

BADANIA NAD POCHODNYMI CHINOLINY. IV *. BROMOWANIE 5-(N-SULFOHYDROKSYLOAMINO)-8-HYDROKSYCHINOLINY KWASEM BROMOWODOROWYM

Zygmunt ECKSTEIN, Tadeusz URBĄŃSKI
Halina WOJNOWSKA-MAKARUK i Anna MUSZALSKA

*Katedra Technologii Organicznej II Politechniki, Warszawa
Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, Warszawa*

5-(N-sulfohydroksyloamino)-8-hydroksychinolina reaguje z kwasem bromowodorowym tworząc bromowodorki 7-bromo- i 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinoliny. Przez utlenianie tych bromowodorków otrzymano odpowiednie chinolinochinony.

5-(N-сульфогидроксиламин)-8-оксихинолин реагирует с бромоводородной кислотой и дает гидробромиды 7-бromo- и 6,7-дибromo-5,8-диоксихинолина. Окисление этих гидробромидов дает соответствующие хинолин-хиноны.

5-(N-sulphohydroxylamine)-8-hydroxyquinoline reacts with hydrobromic acid to yield hydrobromides of 7-bromo-5,8-dihydroxyquinoline and 6,7-dibromo-5,8-dihydroxyquinoline. Oxidation of hydrobromides leads to formation of the corresponding quinolinequinones.

W badaniach syntezy biologicznie czynnych pochodnych 8-hydroksychinoliny jeden z nas otrzymał 5-(N-sulfohydroksyloamino)-8-hydroksychinolinę (I) ¹⁾. Podczas udowadniania budowy tego związku zaobserwował, że w reakcji z kwasem solnym jako główny produkt powstaje chlorowodorek 6,7-dwuchloro-5,8-dwuhydroksychinoliny w wyniku hydrolizy grupy sulfohydroksyloaminowej i chlorowania pierścienia izocyklicznego chinoliny. Ze względu na ciekawy wynik bezpośredniego chlorowania związku (I) kwasem solnym bez dodania środka utleniającego lub katalizatora, interesujące było zbadanie zachowania się tej substancji wobec kwasu bromowodorowego.

Nie znaleźliśmy w literaturze danych co do bezpośredniego wprowadzenia bromu do pierścienia chinolinowego przy użyciu kwasu bromowodorowego, natomiast znane jest bromowanie pierścienia aromatycznego tym kwasem w przypadku reakcji z fenylohydroksyloaminą lub nitrozobenzenem. Reakcje te badali Bamberger i współprac.; stwierdzili oni, że w przypadku fenylohydroksyloaminy ²⁾ jako główny produkt powstaje p-bromoanilina obok mniejszych ilości o-bromoaniliny, 2,4-dwubromoaniliny i aniliny; z nitrozobenzenu ³⁾ zaś głównie 2,4-dwubromoanilina i w małej ilości p-bromoanilina. Analogicznie przebiegają te reakcje z kwasem solnym. Pająk ⁴⁾ stwierdził, że podobnie zachowuje się wobec kwasu solnego 1-naftylohydroksyloamina i powstaje wówczas p-chloro-naftyloamina.

* Cz. III: Wiadomości parazytologiczne, 12, 444 (1966).

W badanej przez nas reakcji 5-(N-sulfohydroksyloamino)-8-hydroksychinoliny z wrzącym kwasem bromowodorowym otrzymaliśmy mieszaninę bromowodorków 7-bromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (II) (wyd. 78—85%) i 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (III) (wyd. 5—10%) w postaci żółtego krystalicznego osadu. Tak więc, podobnie jak w reakcji z kwasem solnym, następowała hydroliza grupy sulfohydroksyloaminowej i bromowanie pierścienia izocyklicznego chinoliny. Otrzymane wyniki różniły się tym, iż w reakcji z kwasem bromowodorowym jako główny produkt otrzymaliśmy monobromozwiązek (II) oraz niewielką ilość dwubromozwiązku (III), pod działaniem zaś kwasu solnego powstawał jedynie chlorowoderek 6,7-dwuchloro-5,8-dwuhydroksychinoliny (w ilości nie przekraczającej 50% wyd. teor.) oraz pewna ilość jeszcze niezidentyfikowanych zasad (które nie powstawały w czasie bromowania). Zauważyliśmy, że przedłużenie czasu ogrzewania mieszaniny reakcyjnej nie wpływa na zmianę wydajności ani na stosunek ilości produktów (II) i (III).

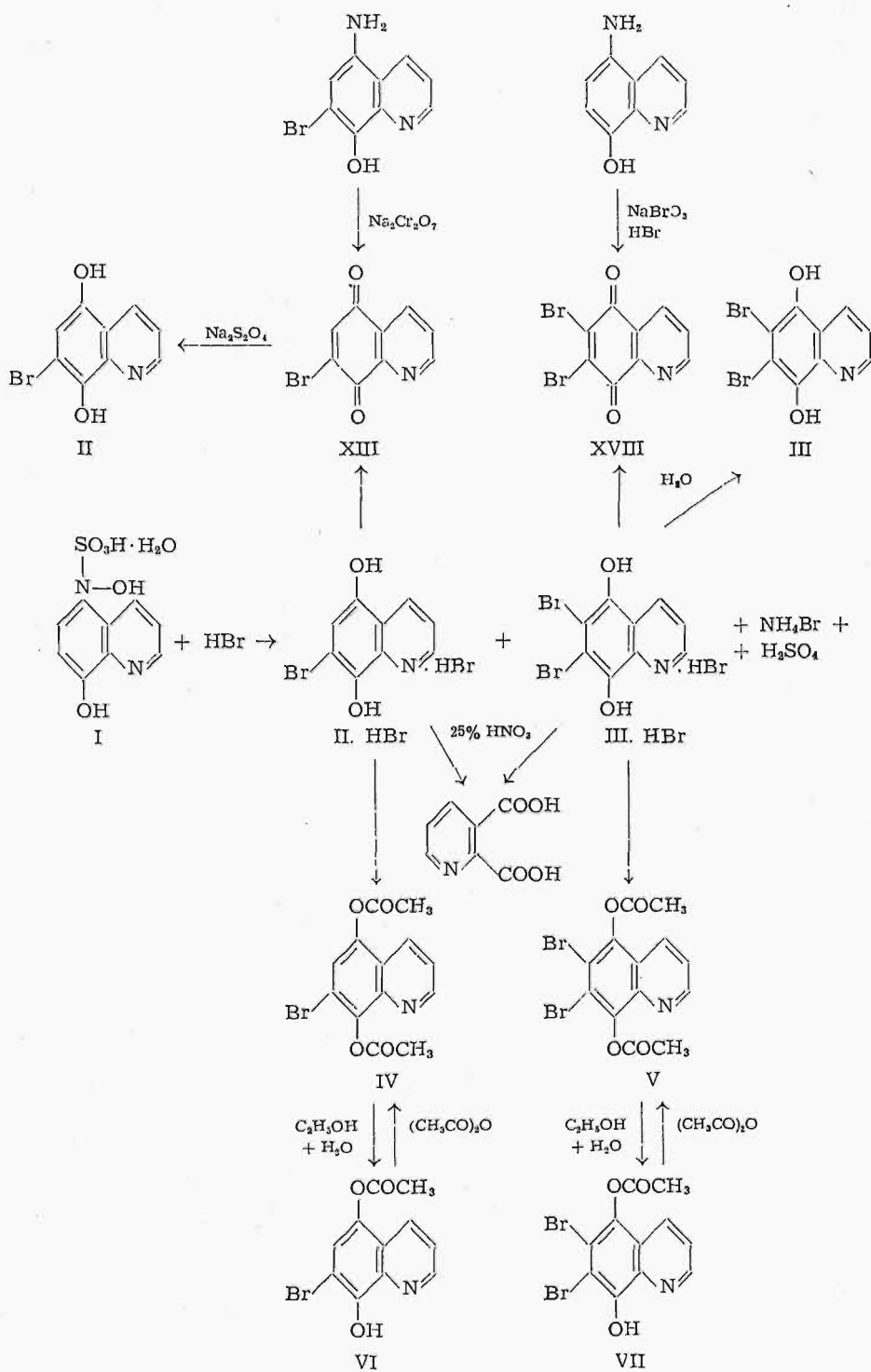
Oprócz produktów głównych w reakcji bromowania powstawały produkty uboczne analogiczne do produktów chlorowania: bromek amonowy i kwas siarkowy. W ługach poreakcyjnych nie wykryliśmy hydroksyloaminy (podobnie jak w przypadku chlorowania¹⁾). Produkty uboczne wydzieliliśmy i oznaczyli ilościowo; bromek amonowy (99,6% czystości) otrzymaliśmy z wyd. 87,4% oraz 90% siarki występującej w związku (I) wykryliśmy po reakcji w postaci jonu siarczanowego. Stwierdziliśmy także, że podczas reakcji nie wydzielą się SO_2 . Przebieg reakcji przedstawia tablica.

Jak więc widać, w reakcji oksydo-redukcji, zachodzącej podczas bromowania, aktywny udział bierze podstawnik w położeniu 5. Grupa hydroksyloaminowa zachowuje się podobnie jak hydroksyloamina w środowisku kwaśnym w obecności substancji utleniających się — ulega redukcji do amoniaku. Dzięki takiej redukcji w tym układzie następuje bromowanie pierścienia izocyklicznego chinoliny.

Dowodem na to, że brom w bromowodorku (II) jak i (III) znajduje się w pierścieniu izocyklicznym było otrzymanie kwasu chinolinowego w wyniku utlenienia tych bromowodorków 25%-owym kwasem azotowym. Na podstawie analizy elementarnej, charakterystycznych reakcji barwnych z chlorkiem żelazowym oraz faktu, że bromowodorki (II) i (III) nie dwuazują się — stwierdziliśmy, że w pozycji 5, w której byłoby możliwe istnienie grupy aminowej, jest grupa hydroksylowa. Ustaliliśmy także, że atom bromu w związku (II) znajduje się w położeniu 7, co opiszemy w dalszej części pracy.

Otrzymaną mieszaninę bromowodorków monobromozwiązku i dwubromozwiązku rozdzieliliśmy za pomocą krystalizacji frakcyjnej z kwasu bromowodorowego, wyzyskując niewielką różnicę ich rozpuszczalności. Bromowoderek 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (III), podobnie jak odpowiedni związek chlorowy, hydrolizuje podczas rozpuszczania w wodzie i wytrąca się wolna zasada, t.j. 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinolina (III). Natomiast bromowoderek 7-bromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (II) nie zachowuje się w wodzie w ten sposób i wolną zasadę wytrącaliśmy przez zubożnianie wodnego roztworu bromowodorku (II) rozc. roztworem octanu sodowego. Wytrącona zasada ulegała rozkładowi podczas krystalizacji. 7-Bromo-5,8-dwuhydroksychinolinę (II) otrzymaliśmy przez redukcję 7-bromochinolino-5,8-chinonu przy udowodnianiu budowy związku (II).

Tablica 1



W celu potwierdzenia budowy bromowodorków (II) i (III) oraz oznaczenia ich stosunku ilościowego w otrzymanej mieszaninie bromowodorków przyrządziliśmy pochodne acetylowe tych związków: 7-bromo-5,8-dwuacetoksychinolinę (IV) i 6,7-dwubromo-5,8-dwuacetoksychinolinę (V). Związek (IV) jest łatwo rozpuszczalny w rozc. kwasie octowym i innych rozpuszczalnikach, natomiast (V) znacznie trudniej, co miało wpływ na zmianę stosunku ilości mono- i dwubromo-acetylopochodnych w porównaniu z bromowodorkami (II) i (III). Po zacetylowaniu mieszaniny bromowodorków otrzymaliśmy w szeregu reakcji związek (IV) z wyd. 35—45% i związek (V) z wyd. 10—16,5%.

Pochodne acetylowe (IV) i (V) są nietrwałe i trudne do oczyszczenia. Zauważyliśmy, że podczas ogrzewania (IV) lub (V) w etanolu następuje rozkład substancji z wydzielaniem kwasu octowego i utworzeniem 5-acetoksy-7-bromo-8-hydroksychinoliny (VI) lub 5-acetoksy-6,7-dwubromo-8-hydroksychinoliny (VII). Pratt i Drake⁵⁾ stwierdzili podobne zachowanie się 6-chloro- i 7-chloro-5,8-dwuacetoksychinoliny. Związki (VI) i (VII) są związkami trwałymi, dającymi się łatwiej oczyścić i identyfikować. Po ponownym acetylowaniu dają wyjściowe dwuacetoksypochodne (IV) i (V).

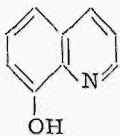
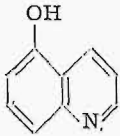
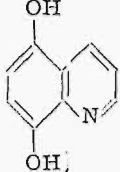
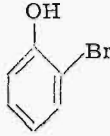
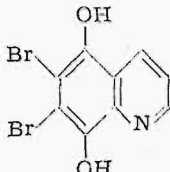
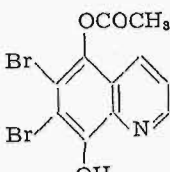
Położenie grup acetoksy w związkach (VI) i (VII) ustaliliśmy za pomocą badania widma absorpcji w podczerwieni w zakresie drgań charakterystycznych dla grupy hydroksylowej. Oznaczyliśmy położenie pasma absorpcji grupy OH badanych związków (VI) i (VII) oraz, w celu porównania, w następujących związkach wzorcowych: 8-hydroksychinolinie (VIII), 5-hydroksychinolinie (IX), 5,8-dwuhydroksychinolinie (X), o-bromofenolu (XI) i 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinolinie (III). Do pomiarów użyliśmy oczyszczonych produktów handlowych (VIII), (IX) i (XI). Związek (X) przyrządziliśmy przez redukcję chinolino-5,8-chinonu (XII) podsiarczynem sodowym.

Pomiary widm absorpcji w podczerwieni wykonaliśmy spektrofotometrem SP 700 z siatką dyfrakcyjną w zakresie 3100—3700 cm^{-1} . Badaliśmy ok. 0,05 m roztwory wymienionych wyżej substancji w czterochlorowku węgla w warstwie o grubości 0,1 cm i po 10-krotnym rozcieńczeniu — w warstwie o grubości 2 cm. W żadnym przypadku po rozcieńczeniu nie nastąpiło przesunięcie pasma absorpcji, co wskazuje, iż w stosowanym stężeniu nie występują wiązania wodorowe międzycząsteczkowe. Zestawienie częstości maksimów podano w tablicy 2.

W obu badanych związkach (VI) i (VII) pasmo grupy wodorotlenowej znajduje się w podobnym zakresie jak w 8-hydroksychinolinie (ok. 3400 cm^{-1})⁶⁾. Stąd wniosek, że w obu przypadkach grupa acetoksy znajduje się w położeniu 5, a grupa wodorotlenowa w położeniu 8 i jest związana wiązaniem wodorowym z azotem heterocyklicznym.

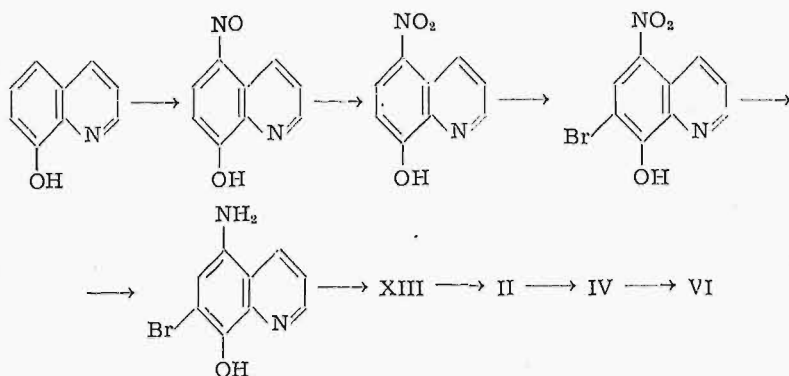
Jeśliby w monobromozwiązku (VI) wolna grupa wodorotlenowa znajdowała się w położeniu 5, to pasmo absorpcji, podobnie jak w 5-hydroksychinolinie, leżałoby w zakresie ok. 3600 cm^{-1} (otrzymano 3395 cm^{-1} , tj. różnica wynosi ok. 200 cm^{-1}). W dwubromozwiązku (VII) natomiast, ze względu na możliwość tworzenia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego z bromem w położeniu 6, należałoby się spodziewać pasma absorpcji w zakresie ok. 3520 cm^{-1} — podobnie jak to jest w 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinolinie (III) (3512 cm^{-1}) i w o-bromofenolu⁷⁾ (3525 cm^{-1}) — a zatem różnica wynosiłaby ok. 140 cm^{-1} w stosunku do wartości zamierzonej 3385 cm^{-1} .

Tablica 2

Sym- bol	Wzór	Częstość w cm^{-1}		Uwagi
		zmierzona	wg lit.	
VIII		3417	3419 ⁶⁾	Grupa OH związana wiązaniem wodorowym z atomem azotu
IX		3600		Wolna grupa OH
X		3430 3608		Grupa OH w położeniu 8 związana wiązaniem wodorowym z atomem azotu Wolna grupa OH w położeniu 5
XI		3600 3525	3598 ⁷⁾ 3524 ⁷⁾	Wolna grupa OH w położeniu trans, bardzo słabe maksimum absorpcji Grupa OH w położeniu cis związana wiązaniem wodorowym z atomem bromu
III		3512 3400		Grupa OH w położeniu 5 związana wiązaniem wodorowym z atomem bromu Grupa OH w położeniu 8 związana wiązaniem wodorowym z atomem azotu
VI		3395		Grupa OH w położeniu 8 związana wiązaniem wodorowym z atomem azotu
VII		3385		Grupa OH w położeniu 8 związana wiązaniem wodorowym z atomem azotu

Przesunięcie pasma grupy OH w kierunku niższej częstotliwości w związkach (VI), (VII) i (III) w porównaniu z 8-hydroksychinoliną świadczy o wpływie atomów bromu na obecność silniejszego wiązania wodorowego między wodorem grupy wodorotlenowej i atomem azotu pierścienia heterocyklicznego, co można by tłumaczyć elektrofilowym charakterem bromu.

Położenie atomu bromu w monobromozwiązku (II) określiliśmy drogą jednoznacznej syntezy 5-acetoksy-7-bromo-8-hydroksychinoliny i porównaniem ze związkiem (VI):



W tym celu przyrządziliśmy opisany w literaturze, 7-bromochinolino-5,8-chinon (XIII) i zredukowaliśmy go podsiarczynem sodowym do 7-bromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (II), którą poddaliśmy dwuacetylowaniu do (IV) a następnie zhydrolizowaliśmy jedną grupę acetylową (VI). Otrzymana w ten sposób 5-acetoksy-7-bromo-8-hydroksychinolina miała temp. topnienia i inne własności fizyczne takie, jak badany związek (VI). Substancje te były identyczne, gdyż ich mieszanina nie wykazywała obniżonej t.t., a krzywe absorpcji w podczerwieni były identyczne.

7-Bromochinolino-5,8-chinon (XIII) otrzymaliśmy metodą opisaną przez Petrova i Sturgeona⁸⁾ z siarczanem 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny (XIV). Związek ten utlenialiśmy kwasem azotowym do 5-nitro-8-hydroksychinoliny (XV). Podczas utleniania opisaną metodą tworzyła się zawsze, zgodnie z danymi Pratta i Drake'a⁵⁾, mieszanina 5-nitro- i 5,7-dwunitro-8-hydroksychinoliny. Zastosowaliśmy więc metodę Kostaneckiego⁹⁾ opracowaną przez Hollingseada¹⁰⁾, według której otrzymaliśmy 5-nitro-8-hydroksychinolinę (XV) z wyd. 95%. Przez bromowanie (XV) przyrządziliśmy 5-nitro-7-bromo-8-hydroksychinolinę (XVI), którą zredukowaliśmy podsiarczynem sodowym do 5-amino-7-bromo-8-hydroksychinoliny (XVII) i utleniliśmy dwuchromianem potasowym do 7-bromochinolino-5,8-chinonu (XIII), wzorując się na analogicznych związkach chlorowych⁵⁾.

W celu dalszego potwierdzenia budowy bromowodorków (II) i (III) utleniliśmy je dwuchromianem potasowym do odpowiednich chinonów, a te porównaliśmy ze związkami opisanymi w literaturze.

Po utlenieniu surowej mieszaniny bromowodorków (II) i (III) otrzymaliśmy w niewielkiej ilości 6,7-dwubromochinolino-5,8-chinon (XVIII) i 7-bromochinolino-5,8-chinon (XIII). Nie udało się dokładnie oczyścić XIII przez krystalizację, utleniliśmy więc czysty bromowodorek (II) i otrzy-

maliśmy 7-bromochinolino-5,8-chinon o t.t. zgodnej z opisaną w literaturze. Próbkę tej substancji zmieszana ze związkiem (XIII) — otrzymanym w sposób wyżej opisany — nie dawała obniżenia t.t., a widma absorpcji w podczerwieni tych dwóch związków były identyczne.

Po utlenieniu czystego bromowodorku (III) otrzymaliśmy dwubromochinon (XVIII) z dobrą wydajnością. Budowę tego związku potwierdziliśmy przez porównanie go z opisany przez Schellhammera i Petersena¹¹⁾ 6,7-dwubromochinolino-5,8-chinonem, otrzymanym przez bromowanie siarczanu 5-amino-8-hydroksychinoliny bromianem potasowym metodą podaną przez jednego z nas dla chlorochinolochinonu¹²⁾.

Substancje wyżej wymienione, pochodne 8-hydroksychinoliny z grupą wodorotlenową, po rozpuszczeniu w wodzie lub etanolu, dawały ciemnozielone zabarwienie z wodnym roztworem chlorku żelazowego. W przypadku gdy w cząsteczce były dwie grupy wodorotlenowe, ciemnozielone zabarwienie natychmiast znikło na skutek utleniania się cząsteczki, co jest charakterystyczne dla tego rodzaju ugrupowań. Za pomocą tej reakcji można było odróżnić dwuhydroksy- od monohydroksyzwiązków. Jedynie te substancje, które miały zacetylowaną grupę wodorotlenową nie dawały barwnej reakcji. M. in. reakcja ta służyła nam w pracy jako szybki test rozpoznawczy pochodnych acetylowych (IV) i (V), które łatwo ulegały rozkładowi.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Monohydrat 5-(N-sulfohydroksyloamino)-8-hydroksychinoliny (I) przyrządzono znaną metodą¹⁾ z siarczanu 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny przez działanie wodorosiarczynem sodowym.

Reakcja 5-(N-sulfohydroksyloamino)-8-hydroksychinoliny¹ z kwasem bromowodorowym

Zawiesinę 8 g (0,029 mola) I w 64 cm³ 47%-owego kwasu bromowodorowego ogrzewano 30 min do wrzenia. Z powstałego ciemnowiśniowego roztworu po 20 min krystalizował produkt. Zastosowano dwa sposoby wydzielania głównych produktów reakcji: a) Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temp. pokojowej na ok. 6 godz. Odsączono ciemnożółty produkt (głównie bromowodorek 7-bromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (II)) i przemyto acetonem. Wydajność 7,2—8 g (78—85%). Produkt krystalizowano trzykrotnie z 30—40 cm³ wrzącego 1%-owego kwasu bromowodorowego z dodaniem węgla aktywowanego i przesącz zakwaszono 10—15 cm³ 47%-owego kwasu bromowodorowego. Osad krystalizowano raz jeszcze z etanolu.

Otrzymany bromowodorek (II) bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, metanolu i rozc. kwasach, nie topi się, w temp. 215—220° ulega rozkładowi. Działa drażniaco na błony śluzowe.

Analiza:

Dla wzoru $C_9H_6O_2NBr \cdot HBr$ — Obliczono: 33,7% C, 2,2% H, 4,4% N, 49,8% Br; otrzymano: 34,1% C, 2,3% H, 4,4% N, 49,2% Br.

W przesączu macierzystym pozostawionym przez dobę w temp. ok. 0° wykrytaliżowała niewielka ilość brunatnego osadu. Odsączono go (głównie bromowodorek 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (III)) i przemyto acetonem. Wyd. 0,6—1,2 g (5—10% wyd. teor. bromowodorku (III)). Krystalizację prowadzono tak samo jak produktu (II).

Otrzymany bromowodorek (III) w postaci drobnych żółtych igiełek bardzo dobrze rozpuszcza się w metanolu, etanolu i rozc. kwasach, nie topi się, w temp. 212—216° ulega rozkładowi. Silnie drażni błony śluzowe.

Analiza:

Dla wzoru $C_6H_5O_2NBr_2 \cdot HBr$ — Obliczono: 27,0% C, 1,5% H, 3,5% N, 60,0% Br;
otrzymano: 27,2% C, 1,5% H, 3,7% N, 59,4% Br.

Bromowodorki (II) i (III) dają ciemnozielone zabarwienie z chlorkiem żelazowym, które natychmiast zanika. Reakcję tę dla wszystkich badanych substancji wykonano w następujący sposób: ok. 10 mg substancji rozpuszczono w 2 cm³ wody lub etanolu i dodawano dwie krople 1%-owego zakwaszonego roztworu chlorku żelazowego.

b) Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temp. 0°. Po upływie ok. 18 godz. odsączono ciemnożółty osad (bromowoderek (II) z domieszką bromowodorku (III)) i przemyto acetonem. W szeregu reakcji otrzymano 7,2–8,5 g produktu. Po kilkakrotnej krystalizacji frakcyjnej z kwasu bromowodorowego otrzymano 3–4 g bromowodorku (II) (bezpośrednio po oziębieniu) i 0,3–0,5 g bromowodorku (III) (z przesączu w temp. ok. 0° po kilku godz.).

Identyfikacja i oznaczanie produktów ubocznych

Przesącz po wydzieleniu bromowodorków oziębiono do ok. –20°. Otrzymano 2,5 g bromku amonowego. Próba ilościowego oznaczania hydroksyloaminy w tym osadzie metodą Raschiga¹³⁾ dała wynik negatywny.

Ilościowe oznaczanie jonu amonowego wykonano metodą formalinową Roncs-gés-é¹³⁾. Oznaczenie wykazało, że osad jest 99,6%-owym bromkiem amonowym, a jego ogólna wydajność wynosi 87,4%.

Ługi zagegższczono przez destylację pod zm. ciśn. do objętości 10 cm³ i odsączono 0,5 g ciemnego, smolistego osadu organicznego. Z przesączu strącono chlorkiem barowym osad siarczanu barowego. Po wyprażeniu otrzymano 6,1 g (90% wyd. teor., licząc na jon siarczanowy).

Utlenianie bromowodorków (II) i (III) do kwasu chinolinowego

Reakcję wykonano wg metody opisanej dla odpowiednich chlorozwiązków¹⁾. Z 1 g bromowodorku (II) otrzymano 0,25 g kwasu chinolinowego o t.t. 190°, a z 1 g bromowodorku (III) — 0,2 g kwasu chinolinowego. T.t. po zmieszaniu produktów reakcji z próbką wzorcową kwasu chinolinowego nie uległa zmianie.

6,7-Dwubromo-5,8-dwuhydroksychinolina (III)

1,5 g przekrystalizowanego bromowodorku 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (III) rozpuszczono w 15 cm³ metanolu i do mieszaniny wleto 1,2 dm³ wody. Otrzymano biały osad (1,1 g), który po krystalizacji z mieszaniny chloroform–octan etylu (1:1) ma temp. rozkł. 159°. Daje on przejściowe ciemnozielone zabarwienie z chlorkiem żelazowym, które szybko zanika.

Analiza:

Dla wzoru $C_9H_5O_2NBr_2$ — Obliczono: 33,9% C, 1,6% H, 4,4% N, 50,1% Br;
otrzymano: 33,5% C, 1,5% H, 4,6% N, 50,7% Br.

Acetylowanie mieszaniny bromowodorków (II) i (III)

Do 12 g surowej mieszaniny bromowodorków dodano 30 cm³ bezwodnika octowego i ogrzewano 20 min do wrzenia. Nadmiar bezwodnika zhydrolizowano 50 cm³ wody w temp. 5–10°. W szeregu reakcji otrzymano 1,2–2 g (10–16,5%) białego osadu o t.t. 195–210°. Po krystalizacji z dioksanu a następnie z benzenu wydzielona 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinolina (V) ma t.t. 224–226°. Substancja ta dość dobrze rozpuszcza się w benzenie, acetonie, octanie etylu, chloroformie i bezw. etanolu, nie daje zabarwienia z chlorkiem żelazowym. W roztworze alkoholowym lub po dłuższym staniu na powietrzu następuje odszczepienie jednej grupy acetylowej.

Analiza:

Dla wzoru $C_{13}H_9O_4NBr_2$ — Obliczono: 38,7% C, 2,25% H, 39,7% Br, 21,4% (CH_3CO);
otrzymano: 39,0% C, 2,35% H, 38,9% Br, 21,8% (CH_3CO).

Do przesączu dodano 400 cm³ wody. Otrzymano od 4,2–5,5 g jasnoszarego osadu o t.t. 105–115° (wyd. surowego produktu 35–45%). Po wielokrotnej krystalizacji z mieszaniny benzen–eter naftowy a następnie z benzenu otrzymano 7-bromo-5,8-

-dwuacetoksychinolinę (IV) w postaci białej krystalicznej substancji o t.t. 140—141,5°. IV jest bardzo dobrze rozpuszczalna w rozpuszczalnikach organicznych z wyjątkiem eteru naftowego. Nie daje zabarwienia z chlorkiem żelazowym. Po rozpuszczeniu w etanolu lub podczas stania na powietrzu następuje odszczepienie jednej grupy acetylowej.

Analiza:

Dla wzoru $C_{10}H_{10}O_4NBr$

— Obliczono: 48,2% C, 3,1% H, 4,3% N, 24,7% Br, 26,5% (CH_3CO) ;
otrzymano: 48,1% C, 3,0% H, 4,6% N, 23,9% Br, 25,2% (CH_3CO) .

Oznaczanie ilościowe grup acetylowych ¹⁴⁾

Do ok. 20 mg badanej substancji dodano 2 cm³ 1 n alkoholowego roztworu KOH. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do całkowitego rozpuszczenia osadu. Następnie dodano 18 cm³ wodnego roztworu siarczanu magnezowego (10 g $MgSO_4$ i 0,15 g H_2SO_4 w 18 cm³ roztworu), chłodnicę przestawiono na destylacyjną i kwas octowy oddestylowano z parą wodną. Gdy pozostałość w kolbie zmniejszyła się do 15 cm³, przerwano destylację i destylat w ilości ok. 50 cm³ miareczkowano 0,01935 n KOH stosując jako wskaźnik czerwień metylową.

Acetylowanie bromowodorku 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (III)

Do 2 g bromowodorku (III) dodano 10 cm³ bezwodnika octowego i ogrzewano do wrzenia przez 30 min. Oziębiono do 5° i dodano 20 cm³ wody. Otrzymano 1,8 g (90%) substancji o t.t. 210—212°. Po krystalizacji z mieszaniny etanol bezw.—benzen otrzymano substancję (1 g) o t.t. 224—225°. Nie daje ona obniżenia t.t. po zmieszaniu z (V) wydzieloną po acetylowaniu surowej mieszaniny bromowodorków.

Acetylowanie bromowodorku 7-bromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (II)

Acetylowanie prowadzono w sposób opisany wyżej. Z 3,8 g bromowodorku (II) otrzymano 2,9 g (78%) osadu o t.t. 124—127°. Po krystalizacji z bezw. etanolu i wielokrotnej z benzenu — substancja o t.t. 139—141° (1,2 g) identyczna z 7-bromo-5,8-dwuacetoksychinoliną (IV) otrzymaną po acetylowaniu mieszaniny bromowodorków.

5-Acetoksy-6,7-dwubromo-8-hydroksychinolina (VII)

1 g 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (V) rozpuszczono w 20 cm³ 90%-owego etanolu i ogrzewano do wrzenia przez 1 godz. Po krystalizacji produktu z etanolu, a następnie z mieszaniny etanol—benzen otrzymano VII w postaci białej substancji o t.t. 203—204°, która daje zabarwienie z chlorkiem żelazowym.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_9O_3NBr_2$

— Obliczono: 36,6% C, 1,95% H, 3,9% N, 44,3% Br, 11,9% (CH_3CO) ;
otrzymano: 37,0% C, 1,8% H, 4,0% N, 43,7% Br, 12,5% (CH_3CO) .

0,1 g otrzymanego związku (VII) zacetylowano ponownie bezwodnikiem kwasu octowego w podany wyżej sposób. Otrzymano dwuacetylopochodną o t.t. 222—224°, identyczną ze związkiem (V) użytym do hydrolizy (zmieszana próbka nie daje obniżenia t.t.).

5-Acetoksy-7-bromo-8-hydroksychinolina (VI)

0,6 g 7-bromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (IV) rozpuszczono w 15 cm³ 90%-owego etanolu i ogrzewano do wrzenia przez 0,5 godz. Po oziębieniu otrzymano osad, który po krystalizacji z metanolu ma t.t. 189—190° i daje zabarwienie z chlorkiem żelazowym.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_9O_3NBr$ — Obliczono: 46,8% C, 2,9% H, 5,0% N, 15,3% (CH_3CO) ;
otrzymano: 46,7% C, 3,1% H, 4,9% N, 15,5% (CH_3CO) .

0,1 g otrzymanego związku (VI) ponownie zacetylowano w sposób opisany wyżej. Otrzymano dwuacetylopochodną identyczną ze związkiem (IV) użytym do hydrolizy.

Otrzymywanie 5-acetoksy-7-bromo-8-hydroksychinoliny na drodze jednoznacznej syntezy

Siarczan 5-nitrozo-8-hydroksychinoliny (XIV) otrzymano przez nitrozowanie 8-hydroksychinoliny^{1,12}.

5-Nitro-8-hydroksychinolinę (XV) przyrządzono opisaną metodą^{9,10} z tą różnicą, że po dodaniu substratów nie wylewano od razu mieszaniny reakcyjnej na lód, lecz mieszano 15 min w temp. 2—5°. Otrzymano produkt z wyd. 95% o t.t. 180—183°. Po krystalizacji z wody t.t. 180—182° (lit.: 173°⁹), 177°¹⁰), 180°⁹), 179,5—181,5°⁹). Związek (XV) daje zabarwienie z chlorkiem żelazowym.

5-Nitro-7-bromo-8-hydroksychinolinę (XVI) otrzymano przez bromowanie⁹ XV. Temperatura topnienia po krystalizacji z octanu etylu 198° (lit. 200°⁹).

5-Amino-7-bromo-8-hydroksychinolina (XVII). 2,7 g 5-nitro-7-bromo-8-hydroksychinoliny (XVI) roz tarto w moździerzu z 10 cm³ 1 n KOH, przeniesiono do kolby, dodano jeszcze 7 cm³ 8 n KOH i 30 cm³ wody. Mieszaninę ogrzewano do 50° i intensywnie mieszając i przepuszczając azot dodano 7 g podsiarczynu sodowego. Po 10 min zawiesinę oziębiono (pod azotem), osad odsączono, przemyto wodą z lodem z dodatkiem niewielkiej ilości podsiarczynu sodowego i natychmiast suszono pod zm. ciśn. Otrzymano 1,8 g osadu (XVII), barwy beige, który po krystalizacji z mieszaniny octan etylu—eter naftowy miał t.t. 178° (lit. 184°⁹).

7-Bromochinolino-5,8-chinon (XIII). Mieszaninę 1 g 5-amino-7-bromo-8-hydroksychinoliny (XVII) i 1 cm³ 12 n kwasu siarkowego w 30 cm³ wody oziębiono do 2° i ciągle mieszając dodano 10 cm³ 2 n roztworu dwuchromianu potasowego i 4 cm³ 12 n kwasu siarkowego. Przez 15 min mieszano i utrzymywano temp. ok. 2°. Odsączono wytrącony osad i przemyto wodą. Po krystalizacji z chloroformu otrzymano XIII w postaci jasnożółtych kryształów o t.t. 179—180° (lit. 182°⁹).

7-Bromo-5,8-dwuhydroksychinolina (II). 0,2 g 7-bromochinolino-5,8-chinonu (XIII) zawieszono w 10 cm³ octanu etylu i dodano 0,5 g podsiarczynu sodowego w 1 cm³ wody. Zawiesinę wytrząsano przez 2 min. Następnie warstwy rozdzielono i wodną wyekstrahowano octanem etylu. Połączone ekstrakty wysuszono nad bezw. siarczanem sodowym i zagęszczono pod zm. ciśn. Otrzymano (II) w postaci jasnobrunatnego osadu o t.t. 173—174°. Surowy związek użyto do dalszej reakcji.

7-Bromo-5,8-dwuacetoksychinolina (IV). 7-Bromo-5,8-dwuhydroksychinolinę (II) poddano acetylowaniu w sposób opisany dla bromowodorku (II). Otrzymano surowy związek (IV) o t.t. 132—135°.

5-Acetoksy-7-bromo-8-hydroksychinolina (VI). Otrzymaną 7-bromo-5,8-dwuacetoksychinolinę (IV) poddano hydrolizie w sposób opisany dla związku (IV). Otrzymano 5-acetoksy-7-bromo-8-hydroksychinolinę o t.t. 187—189°. Próbką zmieszana ze związkiem (VI) otrzymanym z bromowodorku (II) nie dawała obniżenia t.t., również obrys widm absorpcji w podczerwieni porównywanych związków był identyczny.

5,8-Dwuhydroksychinolina (X)

1,6 g chinolino-5,8-chinonu (t.t. 128—129°), przyrządzonego opisaną metodą¹³, rozpuszczono w 75 cm³ octanu etylu, dodano roztwór 4 g podsiarczynu sodowego w 11 cm³ wody i wytrząsano 10 min. Zakwaszono kwasem siarkowym i warstwę wodną wyekstrahowano octanem etylu. Otrzymany siarczan 5,8-dwuhydroksychinoliny (X) rozpuszczono w wodzie i dodano roztwór wodny octanu sodowego. Zasadę (X) krystalizowano z benzenu—biała o zielonym odcieniu substancja ciemnieje i topi się w temp. 180—183° a następnie krzepnie i po ogrzaniu do 290° ulega zesmołeniu (lit.: 270°¹⁵), 181—183°¹⁶). (X) daje zabarwienie z chlorkiem żelazowym, które szybko znika.

Utlenianie mieszaniny bromowodorków (II) i (III) do chinonów

10 g surowej mieszaniny bromowodorków (II) i (III) rozpuszczono w 60 cm³ 40%-owego kwasu siarkowego i dodano 40 cm³ chloroformu. Oziębiono i w temp. ok. 2° dodano 1 cm³ nasyconego roztworu dwuchromianu potasowego. Po 10 min oddzielono warstwę wodną i odsączono niewielką ilość (0,3 g, 3,8%) 6,7-dwubromo-chinolino-5,8-chinonu (XVIII). Po krystalizacji z benzenu otrzymano jasnobrunatne kryształy o t.t. 243—245° (rozkt.). Substancja ta nie dawała obniżenia t.t. po zmieszaniu z (XVIII) otrzymaną inną metodą¹¹.

Analiza:

Dla wzoru C₉H₃O₂NBr₂ — Obliczono: 34,1% C, 1,0% H, 4,4% N, 50,4% Br; otrzymano: 34,4% C, 1,1% H, 4,5% N, 50,5% Br.

Warstwę wodną wyekstrahowano chloroformem, połączone ekstrakty przemyto wodą, osuszono nad bezw. siarczanem sodowym i oddestylowano rozpuszczalnik pod zm. ciśn. Otrzymano 5,8 g (78%) 7-bromochinolino-5,8-chinonu (XIII) w postaci żółtego krystalicznego osadu o temp. rozkł. 158°. Po krystalizacji t.t. (XIII) nie ulegała zmianie i w reakcji tej nie uzyskano czystego związku (lit. 182°^o).

Utlenianie bromowodorku 7-bromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (II) do chinonu

2 g czystego bromowodorku (II) rozpuszczono w roztworze 2 cm³ 12 n kwasu siarkowego w 60 cm³ wody. Mieszaninę oziębiono do 2° i dodano 20 cm³ 1 n dwuchromianu potasowego i 8 cm³ 12 n kwasu siarkowego. Po 15 min mieszania odsączono 0,8 g związku (XIII) (wyd. 53%). Po krystalizacji z chloroformu związek miał temp. rozkł. 178—179° i próbka zmieszana z 7-bromochinolino-5,8-chinonem otrzymanym w sposób jednoznaczny^o nie dawała obniżenia t.t.; obrys krzywej w podczerwieni tych dwóch związków był identyczny.

Analiza:

Dla wzoru C₉H₄O₂NBr — Obliczono: 45,4% C, 1,7% H, 5,9% N, 33,6% Br;
otrzymano: 45,5% C, 1,9% H, 6,2% N, 33,2% Br.

Utlenianie bromowodorku 6,7-dwubromo-5,8-dwuhydroksychinoliny (III) do chinonu

Bromowodorek (III) utleniano do 6,7-dwubromochinolino-5,8-chinonu (XVIII) w sposób opisany dla bromowodorku (II). Z 2 g substratu otrzymano 1,1 g (69%) 6,7-dwubromochinolino-5,8-chinonu (XVIII), który po krystalizacji z benzenu miał temp. rozkł. 242—244° i własności identyczne z (XVIII) opisanym powyżej.

Widma absorpcji w podczerwieni służące do identyfikacji związków wykonano na spektrofotometrze SP 200 w postaci zawiesiny w oleju parafinowym.

Autorzy składają podziękowanie mgr inż. Stanisławie Kwiatkowskiej za wykonanie pomiarów widm absorpcji grup wodorotlenowych w podczerwieni.

Otrzymano 25.X.1967.

LITERATURA CYTOWANA

1. Urbański T., *Roczniki Chem.*, **25**, 297 (1951).
2. Bamberger E., *Ber.*, **28**, 245 (1895); *Ann.*, **424**, 297 (1921).
3. Bamberger E., Büsdorf H., Szolayski B., *Ber.*, **32**, 210 (1899).
4. Pajak J., *Roczniki Chem.*, **16**, 551 (1936).
5. Pratt Y. T., Drake N. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1155 (1960).
6. Rossotti F. J. C., Rossotti H. S., *J. Chem. Soc.*, 1958, 1304.
7. Baker A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3598 (1958).
8. Petrov V., Sturgeon B., *J. Chem. Soc.*, 1954, 570.
9. Kostanecki S., *Ber.*, **24**, 152 (1891).
10. Hollingshead R. G. W., Oxine and its derivatives, t. 4, London 1956.
11. Schellhammer C. W., Petersen S., *Ann.*, **624**, 108 (1959).
12. Urbański T., Krzyżanowski S., *Roczniki Chem.*, **27**, 390 (1953).
13. Struszyński M., Analiza ilościowa i techniczna, Warszawa 1947—1948.
14. Belcher R., Goldbert A. L., *Semi-micro quantitative organic analysis*, London 1954.
15. Claus A., Posselt M., *J. prakt. Chem.*, **41**, 40 (1890).
16. Matsumura K., Sone C., *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, (1931).

DERIVATIVES OF QUINOLINE. PART IV. BROMINATION OF 5-(N-SULPHOHYDROXYLAMINE)-8-HYDROXYQUINOLINE WITH HYDROBROMIC ACID

by Z. ECKSTEIN, T. URBĄŃSKI, H. WOJNOWSKA-MAKARUK,
and A. MUSZALSKA

*Department of Organic Technology, Institute of Technology (Politechnika), Warszawa
Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Warszawa*

The reaction of 5-(N-sulphohydroxylamine)-8-hydroxyquinoline (I)¹⁾ with hydrobromic acid was investigated. It was found, that (I) yielded mainly hydrobromide of 7-bromo-5,8-dihydroxyquinoline (II) (78–85%) and a smaller amount of hydrobromide of 6,7-dibromo-5,8-dihydroxyquinoline (III) (5–10%) after boiling for half an hour with 47% hydrobromic acid. The by-products were ammonium bromide¹³⁾ (87.4%) and sulphate ions (90%). No hydroxylamine¹³⁾ was found in the mother liquor.

The bromine atoms in anions of hydrobromides (II) and (III) are in the isocyclic ring of quinoline. This was proved by oxidation of the compounds with 25% nitric acid, which furnished quinolinic acid. We found that the N-sulphohydroxylamine group in position 5 is replaced in (II) and (III) by the second hydroxy group. This was based on elementary analysis and colour reactions with ferric chloride typical for quinoline derivatives with two hydroxy groups in positions 5 and 8.

Hydrobromides (II) and (III) were separated by fractional crystallization from hydrobromic acid. Hydrobromide of (III) hydrolysed when dissolved in water and free base (III) was precipitated. The hydrobromide of (II) is probably a stronger base and is not hydrolysed by water. The free base (II) was obtained through a reduction with sodium hydrosulfite of 7-bromoquinoline-5,8-quinone.

Acetyl derivatives of hydrobromides of (II) and (III) were also prepared viz.: 7-bromo-5,8-diacetoxyquinoline (IV) and 6,7-dibromo-5,8-diacetoxyquinoline (V). The products are unstable. When heated with ethanol they are splitting off one acetyl group similarly to analogous chloro-derivatives⁹⁾, and 5-acetoxy-7-bromo-8-hydroxyquinoline (VI) and 5-acetoxy-6,7-dibromo-8-hydroxyquinoline (VII) respectively resulted.

The position of acetoxy groups in compounds (VI) and (VII) was established by infra-red absorption spectroscopy of hydroxylic groups. The position of the absorption band of the OH group in (VI) and (VII) was compared with that of OH group in standard substances: 8-hydroxyquinoline (VIII), 5-hydroxyquinoline (IX), 5,8-dihydroxyquinoline (X), o-bromophenol (XI), and 6,7-dibromodihydroxyquinoline (III) (Table 2). In both examined compounds ((VI) and (VII)) the OH absorption band is nearly at the same frequency as in 8-hydroxyquinoline⁹⁾ (ca. 3400 cm⁻¹) which is different than in compounds (XI)⁷⁾, (III) and (IX). In both examined cases the acetoxy group is in position 5 and the hydroxy group in position 8 and is bonded (in the latter case) with the heterocyclic nitrogen atom through a hydrogen bond.

The position of the bromine atom in monobromo-derivatives (II) was established by the univocal synthesis of 5-acetoxy-7-bromo-8-hydroxyquinoline and the comparison with compound (VI). Both compounds proved to be identical. 5-Acetoxy-7-bromo-8-hydroxyquinoline was obtained by reduction of 7-bromoquinoline-5,8-quinone (XIII) to 7-bromo-5,8-dihydroxyquinoline (II), diacetylation and hydrolysis of one acetoxy group.

7-Bromoquinoline-5,8-quinone (XIII) was prepared by way of synthesis similar to this described by Petrov and Sturgeone⁸⁾ and by some other authors: 5-nitrozo-8-hydroxyquinoline (XIV)¹⁾ was oxidized to 5-nitro-8-hydroxyquinoline (XV)^{9,10)}. The bromination yielded 5-nitro-7-bromo-8-hydroxyquinoline (XVI)⁸⁾ which was reduced to the 5-amino compound (XVII) and oxidized to 7-bromoquinoline-5,8-quinone (XIII)⁵⁾.

Hydrobromides (II) and (III) were oxidized to 7-bromoquinoline-5,8-quinone (XIII) and 6,7-dibromoquinoline-5,8-quinone (XVIII). It was found that they were identical with quinones (XIII)⁸⁾ and (XVIII)^{11,12)} prepared according to the methods described in the literature.

The compounds which contain a free hydroxylic group give a characteristic dark green colour when treated with ferric chloride. Dihydroxy-derivatives (II) and (III) also gave the same colour which faded out quickly.