

PATENTE DE INVENCIÓN

197656

CIBA. Case 2722/1 + 2.



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de quinonas fenantrolínicas
"y sus derivados".

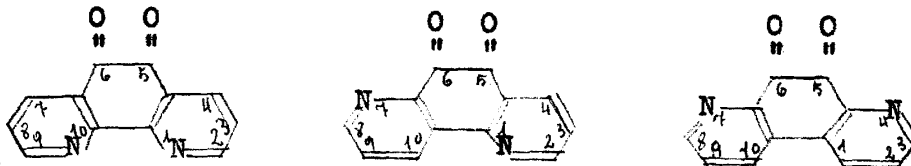
=====

SOLICITANTES: C I B A, Sociéte Anonyme, domiciliada
en Basilea, Suiza.

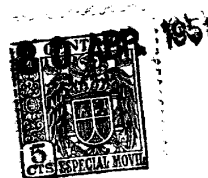
=====

Forma el objeto de la presente invención un
procedimiento para la obtención de 5,6-quinonas fenantrolínicas,
y particularmente la preparación de la 5,6-quinona 1,10 ;
1,7 ; y 4,7-fenantrolínica, correspondiendo a las fórmulas

5.



Repetidas veces se ha intentado llegar a dichos
compuestos mediante oxidación de fenantrolinas. En estos



- casos, se han empleado, sin éxito los más diversos oxidantes, tales como bióxido de selenio, pentóxido vanadínico, ácido yódico, peryódico y crómico. Por tanto, las 5,6-quinonas fenantrolínicas tenían que considerarse como inaccesibles, hasta que Smith y Cagle (J.org.Chem. 12, 781 [1947]) obtuvieron, partiendo de 1,10-fenantrolina y como producto secundario durante la nitración, la 5,6-quinona 1,10 fenantrolínica en cantidades muy pequeñas. En tal caso, el rendimiento solo ascendió a aproximadamente el 1% , no pudiendo considerar este método como técnicamente utilizable. Como demostraron los ensayos, este método fracasó por completo al querer emplearlo sobre 1,7 fenantrolina y 4,7-fenantrolina.
10. Por eso, las 5,6-quinonas 1,7 y 4,7-fenantrolínicas fueron desconocidas hasta ahora.

Ahora bien, con la presente invención hemos descubierto que se obtienen 5,6-quinonas fenantrolínicas y sus derivados con excelente rendimiento, si se oxidan con ácido nítrico las fenantrolinas que muestran en una de las dos posiciones "5" o "6" un sustituyente susceptible de ser transformado por oxidación en un grupo oxo, transformando eventualmente las quinonas fenantrolínicas así obtenidas en sus derivados funcionales que contienen nitrógeno.

25. Se emplean como materias primas las 1,10; 1,7 o 4,7-fenantrolinas que poseen en una de las posiciones "5" o "6" por ejemplo, un grupo libre o sustituido oxi o un grupo amino. Estos compuestos pueden también tener sustituyentes en el núcleo heterocíclico. Se efectúa ventajosamente la oxidación con ácido nítrico, mediante ácido nítrico concentrado en presencia de ácido sulfúrico (ácido de nitración). Resulta en este caso adecuado trabajar a temperatura aumentada, por
- 30.
- 35.



1951

ejemplo, a 50 - 150° C.

40. Las quinonas fenantrolínicas obtenidas según este procedimiento pueden ser transformadas en sus derivados funcionales que contienen nitrógeno, como por ejemplo, en sus mono o dioximas, semicarbazonas, tiosemicarbazonas o imidas.

45. Los compuestos utilizados como materias primas, caso de no ser conocidos, podrán obtenerse según los métodos usuales en la obtención de fenantrolinas. Así, por ejemplo, se podrán someter fenilendiaminas, de correspondiente sustitución, que tienen dos átomos vecinos de hidrógeno, a una doble síntesis según Skraup. Además, podrá partirse de fenantrolinas que muestran en una de las posiciones "5" o "6" por ejemplo un átomo de halógeno o un sulfogruppo, reemplazando este sustituyente por un sustituyente susceptible de ser transformado mediante oxidación en un grupo oxo.

50. Asimismo podrá resultar ventajoso, en aminofenantrolinas, en lugar de la formación directa de las correspondientes quinonas, sustituir primero el grupo amino por otros sustituyentes particularmente adecuados, por ejemplo, por el grupo oxi o alcoxi, y solo después someterlas a la oxidación con ácido nítrico.

55. Las 5,6-quinonas fenantrolínicas según el presente procedimiento representan importantes productos intermedios, especialmente para la preparación de medicamentos.

60. Particularmente valiosas resultan las 5,6-quinonas 1,7 y 4,7 fenantrolínicas y sus derivados funcionales que contienen nitrógeno. Hay que buscar su importancia no solamente en el empleo como productos intermedios, sino también en sus propiedades terapéuticas. Así, por ejemplo, tie

65.

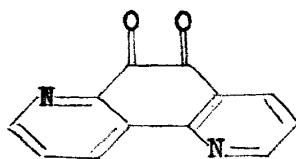


nen efectos bactericidas y antiparasitarios y pueden ser empleadas como medicamentos.

70. En los siguientes ejemplos se describe la invención, sin limitar por ello su alcance, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la misma relación existente entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

75. EJEMPLO 1.

En 5 partes en peso de 6-metoxi-1,7-fenantrolina con 25 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado, se introducen, refrigerando, 15 partes vol. de ácido nítrico fumante ($d = 1.51$), calentando durante 2 horas a 120°C . Después se vierte sobre 250 partes vol. de agua, ajustando con lejía de sosa cáustica 10 veces normal a un valor de $\text{pH} = 7$. Al cabo de algunas horas se extrae el precipitado mediante succión, se lava ulteriormente con agua caliente y se recristaliza en metanol. De esta manera se obtienen 4.5 partes en peso (90% teóricos) de 1,7-fenantrolina-5,6-quinona, de la fórmula



en forma de cristales de color débilmente amarillo, que funden a 255°C .

90. El mismo compuesto se obtiene partiendo de 5 partes en peso de 6-oxi-1,7-fenantrolina.

La 6-metoxi-1,7-fenantrolina, empleada como materia prima, puede obtenerse de la siguiente manera:

95. 180 partes en peso de ácido arsénico se mezclan con 180 partes vol. de agua. A continuación se adicionan



- lentamente refrigerando mediante mezcla de hielo y sal común, 840 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado, 360 partes vol. de glicerina y 60 partes en peso de
100. 2,4-diaminoanisol. Ahora se calienta la mezcla durante una hora a 80° C. y después durante 1 hora a 100° C. Calentando nuevamente durante dos horas a 110° C., se presenta de golpe la reacción turbulenta, teniendo que refrigerar. El contenido enfriado de la retorta se
105. vierte sobre 2 partes vol. de agua helada, se separan las impurezas mediante succión, se ajusta por medio de lejía de sosa cáustica 10 veces normal a un valor pH = 8 y se extrae por dos veces con 1 $\frac{1}{2}$ partes vol. de cloroformo. Después de evaporar el disolvente, se destila el
110. residuo a 169 - 170° C., y 0.2 mm. de presión, se recristaliza en benzol el producto solidificado en el recipiente y se obtiene la 6-metoxi-1,7-fenantrolina en forma de cristales amarillos que funden a 99° C.

EJEMPLO 2.

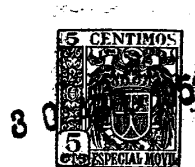
115. 4 partes en peso de 5,6-quinona 1,7-fenantrolínica se calientan hasta la ebullición durante 6 horas con 2.7 partes en peso de clorhidrato hidroxilamínico en 200 partes vol. de alcohol etílico abs. Se separa, después de enfriar, el precipitado y se obtiene mediante recristalización
120. en metanol una monoxima de la 5,6-quinona 1,7-fenantrolínica, que funde a 225° C., descomponiéndose.

EJEMPLO 3.

125. 10 partes en peso de 5,6-quinona 1,7-fenantrolínica se calientan durante 20 horas hasta la ebullición con 5 partes en peso de tiosemicarbácida en 1000 partes vol. de alcohol etílico al 95%. Después de enfriar, se separa por

197656

- 6 -



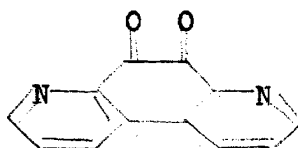
succión el precipitado verde-gris que representa la monotiosemicarbazona de la 5,6-quinona 1,7-fenantrolínica que a los 300° C., no está todavía fundida.

130. EJEMPLO 4.

A 2 partes en peso de 6-metoxi-4,7-fenantrolina se agregan 10 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado y, refrigerando con mezcla de hielo y sal común, se adicionan también 6 partes vol. de ácido nítrico fumante ($d = 1.51$)

135. calentando durante 2 horas a 120° C. Se vierte la solución de reacción sobre hielo, se ajusta con lejía de sosa cáustica 10 veces normal a un valor $pH = 7$, se separa después de 2 horas de reposo el precipitado y se acaba de lavar con agua caliente. Después de recrystalizar en alcohol metílico y

140. secar a 100° C., y a una presión de 0,1 mm., se obtienen 1.8 partes en peso (el 90% teórico) de 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica en forma de cristales débilmente amarillos que funden a 295° C. y tienen la fórmula



145. EJEMPLO 5.

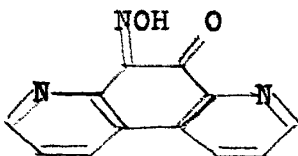
4 partes en peso de 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica se calientan durante 6 horas hasta la ebullición con 3 partes en peso de clorhidrato hidroxilamínico y 3.5 partes en peso de acetato sódico anhidro en 200 partes vol. de

150. alcohol etílico. Se separa en caliente por succión y se evapora el producto de filtración hasta 50 partes vol.

Al enfriar cristaliza la monoxima de la 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica en forma de cristales amarillos. Recrystalizada en



155. metanol funde a 250° C., descomponiéndose , y tiene la fórmula



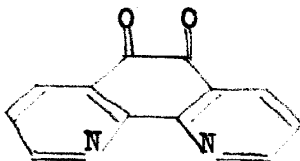
EJEMPLO 6.

A 1 parte en peso de 5-metoxi-1,10-fenantrolina se agregan 5 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado y, refrigerando, 3 partes vol. de ácido nítrico fumante (d = 1'51) calentando durante 1½ hora a 120° C. A continuación se vierte la solución de reacción sobre hielo y, refrigerando con hielo, se ajusta por medio de lejía de sosa cáustica a un valor pH = 6. Se concentra la solución acuosa hasta 30 partes vol. y se extrae con 500 partes vol. de cloroformo caliente. Después de evaporar el cloroformo quedan cristales rojizos que se recristalizan en alcohol metílico. De esta manera se obtienen 0'5 partes en peso (50% teóricos) de 5,6-quinona 1,10-fenantrolínica, de la fórmula

160.

165.

170.



en forma de cristales amarillos que funden a 250° C .

La 5-metoxi-1,10-fenantrolina arriba citada puede por ejemplo, obtenerse de la siguiente manera:

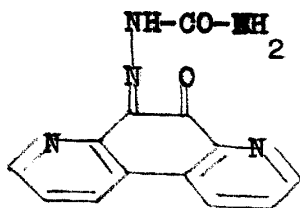
175. 10 partes en peso de 5-cloro-1,10-fenantrolina se calientan durante 8 horas en tubo cerrado a 160° C. con 4



- partes en peso de hidróxido potásico, 1 parte en peso de cobre natural y 50 partes vol. de metanol abs. A continuación se elimina el alcohol metílico por medio de destilación, se extrae el residuo con 200 partes vol. de ácido clorhídrico
180. 2 veces normal, se filtran las impurezas por succión, se ajusta con lejía de sosa cáustica hasta dar una reacción alcalina y se extrae la solución acuosa con 750 partes vol. de cloroformo. Mediante recristalización del residuo en éster acético se obtiene la 5-metoxi-1,10-fenantrolina en forma de cristales
185. blancos que funden a 104 -105° C.

EJEMPLO 7.

- 10 partes en peso de 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica y 5'5 partes en peso de clorhidrato de semicarbácida se calientan durante 10 horas hasta hervir en 500 partes vol. de metanol. Después de enfriar se filtra por succión el precipitado amarillo, se le introduce en 200 partes vol. de agua y se ajusta la solución ácida con lejía de sosa cáustica 1 vez normal, a un valor pH = 6-7, precipitándose un producto amarillo que se recristaliza en mucho metanol. La mono-
195. semicarbazona de la 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica, de la fórmula



- así obtenida funde a 176° C. descomponiéndose, y contiene una
200. mol. de agua de cristalización.

EJEMPLO 8.

En la suspensión de 5 partes en peso de 5,6-quinona

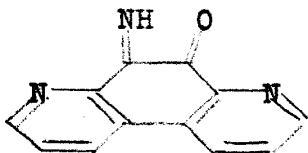
197656

- 9 -

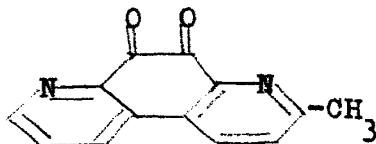


4,7-fenantrolínica en 250 partes vol. de metanol, se introduce amoniaco durante tres horas, disolviendo pronto la quinona. A continuación se evapora la solución alcohólica hasta 20 partes vol. Al enfriar se precipita un producto pardo-amarillento con un punto de fusión a 220° C., descomponiéndose; representa la monoimina de la 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica de la fórmula

210.

EJEMPLO 9.

A 20 partes en peso de 3-metilo-6-metoxi-4,7-fenantrolina se agregan 100 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado y refrigerando bien, 60 partes vol. de ácido nítrico fumante ($d = 1.51$). Durante 3 horas se calienta a 120° C., luego se vierte la solución de reacción sobre hielo, se ajusta con lejía de sosa cáustica 10 veces normal a un valor pH = 6-7 y se filtra por succión separando el precipitado amarillo. Desde un poco de metanol hirviendo se obtiene la 5,6-quinona 3-metilo-4,7-fenantrolínica, de la fórmula



en forma de cristales blancos que eflorocen en el vacío a 100° C., tiñéndose de color amarillo y desdoblando metanol, mostrando un punto de fusión a 230° C., descomponiéndose.

225.

197656

- 10 -

30 A

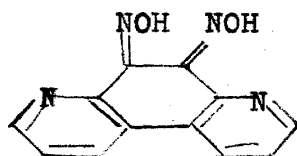
EJEMPLO 10.

230. A 4 partes en peso de 6-amino-1,7-fenantrolina se agregan 20 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado y, refrigerando, 12 partes vol. de ácido nítrico fumante, calentando durante 2 horas a 120° C. Se vierte la solución de reacción sobre hielo y se ajusta con lejía de sosa cáustica 10 veces normal a un valor pH = 7; después se filtra por succión el precipitado recristalizándolo varias veces en poca cantidad de metanol hirviendo. De esta manera se obtiene
235. la 5,6-quinona 1,7-fenantrolínica en forma de cristales amarillos que funde a 255° C. que no dan depresión en el punto de fusión de mezcla, con la quinona obtenida según ejemplo 1.

EJEMPLO 11.

240. 15 partes en peso de 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica y 21 partes en peso de clorhidrato hidroxilamínico se introducen en 100 partes vol. de alcohol metílico, calentando durante 40 horas al reflujo hasta la ebullición. Después de enfriar se filtra por succión, separando el precipitado de
245. clorhidrato verde de la monoxima de 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica.

250. El producto de filtración se evapora hasta secarlo, se introduce el residuo en 100 partes de agua y se ajusta la solución de reacción ácida a un valor pH = 7, precipitándose un producto verde que se recristaliza en mucho metanol; representa la dioxima de la 5,6-quinona 4,7-fenantrolínica, de la fórmula



197656

- 11 -



que podrá calentarse a 300° C. sin que se funda.

255.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza, con fecha 5 de mayo de 1950, nº 56170, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE QUINONAS FENANTROLINICAS Y SUS DERIVADOS"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.= Procedimiento para la obtención de quinonas fenantrolínicas y sus derivados caracterizándose porque se oxidan con ácido nítrico las fenantrolinas que muestran en una de las dos posiciones "5" o "6" un sustituyente susceptible de ser transformado por oxidación en un grupo oxo, transformando eventualmente las quinonas fenantrolínicas así obtenidas en sus derivados funcionales que contienen nitrógeno.

2º.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplean como materias primas fenantrolinas que tienen en una de las posiciones "5" o "6" un grupo oxo libre o sustituido.

3º.= Procedimiento para la obtención de quinonas fenantrolínicas y sus derivados; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 ABR. 1951
C I B A, Société Anonyme
P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET