

BADANIA NAD POCHODNYMI CHINOLINY OTRZYMYWANIE I WŁASNOŚCI 5-(N-SULFO-HYDROKSYLOAMINO) 8-HYDROKSYCHINOLINY*)

Tadeusz URBAŃSKI

Działaniem kwaśnego siarczynu sodu na 5-nitrozo-8-hydroksychinolinę otrzymano nową substancję 5-(N-sulfo-hydroksyloamino)-8-hydroksychinolinę, która w doświadczeniach na zwierzętach okazała się substancją przeciwgruźliczą o małej toksyczności. Przez gotowanie w stężonym kwasie solnym substancja ta przekształciła się głównie w 6,7-dwuchloro-5,8-dwuhydroksychinolinę.

Znane własności bakteriobójcze 8-hydroksychinoliny już dawno zwróciły uwagę na celowość wypróbowania jej, jako substancji przeciwgruźliczej¹⁾. Próby te jednak ustaliły, że substancja działa zbyt toksycznie na zwierzęta eksperymentalne²⁾. Wobec tego autor pracy niniejszej postawił sobie za zadanie przyrządzenie takiej pochodnej 8-hydroksychinoliny, która by miała toksyczność mniejszą, niż substancja macierzysta. Istotnie, substancję taką, oznaczoną kolejnym numerem „T 28”, udało się przyrządzić, działając kwaśnym siarczynem sodu na siarczan 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny (5-nitrozo-8-hydroksychinolina w literaturze jest opisana³⁾). W pracy niniejszej ustaliłem dokładniej warunki jej otrzymywania).

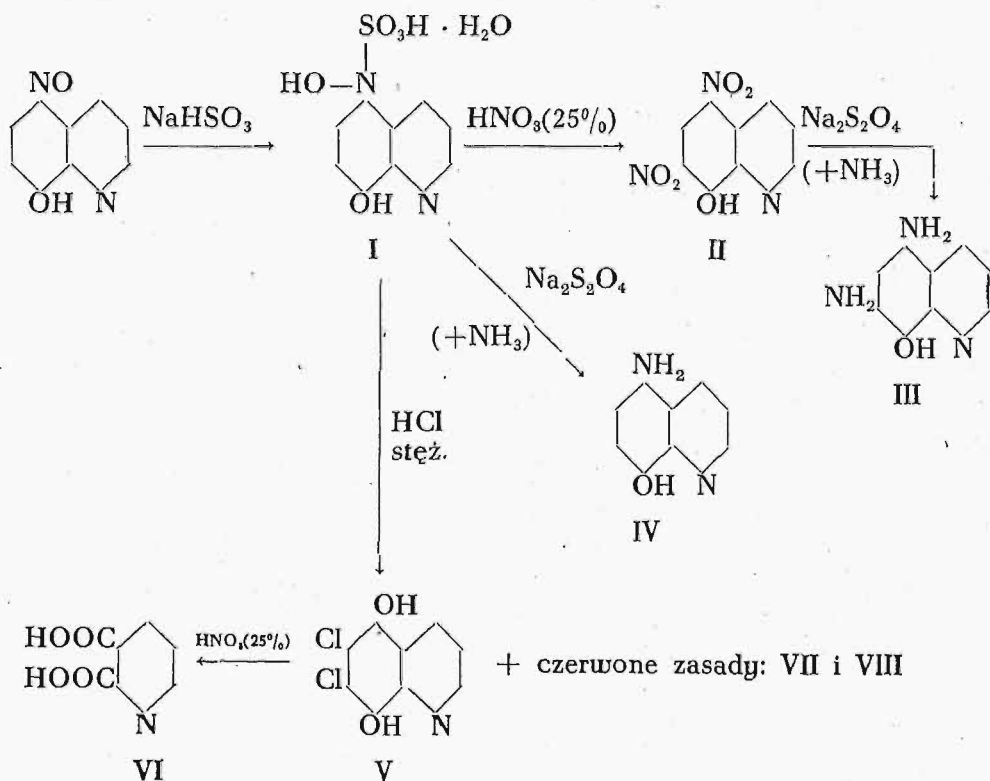
Ponieważ substancja „T 28”, jak wykazały badania S. Šlopka (Akademia Medyczna, Rokitnica Bytomska), daje zachęcające wyniki przeciw gruźlicy zarówno *in vitro*, jak *in vivo* (na morskich świnkach), a według badań J. Venuleta (Akademia Medyczna, Warszawa) jest bardzo słabo toksyczna, wobec tego poddano dokładniejszym badaniom jej własności chemiczne, mając na celu ustalenie budowy. Przez redukcję, degradację kwasem solnym, nitrowanie, reakcje rozkładu pod wpływem ługu i kwasu siarkowego lub fosforowego otrzymano szereg produktów, które zidentyfikowano. Na podstawie tych reakcji wyprowadzono wnioski, że preparat „T 28” jest nieopisaną dotąd w literaturze 5-[N-sulfo-

*) Komunikat II z cyklu: „Poszukiwanie chemoterapeutyków gruźlicy”. Komunikat I: T. Urbański, Salicylhydroxamic Acid as an Antitubercular Agent, Nature, 166, 267 (1950).

hydroksyloamino]-8-hydroksychinoliną, inaczej kwasem 8-hydroksychinolino-5-hydroksyloamino-N-sulfonowym (I). Według analizy występuje w postaci monohydratu. Jest rzeczą ciekawą, że w warunkach, w jakich przeprowadzono reakcję, 5-nitrozo-6-hydroksychinolina daje według danych literatury⁴⁾ kwas 5-amino-6-hydroksychinolino-8-sulfonowy. A więc 5-nitrozo-6-hydroksychinolina zachowuje się podobnie jak α -nitrozo- β -naftol. Natomiast 5-nitrozo-8-hydroksychinolina daje pochodną sulfo-hydroksyloaminy, czyli kwasu hydroksyloamino-sulfonowego, analogiczną do tej, którą można wyodrębnić, jako substancję przejściową z reakcji α -nitrozo- β -naftolu z kwaśnym siarczynem. Ta substancja przejściowa ma zastosowanie w postaci soli metalicznych jako pigment⁵⁾. Pod wpływem energiczniejszego działania kwaśnym siarczynem sodu, α -nitrozo- β -naftol przechodzi w kwas 1-amino-2-hydroksy-naftaleno-4-sulfonowy⁶⁾.

Tymczasem 5-nitrozo-8-hydroksychinolina pod wpływem kwaśnego siarczynu sodu nie daje redukcji posuniętej dalej, niż do pochodnej hydroksyloaminowej i tym się różni zarówno od 5-nitrozo-6-hydroksychinoliny, jak i pochodnych nitrozowych naftoli, czy fenoli⁷⁾.

Reakcje, jakim autor poddał preparat „T 28” celem ustalenia jego budowy, przedstawione są w załączonej tablicy.



Działaniem 25% kwasu azotowego otrzymano 5,7-dwunitro-8-hydroksychinolinę (II)⁸), identyczną pod względem własności z preparatem otrzymanym przez nitrowanie siarczanu 8-hydroksychinoliny albo kwasu 8-hydroksychinolino-5-sulfonowego. Nitrowania obu tych substancji dokonano w inny sposób, aniżeli podaje znana dotychczas literatura⁸), gdyż zastosowano 25% kwas azotowy (literatura podaje użycie kwasu azotowego stężonego). Preparat wykazuje nieco inne własności, niż podaje literatura — topi się z rozkładem w 314⁰, podczas gdy w literaturze znajdujemy temp. topn. 276⁰. Chcąc wobec tego mieć całkowitą pewność, że substancja (II) jest istotnie pochodną dwunitrową, autor pracy niniejszej zredukował ją hydrosiarczynem sodu w obecności amoniaku do 5,7-dwuamino-8-hydroksychinoliny (III). (Claus i Dewitz⁹) stosowali do redukcji chlorek cynawy). Substancję (III) wyodrębniono w postaci dwuchlorowodoru.

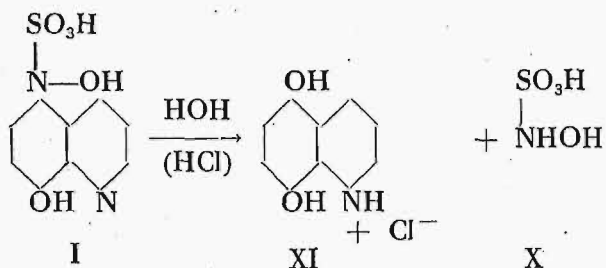
Redukcja hydrosiarczynem sodu wydaje się metodą lepszą niż stosowanie chlorku cynawego.

Redukcja substancji (I) hydrosiarczynem sodu dała 5-amino-8-hydroksychinolinę (IV). Do identyfikacji przyrządzono tę substancję w dwójaki sposób, dotychczas nie opisany w literaturze: a) przez redukcję 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny hydrosiarczynem sodu w obecności amoniaku (literatura podaje redukcję chlorkiem cynawym⁸), elektrolitycznie¹⁰), albo siarczkiem amonu¹¹), b) przez redukcję hydrosiarczynem sodu barwnika azowego, otrzymanego sprzęganiem dwuazobenzenu z 8-hydroksychinoliną. Barwnik ten, opisany już w literaturze¹²), nie był przeze mnie analizowany, lecz bezpośrednio użyty do redukcji. Metodę otrzymania substancji (IV) z podobnego barwnika azowego opisano już w literaturze, jednak jako środka redukującego użyto chlorku cynawego¹³).

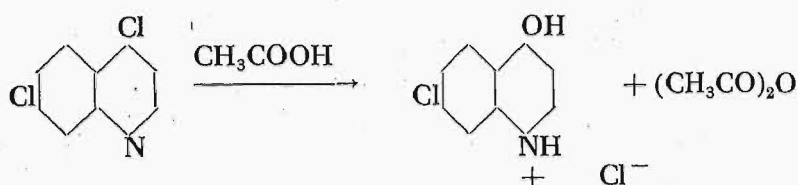
Hydroliza substancji (I) stężonym kwasem solnym

Hydroliza ta prowadzi w temperaturze wrzenia do powstawania kilku produktów. Głównym z nich jest 5,8-dwuhydroksy-6,7-dwuchloro-chinolina (V). Tak więc gotowanie z kwasem solnym powoduje hydrolizę grupy hydroksyloaminowej i jednocześnie nieoczekiwane chlorowanie pierścienia izocyklicznego chinoliny. W literaturze opisane są pewne dość niezwykłe przypadki tworzenia się chlorowanych pochodnych hydroksychinolin. Np. Bratz i Niementowski¹⁴) znaleźli, że gotowanie 8-hydroksychinoliny z kwasem solnym w obecności chlorku żelazowego daje 5,7-dwuchlorochinolinę obok niewielkiej ilości 5-chlorochinoliny oraz dwuhydroksy-dwuchinolilu.

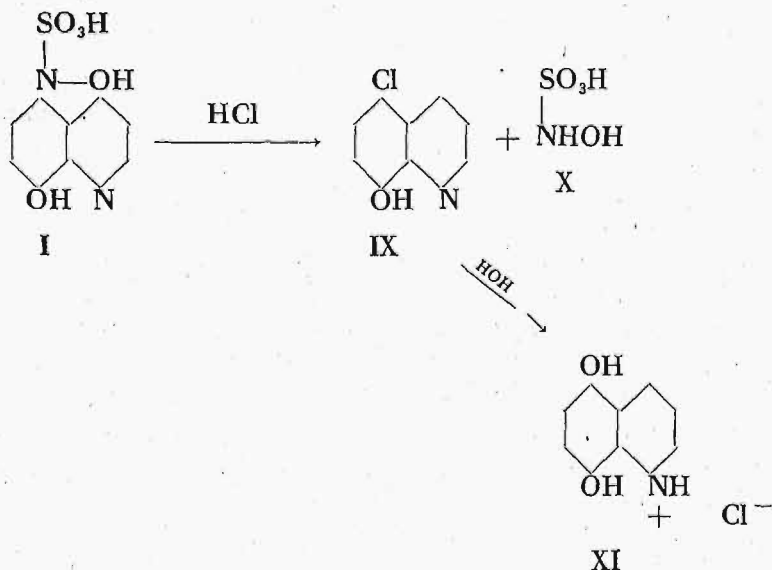
Wydaje się prawdopodobny następujący schemat przebiegu reakcji w pierwszym jej stadium:



Ostatnio Cutler i Surrey wyjaśnili¹⁵⁾, że pewne chloropochodne chinoliny ulegają przekształceniu:

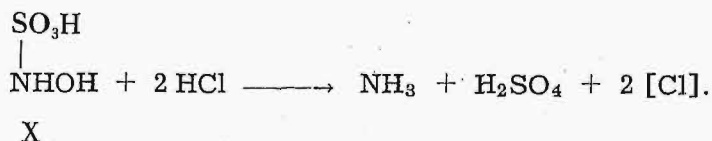


Możliwe, że podobne przekształcenie zachodzi i w naszym przypadku, np.:



W produktach hydrolizy i chlorowania nie znaleziono substancji, które dawałyby reakcję na hydroksyloaminę. Natomiast zawierają one dużą

ilość soli amonu. Na podstawie tego można przypuścić, że wytworzony w środowisku, z którym mamy do czynienia kwas hydroksyloaminosulfonowy (X), reagował według schematu:



Wytwarzający się chlor działałby chlorująco na 5,8-dwuhydroksychinolinę.

(Działanie utleniające hydroksyloaminy nie jest nowością, np. sole hydroksyloaminowe pod wpływem trójwartościowego tytanu lub dwuwartościowego chromu redukują się do soli amonowych¹⁶).

Dowodem, że obydwa atomy chloru w substancji (V) znajdują się w pierścieniu izocyklicznym, jest zauważona przez autora możliwość utleniania tej substancji do kwasu chinolinowego (VI). Utlenienia dokonano z dobrą wydajnością 25% kwasem azotowym. Tak duża łatwość utleniania się rozcieńczonym kwasem azotowym do kwasu chinolinowego cechuje chlorowane przy pierścieniu izocyklicznym pochodne 8-hydroksychinoliny. Autor znalazł np., że podobnie dobrą wydajność kwasu chinolinowego daje utlenienie 5,7-dwuchloro-8-hydroksychinoliny kwasem azotowym 25%.

W produktach hydrolizy substancji (I) obok 6,7-dwuchloro-5,8-dwuhydroksychinoliny znaleziono jeszcze dwie inne zasady barwy intensywnie czerwonej (VII i VIII), oddzielone od (V) i rozdzielone między sobą na podstawie rozmaitej rozpuszczalności w wodzie. Budowa tych zasad nie jest jeszcze wyjaśniona. Prawdopodobnie mamy do czynienia z pochodnymi aromatycznymi, które powstały z pochodnych chinoliny przez otworzenie się pierścienia heterocyklicznego.

Badanie własności chemicznych substancji (I) ujawniło następujące jej cechy charakterystyczne: substancja ulega rozkładowi przez gotowanie w wodzie. Krystalizację z wody należy prowadzić z dużą ostrożnością, małymi porcjami. Gotowanie z 10% ługiem sodowym wyzwala amoniak. Podobnie zresztą zachowują się aminowe pochodne 8-hydroksychinoliny: 5-amino- i 5,7-dwuamino-8-hydroksychinolina (substancja IV i III). Obydwie wyzwalały w tych warunkach amoniak.

Substancja (I) rozpuszcza się w rozcieńczonym ługu lub roztworze węglaanu sodu bez zmiany i może być wydzielona z powrotem przez zakwaszenie. Pod wpływem stężonego kwasu siarkowego lub fosforowego substancja ulega rozkładowi wydzielając SO_2 .

Substancja (I) daje charakterystyczną barwę różową z siarczanem żelazawym i błękitną z chlorkiem żelazowym:

Inne pochodne 8-hydroksychinoliny dają następujące barwy z siarczanem żelazawym i chlorkiem żelazowym:

	FeSO ₄	FeCl ₃
Kwas 8—hydroksy—5—sulfonowy	zielona	ciemnozielona
chlorowodorek (IV) 5—amino—8—hydroksychinoliny	blekitna, szybko przemijająca	jasnożółta
chlorowodorek (III) 5,7—dwuamino—8—hydroksychinoliny	barwa oranżowa roztworu substancji lekko ciemnieje od dodania odczynnika	
chlorowodorek (V) 5,7—dwuhydroksy—6,7—dwuchlorochinoliny	czarny osad	żółta
alkoholowy roztwór (V) 5,8—dwuhydroksy 6,7 — dwuchlorochinoliny	czarna, odbarwia się od nadmiaru FeSO ₄	żółta

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Siarczan 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny

1. Siarczan 8-hydroksychinoliny (0,2 mola, 48,6 g) rozpuszczono w wodzie (200 ml) i dodano roztwór 15 g azotynu sodu w 150 ml wody.

Całość zakwaszono, wprowadzając przy ciągłym mieszaniu, 40% kwas siarkowy aż do wyraźnej kwaśnej reakcji przy użyciu jako wskaźnika papierka kongo (około 50 ml).

W czasie mieszania utrzymuje się temperaturę 12—15°. Wkrótce wytrąca się żółty osad **siarczanu 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny**.

Osad pozostawia się na noc na lodzie, odsącza i przemywa niewielką ilością wody z lodem.

2. 8-Hydroksychinolinę (0,2 mola, 29,6 g) rozpuszczono w 100 ml 10% roztworu sodowego i 500 ml wody z dodaniem 15 g azotynu sodu. Do roztworu wlewo szybko 120 ml 40% kwasu siarkowego, utrzymując temperaturę 12—18°. Wkrótce zaczyna wytrącać się osad siarczanu 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny, który odsącza się następnego dnia po oziębieniu całości i przemywa wodą z lodem.

Monohydrat 5-(N-sulfo-hydroksyloamino)-8-hydroksychinoliny

(czyli monohydrat kwasu (8-hydroksychinolilo-5)-hydroksyloamino-N-sulfonowego (I).

Świeżo przyrządzony, przemity, wilgotny siarczan 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny przyrządzony z 0,2 mola 8-hydroksychinoliny (29,6 g) wymieszano z 200 ml wody. Do tej zawiesiny dodano ogrzany do 60° roztwór 52 g kwaśnego siarczynu sodu w 100 ml wody.

Po $\frac{1}{2}$ godz. mieszaniu w temp. $50-60^{\circ}$ czerwony roztwór odsączono od nierozpuszczonych części, oziębiono do temperatury pokojowej i zakwaszono 40% kwasem siarkowym do kwaśnej reakcji w obecności papierka kongo. Całość ogrzano do $45-50^{\circ}$. Wytrącił się jasny krystaliczny osad.

Po oziębieniu w chłodni odsączono surową 5-(N-sulfo-hydroksyloamino)-8-hydroksychinolinę w postaci monohydratu, przemyto zimną wodą, następnie alkoholem. — Wydajność 26–29 g ($47-53\%$ teoret.).

Substancja rozkłada się w 180° bez topienia się. Nie rozpuszcza się w większości rozpuszczalników. Rozpuszcza się w wodzie na gorąco z rozkładem. Można ostrożnie przekrystalizować z wody. Rozpuszcza się w rozcieńczonych alkaliach. Ogrzewana z roztworem wodorotlenku sodu rozkłada się z wydzielaniem amoniaku. Ogrzewana ze stężonymi kwasami (siarkowym, fosforowym) wydziela SO_2 . Daje barwę różową z FeSO_4 i błękitną z FeCl_3 .

Analiza substancji dwukrotnie krystalizowanej z wody:

39,7% C; 3,6% H; 10,6% N; 11,6% S; dla wzoru $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_5\text{N}_2\text{S} + \text{H}_2\text{O}$
obliczono: 39,4% C; 3,6% H; 10,2% N; 11,7% S.

Miareczkowanie do $\text{pH} = 7.0$ dało równoważnik 276–277; obliczony — 274.

Substancja rozłożona przez gotowanie z roztworem NaOH wydzieliła przez zakwaszenie kwasem fosforowym 23,3% SO_2 , obliczono dla wzoru (I) — 24,6% SO_2 .

Nitrowanie 5-(N-sulfo-hydroksyloamino)-8-hydroksychinoliny (I)

5 g substancji (I) zawieszono w 100 ml 25% kwasu azotowego. Ogrzano mieszając do 80° , po czym zaczęła się burzliwa, samorzutna reakcja, połączona z wydzielaniem się dwutlenku azotu. Po uspokojeniu się cieczy ogrzano całość do wrzenia ($100-110^{\circ}$) aż do chwili, gdy dwutlenek azotu przestał się wydzielać.

Po oziębieniu odsączone złociste blaszki 5,7-dwunitro-8-hydroksychinoliny (II) przemyto zimną wodą, następnie alkoholem. Wydajność 3,7 g. Substancja nie rozpuszcza się na gorąco w wodzie, alkoholu, acetonie, dioksanie. Trudno rozpuszcza się na gorąco w kwasie octowym i w gorącym ksylenie. Rozpuszcza się w stężonym kwasie siarkowym i wytrąca się z tego roztworu przez rozcieńczenie wodą. Rozpuszcza się na gorąco w anilinie, pirydynie, nitrobenzenie i wytrąca się w postaci igieł, topiących się z rozkładem w $312-314^{\circ}$.

Analiza substancji przekrystalizowanej z nitrobenzenu i przemytej alkoholem: znaleziono 17,2% N. Obliczono dla wzoru $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_5\text{N}_3$ — 17,1% N.

Tę samą substancję otrzymano następującymi dwiema drogami:

1. 5-sulfo-8-hydroksychinolinę (8 g) zagotowano do wrzenia ze 160 ml 25% kwasu azotowego. Po $\frac{1}{2}$ godz. oziębiono i odsączono krystaliczny osad. Przemyto wodą, następnie alkoholem.

Substancja topi się z rozkładem w temp. 314° . Jest identyczna z otrzymaną przez nitrowanie substancji (I). Mieszanina topi się bez zmiany temperatury.

2. Siarczan 8-hydroksychinoliny (20 g) rozpuszczono w 250 ml 25% kwasu azotowego, ogrzanego do 40° . Zaszła samorzutna reakcja z wydzielaniem się nitrozwiazku. Gdy temperatura doszła do 55° całość pozwoli ogrzano do wrzenia. Gotowanie podtrzymywano przez 20—25 minut, do chwili gdy całkowicie przestaną wydzielać się tlenki azotu.

Następnie oziębiono, odsączono, przemyto wodą i alkoholem. Wydajność 13,8 g produktu o temp. rozkładu $312\text{—}314^{\circ}$, identycznego z poprzednim.

5,7-Dwuamino-8-hydroksychinolina (III)

5,7-Dwunitro-8-hydroksychinolinę (25 g) zawieszono w 250 ml 10% roztworu amoniaku i 50 g lodu. Energicznie mieszając, wsypano porcjami 125 g hydrosiarczyny sodu, utrzymując chłodzeniem temperaturę w granicach $20\text{—}30^{\circ}$. Wytrącił się osad 5,7-dwuamino-8-hydroksychinoliny, który odsączono po uprzednim oziębieniu całości.

Osad przekrystalizowano z 10% kwasu solnego. Otrzymano ciemnoczerwone igły **dwuchlorowodorku**. Wydajność — 8,5 g.

Po kilkakrotnej krystalizacji topi się (z rozkładem) w $280\text{—}282^{\circ}$.

Analiza: znaleziono 17,0% N; 28,9% Cl; dla wzoru $C_9H_9ON_3 \cdot 2HCl$, obliczono 17,0% N; 28,6% Cl.

Dwuchlorowodorek jest bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie z ciemnowiśniowym zabarwieniem.

Substancja silnie drażni błonę śluzową nosa. Gotowanie w 10% NaOH powoduje rozkład z wydzielaniem amoniaku.

Redukcja 5-(N-sulfo-hydroksyloamino)-8-hydroksychinoliny (I)

Substancję (I) w ilości 20 g rozpuszczono w 120 ml 12% roztworu wodnego amoniaku. Do roztworu dodano 75 g hydrosiarczyny sodu. Temperatura podnosi się do $50\text{—}55^{\circ}$, a barwa roztworu silnie przejaśnia się. Po uspokojeniu się reakcji ogrzano całość na łaźni wodnej do 75° , a następnie po oziębieniu pozostawiono w niskiej temperaturze (około 10°) do następnego dnia.

Odsączono wytrąconą 5-amino-8-hydroksychinolinę (IV) i przekrystalizowano ją z 20% kwasu solnego. Wydajność dwuchlorowodorku zasady (IV) — 5,0 g. Po kilkakrotnej krystalizacji z 20% kwasu solnego t. t. $236\text{—}238^{\circ}$ (z rozkładem). Temperatura topn. mieszaniny z produktem

otrzymanym przez redukcję 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny — nie zmieniła. (Wg literatury rozkład w 245°)¹¹⁾.

Analiza: znaleziono 12,2% N; 31,4% Cl; dla wzoru $C_9H_8ON_2 \cdot 2HCl$, obliczono: 12,0% N; 32,15% Cl.

Dwuchlorowodorek (IV) łatwo rozpuszcza się w wodzie. Gotowany z 10% ługiem wydziela amoniak.

Tę samą substancję do identyfikacji przyrządzono dwiema innymi metodami, opisanymi niżej.

5-Amino-8-hydroksychinolina (IV)

a) 0,1 mola 8-hydroksychinoliny (14,8 g) znitrozowano na **siarczan 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny**. Odsączony, wilgotny osad siarczanu rozpuszczono w 200 ml 12,5% roztworu amoniaku.

Do roztworu wsypano mieszając 50 g hydrosiarczyny sodu. Temperatura wzrosła o $30-35^{\circ}$. Po oziębieniu odsączono żółty krystaliczny osad 5-amino-8-hydroksychinoliny i przekrystalizowano z 20% kwasu solnego.

Otrzymano **dwuchlorowodorek**. Wydajność 12 g. T. t. $238-240^{\circ}$.

Mieszanina z próbką otrzymaną sposobem opisanym wyżej nie wykazuje zmiany temperatury topnienia.

b) 8-Hydroksychinolinę (20 g) rozpuszczono w gorącym roztworze 10 g wodorotlenku sodu w 370 ml wody. Roztwór oziębiono do temperatury pokojowej i wrzucono do niego 100 g lodu, uzyskując temperaturę ok. 5° . Energicznie mieszając dodano roztwór chlorku dwuazoniowego przyrządzony z 13 g aniliny, 41 ml stęż. kwasu solnego, 150 g lodu oraz roztworu 10 g azotynu sodu w 20 ml wody.

Powstał brunatny osad barwnika. Mieszano przez $\frac{1}{2}$ godz. utrzymując temperaturę 10° , po czym wstawiono do chłodni. Następnego dnia barwnik odsączono, przemyto wodą i rozpuszczono częściowo w roztworze 30 g wodorotlenku sodu w 900 ml wody. Roztwór miał barwę czerwoną. Do zawiesiny dodano 85 g hydrosiarczyny sodu i mieszając ogrzano do 70° . Temperaturę tę następnie utrzymano (ziębieniem) aż do zupełnej redukcji barwnika, po czym całość oziębiono i następnego dnia odsączono 5-amino-8-hydroksychinolinę. Wydajność 11 g.

Substancję przekrystalizowano z 20% kwasu solnego i otrzymano **dwuchlorowodorek**, t. t. $236-238^{\circ}$. Temp. topn. mieszaniny z produktem otrzymanym poprzednimi metodami — bez zmiany.

Hydroliza i chlorowanie 5-(N-sulfo-hydroksyloamino)-8-hydroksychinoliny (I) kwasem solnym

Do wrzącego stężonego kwasu solnego (60 ml) wrzucono 10 g substancji (I) i gotowano całość przez 30 min. Po 10—15 min. substancja

przechodzi częściowo do roztworu, a następnie wytrąca się nowy produkt. Całość pozostawiono do następnego dnia. Produkt krystaliczny żółtej barwy — mieszaninę chlorowodorków: **5,8-dwuhydroksy-6,7-dwuchlorochinoliny (V)** oraz zasad (VII) i (VIII) odsączono, przemyto acetonem. Wydajność — 9,0 g.

Przesącz odparowano na łaźni wodnej i zbadano na zawartość hydroksyloaminy i amoniaku. Nie stwierdzono obecności hydroksyloaminy (reakcją J. S. Turskiego — przez ogrzewanie badanej substancji z antrachinonem w obecności stęż. kwasu siarkowego i V_2O_5), natomiast znaleziono obficie występujące sole amonowe.

Rozdzielenie zasad (V), (VII) i (VIII)

Przeprowadzono hydrolizę substancji (I) kwasem solnym w sposób opisany wyżej (40 g substancji (I) hydrolizowano 300 ml kwasu solnego stężonego). Po oziębieniu i pozostawieniu całości przez dobę odsączono krystaliczny żółty osad i przemyto go kilkakrotnie wodą. Roztwór utworzony z przemywania osadu dołączono do macierzystego przesączu. W czasie mieszania obu roztworów wytrącił się surowy **chlorowodorek zasady (V)** w postaci żółtych igieł — produkt (A), wydajność 12—19 g.

Na lejku pozostał częściowo zhydrolizowany chlorowodorek zasady (V) wraz z zasadami barwnymi — produkt (B) — ogółem 14—24 g.

Przyrządzony jak wyżej **chlorowodorek zasady (V)** — produkt A — przekrystalizowano kilkakrotnie z 20% kwasu solnego na gorąco i następnie przerobiono na wolną zasadę.

5,8-dwuhydroksy-6,7-dwuchlorochinolina (V)

8 g przekrystalizowanego chlorowodorku zasady (V) (A) zadano 2000 ml wody z dodaniem 1 g hydrosiarczyny sodu — (to ostatnie celem usunięcia pozostałości barwnych zasad VII i VIII). Następnego dnia odsączono wolną zasadę, wytworzoną wskutek hydrolizy, przemyto dokładnie wodą aż do usunięcia żółtego zabarwienia produktu. Wydajność 1,6 g substancji białej.

Substancję przekrystalizowano przez rozpuszczenie w alkoholu i wytrącenie wodą, a następnie z samego alkoholu. Otrzymano igły o temp. topnienia 180° .

Substancja rozpuszcza się w alkoholu na zimno. Nie rozpuszcza się w większości rozpuszczalników organicznych i w wodzie.

Rozpuszczona w małej ilości alkoholu daje ciemną (prawie że czarną) barwę pod wpływem kropli wodnego roztworu siarczanu żelazawego. Roztwór ten odbarwia się po dodaniu nadmiaru $FeSO_4$.

Analiza — znaleziono: 47,0% C; 2,4% H; 5,8% N; 30,8% Cl;
dla wzoru $C_9H_5O_2NCl_2$ obliczono: 47,0% C; 2,1% H; 6,1% N; 30,9% Cl.

Substancja (V) rozpuszcza się na gorąco w dioksanie. Po oziębieniu krystalizują żółte kryształy **produktu addycji**, które nie topią się w temp. do 260°. Suszenie w 150° powoduje utratę rozpuszczalnika i substancja przechodzi z powrotem w wolną zasadę (V), częściowo rozłożoną wskutek wysokiej temperatury suszenia.

Chlorowodorek 5,8-dwuhydroksy-6,7-dwuchlorochinoliny (V)

5 g 5,8-dwuhydroksy-6,7-dwuchlorochinoliny rozpuszczono na gorąco w 20% kwasie solnym (ok. 130 ml) i przesączono. Przez oziębienie wytrącono **chlorowodorek (V)**. Wydajność — 4,5 g.

Po dodatkowej dwukrotnej krystalizacji z 20% kwasu solnego i przemyciu acetonem otrzymano żółty krystaliczny produkt, który odbarwia się w temp. ok. 175° wskutek częściowego odszczepienia HCl i częściowo topi się. Dalsze ogrzewanie powoduje rozkład w temp. 180—190°.

Substancja rozpuszcza się w małej ilości wody. Dodanie większej ilości wody wytrąca wolną zasadę. Słabo rozpuszcza się w alkoholu, nie rozpuszcza się w acetonie. Drażni błony śluzowe.

Daje czarny osad z wodnym roztworem siarczynu żelazawego.

Analiza — znaleziono: 40,9% C; 2,8% H; 5,4% N; 39,5% Cl całkowity, 13,0% Cl jonowy;
dla wzoru $C_9H_5O_2NCl_2 \cdot HCl$ obliczono: 40,6% C; 2,3% H; 5,3% N; 40,0% Cl całkowity, 13,3% Cl jonowy.

Utlenienie chlorowodoru (V) do kwasu chinolinowego (VI)

3 g chlorowodoru (V) zadano 20 ml 25% kwasu azotowego. Następuje gwałtowna reakcja z wydzielaniem się gazu. Tworzy się roztwór zabarwiony oranżowo, który po kilkuminutowym gotowaniu przejaśnia się do barwy słomkowej. Po odparowaniu do sucha kleistą pozostałość zadano kilkoma ml 25% kwasu azotowego i ponownie odparowano. Pozostałość zadano małą ilością wody. Wytrącił się krystaliczny osad, który odsączono, przemyto wodą i alkoholem. Przesącz zagęszczono i otrzymano dodatkową ilość substancji. Ogólna wydajność — 1,1 g **kwasu chinolinowego** o t. t. 190°. Temp. topn. po zmieszaniu z próbką wzorcową kwasu chinolinowego — bez zmiany.

Utlenienie 5,7-dwuchloro-8-hydroksychinoliny do kwasu chinolinowego

1,5 g 5,7-dwuchloro-8-hydroksychinoliny rozpuszczono w 40 ml 25% kwasu azotowego. Roztwór zagotowano (obficie wydzielają się gazy, za-

wierające dwutlenek azotu), a następnie odparowano do sucha. Syropową pozostałość zadano 25% kwasem azotowym i ponownie odparowano. Do pozostałości dodano nieco wody. Wytrąciły się kryształy kwasu chinolinowego (0,35 g) o t. t. 191—192°.

Oddzielenie zasady (V) od barwnych zasad (VII) i (VIII)

10 g produktu (B) zadano 100 ml 30% roztworu KOH i zagrzano zlekka do całkowitego rozpuszczenia się. Roztwór oziębiono i zakwaszono kwasem octowym tak, by temperatura pod koniec zakwaszenia wyniosła 50—60°. Wytrącił się białawo-szary osad zasady (V), którą też szybko odsączono — 3,2 g.

Przesącz dopełniono wodą do ok. 400 ml. W miarę stygnięcia wytrącają się igły czerwonych zasad (VII) i (VIII) w ogólnej ilości 1,5 g. Zasady te zawierać mogą pewną ilość substancji (V). Można oczyścić je przez wygotowanie w wodzie, w której zasady (VII) i (VIII) rozpuszczają się łatwo, a zasada (V) trudno.

Rozdzielenie zasad (VII) i (VIII)

Obydwie zasady rozdzielono na podstawie różnej rozpuszczalności w gorącej wodzie: **zasada (VII), barwy ciemnoczerwonej** rozpuszcza się łatwo w gorącej wodzie, **zasada (VIII), barwy jasnoczerwonej**, rozpuszcza się znacznie trudniej.

Z 2,0 g mieszaniny wyodrębniono:

0,30 g zasady (VII) — ciemnej (wykryształizowane z 50 ml roztworu),

0,50 g zasady (VIII) — jasnej (wykryształizowane z 200 ml roztworu).

Zasady te wykazują szereg interesujących własności. Będą przedmiotem oddzielnej pracy.

Autor składa podziękowanie inż. J. Minczewskiemu oraz inż. H. Wierzbie za wykonanie analiz.

Streszczenie

Autor stwierdził, że działaniem kwaśnego siarczynu sodu na 5-nitrozo-8-hydroksychinolinę otrzymuje się 5-(N-sulfo-hydroksyloamino)-8-hydroksychinolinę.

Substancja ta posiada wyraźnie zaznaczone własności przeciwgruźlicze in vitro, oraz in vivo (wobec gruźlicy eksperymentalnej u myszy).

Pod wpływem gotowania w 25% kwasie azotowym tworzy się 5,7-dwunitro-8-hydroksychinolina. Hydrosiarczyn sodu redukuje substancję do 5-amino-8-hydroksychinoliny.

Pod wpływem gotowania w stężonym kwasie solnym substancja ta ulega hydrolizie i chlorowaniu z utworzeniem 6,7-dwuchloro-5,8-dwuhydroksychinoliny, oraz barwnych zasad o nieustalonej jeszcze budowie.

6,7-dwuchloro-5,8-dwuhydroksychinolina pod wpływem gotowania w 25% kwasie azotowym utlenia się na kwas chinolinowy.

W pracy opisano dokładniej przyrządzanie siarczanu 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny oraz nowe metody otrzymywania 5-amino- i 5,7-dwumino-8-hydroksychinoliny przez redukcję hydrosiarczynem sodu 5-nitrozo- wzgl. 5,7-dwunitro-8-hydroksychinoliny.

Warszawa — Politechnika

Otrzymano 29. I. 1951.

Zakład Technologii Organicznej II i

Instytut Gruzlicy (dyrektor prof. dr J. Misiewicz)

LITERATURA CYTOWANA

1. McElroy, *Lancet*, 1408 (1910); Albert A., Rubbo S. D., Goldacre J. R., Balfour B. G., *Brit. J. Exp. Path.* **28**, 2579 (1948); Binswanger L., A., Erlenmeyer H., Sorkin E., Suter E., *Helv.* **31**, 1975 (1948).
2. Bidault, Urbain., *C. r. Soc. Biol.* **99**, 461 (1928).
3. E. Lippmann, Fleissner F., *Monatsh.* **10**, 794 (1889).
Kostanecki S., *Ber.* **24**, 150 (1891).
4. Kogan J. M., *Ber.* **64**, 2150 (1931).
5. Schultz G., Lehmann L., *Farbstofftabellen I*, 5 (1931).
6. Schmidt, *J. pr. Chem.* (2), **44**, 531 (1891); Fieser L., Fieser M., *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 494 (1935).
7. Geigy & Co. *DRP* 71368 (1893); *Friedl.* **3**, 57.
8. Bedall K., Fischer O., *Ber.* **14**, 1368 (1881); Skraup Z. *Monatsh.* **3**, 542 (1883); Kostanecki S., *Ber.* **24**, 150 (1891); Claus A., Baumann G., *J. prakt. Chem.* (2), **55**, 470 (1897).
9. Claus A., Dewitz, *J. prakt. Chem.* (2), **53**, 538 (1896).
10. Gattermann L., *Ber.* **27**, 1939 (1894).
11. Jacobs W. A., Heidelberger M., *J. Am. Chem. Soc.* **39**, 2188 (1917).
12. Matheus J., *Ber.* **21**, 1642 (1888).
13. Fischer O., Renouf E., *Ber.* **17**, 1643 (1884).
14. Bratz L. T., Niementowski St., *Ber.* **52**, 190 (1919).
15. Cutler R. A., Surrey A. R., *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 3394 (1950).
16. Bray W. C., Simpson M. E., MacKanzie A. A., *J. Am. Chem. Soc.* **41**, 1363 (1919).

ON SOME DERIVATIVES OF QUINOLINE. PREPARATION AND PROPERTIES OF 5-(N-SULPHO- HYDROXYLAMINO)-8-HYDROXYQUINOLINE

by

T. URBAŃSKI

The author prepared a new antitubercular substance „T 28“ by the action on 5-nitroso-8-hydroxyquinoline sulphate of sodium hydrogen

sulphite. The new substance proved to be efficient against *Mycobacterium tuberculosis* both: *in vitro* and *in vivo* (on white mice) (this part of research was carried out by S. Ślōpek — Silesian Medical Academy). Also, the substance possesses a very low toxicity (this was determined by J. Venulet — Warsaw Medical Academy).

The author carried out experiments to establish the structure of the new substance. It proved to be **5-(N-sulpho-hydroxylamino)-8-hydroxyquinoline monohydrate (I)**.

It decomposes on heating at 180°C without melting. The product is insoluble in most of organic solvents. It is soluble in alkalies, in hot water, but on boiling with water is readily decomposed. However, it can be carefully crystallised from hot water. Ammonia was evolved when it was boiled with aqueous NaOH. This solution acidified with sulphuric or phosphoric acid evolves SO₂. The substance (I) gives a pink colour with ferrous sulphate, and a blue one with ferric chloride.

The following were the reactions which led to the conclusion as to the structure of the substance (I).

On boiling with 25% HNO₃ the substance (I) furnished 5,7-dinitro-8-hydroxyquinoline (II). The identification of the latter was confirmed by its reduction with sodium hydrosulphite to 5,7-diamino-8-hydroxyquinoline (III). By the action on the substance (I) of sodium hydrosulphite in alkaline (NH₃) medium a reduction occurred and 5-amino-8-hydroxyquinoline (IV) was formed. This was identical with the product prepared by reduction of 5-nitroso-8-hydroxyquinoline with sodium hydrosulphite.

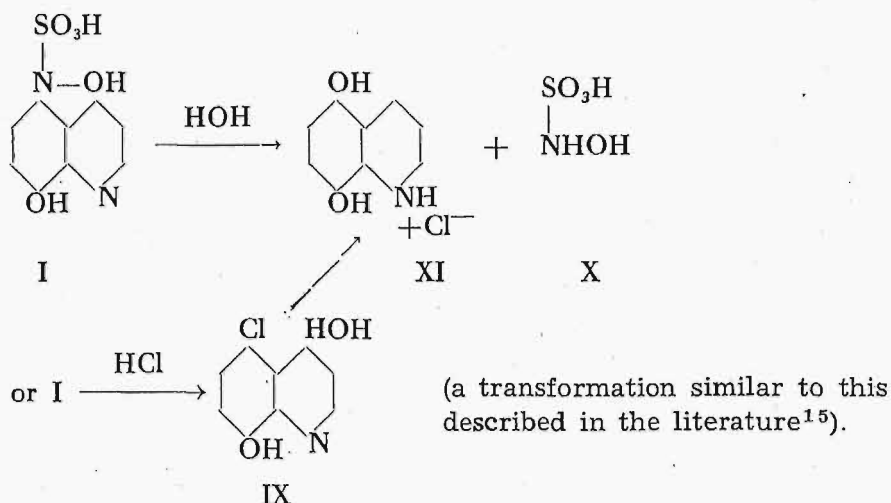
When the substance (I) was boiled with conc. hydrochloric acid, a hydrolysis and chlorination occurred. As the result 6,7-dichloro-5,8-dihydroxyquinoline (V) was formed. This, when oxidised with 25% HNO₃ yielded quinolinic acid (VI).

The hydrochloride (V) can readily be hydrolysed with water. Subsequently the free base was precipitated. It was crystallised from alcohol and water or hot alcohol and formed white needles m. p. 180°.

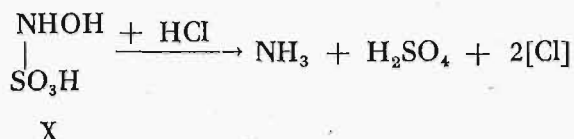
The hydrochloride of (V) on heating to 175°C loses partly HCl and decomposes at 180—190°C with melting.

The hydrochloride of (V) gave a black precipitate with aqueous FeSO₄. Alcoholic solution of the base (V) gave an almost black (with a magenta tint) colour with a drop of aqueous FeSO₄. This colour disappeared when an excess of FeSO₄ was added.

A suggestion was brought forward by the author as to the mechanism of chlorination of the product (I) with HCl:



It is known that hydroxylamine can react as an oxidising agent¹⁶, thus:



Indeed, no hydroxylamine but a considerable quantity of ammonium salts was found in the products of hydrolysis and chlorination.

In addition to (V) two red coloured bases (VII) and (VIII) were also produced during the action of conc. hydrochloric acid on the substance (I). They will be examined in due course.

Department of Organic Technology
Institute of Technology, Warsaw
and Institute of Tuberculosis, Warsaw