 g konc. sumporne kiseline (t. j. 55% težine upotrebljenog glicerola), dobiveno je 7,9 g (71%) sirovog 8-fenoksikinolina. Destilacijom sirovog produkta u vakuumu dobiven je 8-fenoksikinolin u obliku gotovo bezbojnog gustog ulja, T. v. 218 — 222° (11 mm), koje se ohlađivanjem skrutnulo u kristalnu masu. T. t. 102 — 103° . Nakon višestruke prekrystalizacije dobiveni su iz metanola ili etanola bezbojni kristali s talištem $105,5$ — $106,6^\circ$. (M. Tomita i sur.² navode T. t. 105° . M. N. Šukina i sur.³ T. v._{0,6} 195° i T. t. 104 — 105°). Uzorak za analizu sušen je u vakuumu, nad P_2O_5 , 3 sata kod 60 — 60° .

5,795 mg tvari: 0,323 ml N_2 (18° , 751 mm)

$C_{15}H_{11}ON$ (221,25) rač. N 6,33%
nađ.: N 6,46%

Hidroklorid je priređen iz alkoholne otopine baze dodatkom ekvivalentne količine 20%-ne solne kiseline i isparavanjem dobivene otopine do suha. Zaostala kristalna masa otopljena je u toplom etanolu i filtriranoj je otopini dodano etera do slabog zamućenja. Nakon ohlađenja iskristalizirao je hidroklorid u obliku bezbojnih šiljastih prizama, koje sadržavaju 1 mol. kristalne vode i koje se tale nepotpuno kod 102 — 104° , da bi se daljim zagrijavanjem talina skrutnula i kod 169 — 170° konačno rastalila. (M. Tomita i sur.² navode T. t. 89 — 90°). Uzorak za analizu sušen je u vakuumu, nad P_2O_5 , 3 sata kod sobne temperature.

20,330 mg tvari: 48,9 mg CO_2 i 9,6 mg H_2O
 $C_{15}H_{11}ON \cdot HCl \cdot H_2O$ (275,73) rač.: C 65,34 H 5,12 N 5,08%
nađ.: C 65,64 H 5,28 N 5,0 %

Ako se uzorak suši u vakuumu, nad P_2O_5 , uz zagrijavanje, tako da se postepeno (u toku 1 sata) temperatura povisi do 100° i onda još 2 sata suši kod te temperature, dobiva se bezvodni hidroklorid, koji se tali kod 170 — 171° .

5,931 mg tvari: 0,285 ml N_2 (19° , 751 mm)
 $C_{15}H_{11}ON \cdot HCl$ (257,71) rač.: N 5,44%
nađ.: N 5,55%

* Zahvaljujemo i na ovom mjestu tvornici lijekova »Pliva« u Zagrebu, koja nam je stavila na raspolaganje potrebne količine smjese *o*- i *p*-klornitrobenzena.

Pikrat je priređen miješanjem alkoholnih otopina ekvivalentnih količina 8-fenoksikinolina i pikrinske kiseline. Nakon ohlađenja iskristalizirale su žute iglice, koje su, nakon prekrystalizacije iz etanola, pokazivale talište 140,5—141,5°. (M. N. Šćukina i sur.³ navode T. t. 139—140°).

4,286 mg tvari: 0,470 ml N₂ (18°, 755 mm)
 C₂₁H₁₅O₈N₄ (450,35) rač.: N 12,44%
 nad.: N 12,78%

Pikrolonat je priređen na analogan način i prekrystaliziran iz 96%-nog etanola ili dioksana. Žute iglice, T. t. 175—175,5° (uz raspadanje).

2,009 mg tvari: 0,248 ml N₂ (23°, 754 mm)
 C₂₅H₁₉O₆N₅ (485,44) rač.: N 14,43%
 nad.: N 14,12%

8-Fenoksi-1, 2, 3, 4-tetrahidrokinolin [III].

Otopini 7,17 g (0,032 mola) 8-fenoksikinolina u 100 ml apsolutnog etanola (priređenog po metodi H. Lund i J. Bjerruma⁷), dodano je u obrocima, u toku 1 sata, 15 g (0,652 g atoma) natrija. Kada se natrij u gustoj masi nije više otapao, dodano je još 100 ml aps. etanola i zagrijavano do potpunog otapanja kovine. Nakon ohlađenja se skrutnutoj reakcionoj smjesi doda 100 ml vode i 85 ml konc. solne kiseline i miješa, dok se sva krutina ne otopi. Nakon toga se kod sniženog pritiska tekućina upari na vodenoj kupelji do suha, doda 100 ml vode i 3 puta izmučka s eterom. Eterska otopina se osuši bezvodnim magnezijevim sulfatom, eter otpari i ostatak destilira u vakuumu. Dobiveno je 4,9 g (67%) gustog, gotovo bezbojnog ulja, T. v. 205—210° (14 mm), koje se, pošto se ohladilo, skrutnulo u kristaliničnu masu. Prekrystalizacijom iz 96%-nog etanola dobivene su sjajne pločice ili listići, T. t. 81—82°. (M. Tomita i sur.² navode T. t. 79—80°). Uzorak za analizu sušen je u vakuumu, nad P₂O₅, 2 sata kod 40°.

22,377 mg tvari: 65,5 mg CO₂ i 12,9 mg H₂O
 3,157 mg tvari: 0,173 ml N₂ (21°, 755 mm)
 C₁₅H₁₅ON (225,28) rač.: C 79,97 H 6,71 N 6,22%
 nad.: C 79,88 H 6,45 N 6,32%

Hidroklorid: 1 g baze otopi se u 5 ml 96%-nog etanola i doda ekvivalentna količina konc. solne kiseline. Dobivena otopina isparena je u vakuumu do suha, ostatak otopljen u malo toplog etanola i dodano etera do slabog zamućenja. Cijepljenjem ili trljanjem sa štapićem pospješuje se kristalizacija produkta, koji se izlučuje u obliku bezbojnih pločastih kristala sedafasta sjaja. Nakon dvije prekrystalizacije produkt se tali kod 188—190°. (M. Tomita i sur.² navode T. t. 188°).

4,337 mg tvari: 0,208 ml N₂ (22°, 753 mm)
 C₁₅H₁₅ON · HCl (261,74) rač.: N 5,35%
 nad.: N 5,50%

U dodiru s vodom hidroklorid se lako hidrolizira uz oslobađanje baze.

Pikrolonat, priređen iz ekvivalentnih količina komponenata u 96%-nom etanolu, prekrystaliziran je iz etanola. Žute prizme, T. t. 188—189°.

3,691 mg tvari: 0,465 ml N₂ (21°, 754 mm)
 C₂₅H₂₃O₆N₅ (489,48) rač.: N 14,31%
 nad.: N 14,51%

Mikroanalize su izvršile u našem laboratoriju ing. I. Guštak-Mašek i mr. ph. Z. Kochansky.

LITERATURA

1. O. Bandžović-Rakijaš, Diplomski rad, Zagreb, 1951.
2. M. Tomita, S. Fujisawa i U. Takao, *J. Pharm. Soc. Japan* **72** (1952) 905; *C. A.* **47** (1953) 3314.
3. M. N. Ščukina i N. V. Savickaja (M. N. Schchukina and N. V. Savitskaya), *Zhur. Obshchei Khim.* **22** (1952) 1218; *C. A.* **47** (1953) 7505.
4. F. Richter i G. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **66** (1944) 397.
5. *Org. Syntheses Coll. Vol. 2* (1943) 445.
6. C. M. Suter, *J. Am. Chem. Soc.* **51** (1929) 2581.
7. H. Lund i J. Bjerrum, *Ber.* **64** (1931) 210.

ABSTRACT

Syntheses in the Diphenyl Ether Series II, Note on the Preparation of 8-Phenoxyquinoline and of 8-Phenoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

V. Hahn, J. Bišćan and O. Bandžović-Rakijaš

In two recent publications^{2,3}, the preparation of 8-phenoxyquinoline [II] by Ullmann type syntheses was reported. In this paper the preparation of II from *o*-aminodiphenyl ether [I] by applying the Skraup synthesis is described. Reduction of II with sodium and ethanol yielded 8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline [III].

o-Aminodiphenyl ether [I]. A technical grade liquid mixture of *o*- and *p*-chloro-nitrobenzene, containing approximately 70% of the ortho- and 30% of the para-isomer, b. p. 130—133° (12 mm), was converted into a mixture of *o*- and *p*-nitrodiphenyl ether in the usual way⁵ (yield 72%) and reduced by the method of C. M. Suter⁶, to give a mixture of *o*- and *p*-aminodiphenyl ether, b. p. 180—190° (11 mm), yield 75%. Separation of the isomers⁶ gave 69% of pure *o*-aminodiphenyl ether, m. p. 43—44°.

8-Phenoxyquinoline [II]. The modified Skraup synthesis of F. Richter and G. F. Smith⁴ was applied. From 9,25 g. (0,05 mole) of I, 18,4 g. (0,2 mole) of dry glycerol, 8,62 g. (about 0,0375 mole) of almost anhydrous arsenic pentoxide and 10,12 g. of conc. sulfuric acid, 7,9 g. (71%) of crude 8-phenoxyquinoline was obtained. Distillation of the crude material *in vacuo* gave an almost colorless product, b. p. 218—222° (11 mm), m. p. 102—103°. Recrystallization from methanol or ethanol yielded colorless crystals, m. p. 105,5—106,5°. The hydrochloride of II crystallized from ethanol with addition of ether in form of the monohydrate, colorless prisms, melting incompletely at 102—104°. The melted sample resolidified on prolonged heating and melted finally at 169—170°. By drying the monohydrate *in vacuo* over P₂O₅ at 100°, the anhydrous hydrochloride was obtained, m. p. 170—171°. The picrate crystallized from ethanol in form of yellow needles, m. p. 140,5—141,5°. The picrolonate, yellow needles from ethanol or dioxane, melted at 175—175,5° (with decomp.)

8-Phenoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline [III]. To the hot solution of 7,17 g. (0,032 mole) of II in 100 ml. of absolute ethanol⁷, 15 g. (0,652 g atoms) of sodium was added in portions over a period of one hour. Then another 100 ml. of abs. ethanol was added and the heating continued until all the metal dissolved. After cooling, 100 ml. of water and 85 ml. of conc. hydrochloric acid was added and the solution evaporated to dryness at diminished pressure on a water bath. The residue was treated with 100 ml. of cold water and three times extracted with ether. After drying, the solvent was evaporated and the product distilled *in vacuo*, to give 4,9 g. (67%) of an almost colorless oil, b. p. 205—210° (12 mm), m. p. 79—80°. Recrystallization from ethanol gave colorless plates or leaflets, m. p. 81—82°. The hydrochloride crystallized from ethanol, with addition of a little ether, as colorless plates, m. p. 188—190°. With water it is easily hydrolysed, the free base being liberated. The picrolonate, yellow prisms from ethanol, melted at 188—189° (decomp.).