

PREPARACION DE 5-CLORO-8-HIDROXIQUINOLEIN

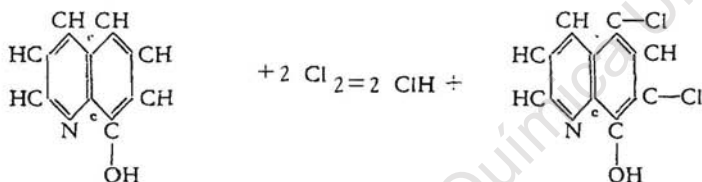
*José Vázquez Sánchez y Alba Huerta Romo.
(Laboratorios Hormona, México, D. F.)*

La obtención de 5-cloro-8-hidroxiquinoleina tiene interés, principalmente, por ser un compuesto intermedio en la síntesis de la 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinoleina. Incluso por sí misma puede ser un sucedáneo del medicamento citado y del ácido 7-yodo-8-hidroxiquinolein-5-sulfónico en los casos de escasez de yodo como ocurrió en Alemania durante la última guerra mundial.¹

La preparación de esta sustancia en el marco de una industria pequeña, con un método sencillo que no exija instalación complicada alguna y sea al mismo tiempo soportable económicamente, no tenía solución en la época que iniciamos nuestros trabajos (año 1941). Los métodos de Hebebrand² (pasando cloro por una solución de oxiquinoleina en acético glacial) y de Bratz y Niementowski³ (tratando la oxiquinoleina en solución clorhídrica acuosa con cloruro férrico) dan como producto principal la 5.7-dicloro-oxiquinoleina siendo tan pequeñas las cantidades de 5-cloro-oxiquinoleina obtenidas que imposibilitan su aplicación práctica. La técnica encontrada por Claus y Giwartowsky⁴ tuvimos que descartarla por dos razones principales: El exigir una cantidad grande de pentacloruro de fósforo que encarceraría excesivamente el producto y la necesidad de efectuar la reacción en un recipiente para presión elevada a la temperatura de 170° C. Por razones análogas a las anteriores se elimina el procedimiento de Howitz y Witte⁵ (por calentamiento a 160-170° C., en tubo cerrado de la 5-bromo-8-oxiquinoleina con ácido clorhídrico concentrado). Por la acción del cloruro de sulfurilo sobre la oxiquinoleina se obtiene también 5-cloro-oxiquinoleina⁶ si bien ensayado este método por nosotros aislamos solamente un 3-4% del producto deseado, referido a la cantidad de oxiquinoleina empleada. Finalmente, en fecha reciente Bose⁷ publica la obtención de 5-cloro-oxi-

quinoleína por síntesis de Skraup partiendo del 4,2-cloro-nitro-fenol sin que conozcamos rendimientos y viabilidad de las técnicas que permitan formar un juicio sobre el valor práctico del método.

En el trabajo citado de Hebebrand se indica que al pasar cloro por la solución fría en acético de la oxiquinoleína al principio sólo se forma dicloro-oxiquinoleína. Únicamente después de algún tiempo empieza a producirse la monocloro-oxiquinoleína precipitando ambos derivados clorados en forma de sus clorhidratos. Si examinamos la marcha de la reacción



observaremos la formación de ácido clorhídrico que, acidulando el medio, convierte a la oxiquinoleína no atacada en clorhidrato. Supusimos que la existencia de este clorhidrato de oxiquinoleína era lo que condicionaba la formación del derivado monoclorado probablemente por aumentar la tendencia a la entrada del cloro en *para* respecto del OH o porque siendo poco soluble en acético el clorhidrato de la 5-cloro-oxiquinoleína es sustraído, en gran parte, a la acción ulterior del cloro impidiendo su transformación en dicloro-oxiquinoleína. En apoyo de esta última suposición encontramos una cierta proporcionalidad inversa entre la solubilidad del compuesto monoclorado y el rendimiento final en el mismo. Así, cuando es la monocloro-oxiquinoleína base (muy soluble en ácido acético) la que se forma en el transcurso de la reacción, al terminar ésta, la cantidad de sustancia monoclorada que puede aislarse viene a ser de un 5%. Si en vez de ser la base se somete a cloración el sulfato de oxiquinoleína (solubilidad del sulfato de 5-cloro-oxiquinoleína en ácido acético glacial 1%, aproximadamente) el rendimiento asciende hacia un 23%. Finalmente, si la sustancia que se transforma es el clorhidrato de oxiquinoleína (solubilidad del clorhidrato de 5-cloro-

oxiquinoleína en ácido acético glacial 0.5%, aproximadamente) la cantidad de derivado monoclorado que se obtiene alcanza alrededor de una cifra del 65%. Por otro lado comprobamos que si el cloro se incorporaba a la reacción en forma diluida (disuelto en acético en vez de gaseoso) aumentaba también la proporción de monocloro-oxiquinoleína. Sobre la base de estos dos hechos iniciamos una serie de ensayos cuyos resultados describimos en la parte experimental.

Adelantaremos, sin embargo, que con nuestro método hemos llegado a obtener la 5-cloro-oxiquinoleína en una proporción del 61 al 95% de la base empleada, lo que correspondería al 49.3 y 76.8%, respectivamente, del rendimiento teórico si la transformación de la oxiquinoleína en derivado monoclorado fuese exclusiva y total. En cambio, por la técnica de Hebebrand o la de Bratz y Niementowsky las cantidades de monocloro-oxiquinoleína aisladas son a lo más de un 5% del peso de la base empleada que correspondería a un 4% del rendimiento teórico.

PARTE EXPERIMENTAL

Modelo de operación para preparar monocloro-oxiquinoleína

En un recipiente adecuado se disuelven 130 g. de 8-oxiquinoleína en 500 c.c. de ácido acético glacial y se tara con su contenido. Enfriando el recipiente en un baño de hielo se hace pasar por el liquido una corriente de ácido clorhídrico gaseoso y seco hasta que el aumento de peso sea de 30 g. (aproximadamente 20% de exceso para la formación del clorhidrato de la 8-oxiquinoleína). Al liquido resultante se le agrega lentamente, desde un embudo de llave, una solución de 70 g. de cloro (11-12% de exceso de la cantidad teórica para formar monocloro-oxiquinoleína) en 1 litro de ácido acético glacial cuidando de agitar constantemente y de mantener la temperatura de la mezcla alrededor de 15° C., lo que se consigue por enfriamiento externo con hielo. Se continúa la agitación durante 2-3 horas y después se deja reposar hasta el día siguiente. El producto precipitado se separa por filtración en embudo de Büchner, enjugando bien y guardando aparte el ácido acético filtrado. Se lava el producto sobre el filtro con 200 c.c. de alcohol de 96°, varias

veces, para disolver el clorhidrato de 5-7-dicloro-oxiquinoleina más soluble en alcohol que el de monoclora. Se pasa la sustancia ya lavada a un recipiente apropiado donde se suspende en 1 litro de agua y después de añadir 10 c.c. de ácido clorhídrico concentrado se calienta y agita hasta disolución. Se deja enfriar y se precipita de nuevo la monoclora-oxiquinoleina alcalinizando el líquido al tornasol con una solución al 20% de carbonato de sodio. Se enjuga por Büchner el producto precipitado, se lava 2-3 veces con agua, se seca y se pesa.

Este producto crudo cuyo punto de fusión suele ser de 123-128° es suficientemente puro para emplearlo en la obtención de la 5-cloro-7-iodooxiquinoleina. Rendimiento medio de 20 lotes = 65.2% de la oxiquinoleina. = 52.7% del teórico.

Las cantidades en exceso de ácido clorhídrico y de cloro fueron fijadas experimentalmente como las más apropiadas para conseguir el máximo rendimiento en monoclora-oxiquinoleina.

La temperatura de 15° es la más baja posible que puede mantenerse sin que se congele el ácido acético.

Tanto el ácido acético empleado en la reacción como el alcohol de los lavados pueden recuperarse en su mayor parte por destilación. Los residuos, suspendidos en agua, se precipitan por alcalinización con carbonato sódico al 20% recogiéndose un producto por filtración al vacío, repetidos lavados con agua y secado que viene a representar del 20 al 40%, aproximadamente, del peso de la oxiquinoleina utilizada, variando la cantidad según el mayor o menor rendimiento en monoclora-oxiquinoleina. Este producto está constituido por una mezcla de 5-7-dicloro-oxiquinoleina predominante, de mono-cloro-oxiquinoleina y de oxiquinoleina base no transformada.

De este producto secundario se puede obtener todavía cerca del 6% de su peso de monoclora-oxiquinoleina por uno de estos dos procedimientos:

a) Se recrystaliza la sustancia seca en ácido acético glacial. Las agujas que se forman son de 5, 7-dicloro-oxiquinoleina prácticamente pura. El acético filtrado, al separar el compuesto anterior, es recuperado por destilación y el residuo vertido en agua precipita una materia que recogida, lavada y recrystalizada en alcohol es la 5-cloro-oxiquinoleina.

b) Se disuelve el producto crudo y seco en ácido acético hirviendo, llegando a la saturación en caliente. Se pasa corriente de ácido clorhídrico gaseoso en suficiente cantidad para formar los clorhidratos de las sustancias disueltas y se deja enfriar, con lo que cristalizan. Estos clorhidratos recogidos por filtración y lavados luego con alcohol dejan sobre el filtro el de la monoclora-oxiquinoleina, menos soluble, que por el mismo tratamiento indicado en la operación principal se logra obtener libre del clorhídrico.

Factores que modifican los resultados

Acido acético.—La pureza del ácido acético es una condición fundamental para lograr buenos rendimientos en monoclora-oxiquinoleina. Cuando el punto de congelación del ácido es inferior a 12° las cantidades de monoclora que se obtienen disminuyen marcadamente. Nuestros rendimientos se refieren a operaciones efectuadas con ácido acético de punto de congelación comprendido entre 14 y 16° (98-99,5% de pureza) siendo entonces el término medio del 65.2% de la oxiquinoleina empleada; en cambio, 16 lotes en los que se empleó ácido acético de punto de congelación entre 11-12° dieron un promedio en su rendimiento del 56.6%.

La presencia de anhídrido acético disminuye extraordinariamente la cantidad de monoclora-oxiquinoleina. Una proporción del 10% de dicho compuesto hace bajar el rendimiento a 16,1%.

Sal de la oxiquinoleina.—Si en vez del clorhidrato de oxiquinoleina se emplea el bromhidrato no se consigue separar nada de monoclora-oxiquinoleina. Algo parecido ocurre cuando se usa el sulfato de oxiquinoleina, aunque en este caso se logró aislar un 23% de 5-clora-oxiquinoleina.

Disolvente.—Si el ácido acético glacial es substituído en la reacción por cloroformo, tetracloruro de carbono o alcohol, no se forma monoclora-oxiquinoleina y se recupera al final la mayor parte de la base inalterada.

Orden de adición de los componentes de la reacción.—Cuando en vez de añadir la solución de cloro sobre la de clorhidrato de oxiquinoleina se hace al revés de modo que la sustancia a clorar se encuentre con un exceso de cloro en el medio de la reacción, el rendimiento en

monocloro baja a un 13% y como es lógico el de 5,7-dicloro-oxiquinoleína sube hasta un 90%, aproximadamente, de la base empleada.

Un predominio semejante en la formación de dicloro-oxiquinoleína se observa cuando se añaden conjuntamente el cloro y clorhídrico disueltos en acético sobre la oxiquinoleína en el mismo disolvente, o al revés, es decir, la solución de oxiquinoleína sobre la de cloro y clorhídrico en el acético. Esto demuestra la necesidad de que la oxiquinoleína actúe en forma de clorhidrato preformado. Los rendimientos en monocloro fueron de 6 y 8%, respectivamente.

Catalizadores.—Hemos observado la influencia que ejerce el agregado a la solución de clorhidrato de oxiquinoleína en ácido acético del 1% del peso de la base empleada de cloruro férrico, de yodo y de tricloruro de antimonio. El cloruro férrico anula por completo la formación de monocloro-oxiquinoleína; el yodo disminuye ligeramente el rendimiento en este compuesto y el tricloruro de antimonio ejerce una marcada mejoría en el resultado de la operación.

Destacaremos, en primer lugar, que la disminución del tricloruro de antimonio a 1 por mil de la oxiquinoleína empleada tiene los mismos efectos que la cantidad diez veces mayor usada en los primeros ensayos. Un promedio de 19 lotes en los que se agregó el uno por mil de tricloruro de antimonio nos dió un porcentaje de monocloro-oxiquinoleína del 91.3%, referido a la base sometida a transformación, lo que equivale al 73.8% del rendimiento teórico. El empleo de este catalizador mejora, pues, el resultado de nuestro método primitivo en un 40%.

México, octubre, de 1946.

RESUMEN

La cloración de la 8-hidroxiquinoleína en solución acética por adición de cloro da como producto principal la 5,7-dicloro-8-hidroxiquinoleína, aislándose sólo alrededor del 4% del rendimiento teórico de 5-cloro-8-hidroxiquinoleína.

En cambio, si en vez de clorar la base se parte del clorhidrato de la 8-hidroxiquinoleína, también disuelto en acético glacial, se observa un aumento en el rendimiento en 5-cloro-8-hidroxiquinoleína

que alcanza un término medio del 49.3% del rendimiento teórico. Una de las razones de este cambio parece ser la poca solubilidad del clorhidrato de 5-cloro-8-hidroxiquinoleina que causando la precipitación del derivado monoclorado dificulta la cloración ulterior del mismo.

Se ha encontrado también que la adición a la mezcla reaccionante de una pequeña cantidad (1 por 1 000 de la hidroxiquinoleina) de tricloruro de antimonio eleva aún más el rendimiento en monocloro-hidroxiquinoleina llegando a un término medio de 73.8% del teórico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) KLEIDERER, I. C., RICE & CONQUEST, V., Report N° 248 Office of the Publication Board Department of Commerce, Washington, D. C.
- (2) HEBEBRAND, A., B. 21, 2997, (1888).
- (3) BRATZ, L. T. y VON NIEMENTOWSKY. ST. B. 25, 189. (1919).
- (4) CLAUS, AD. y GIWARTOWSKY. R., J. prakt. Chem., 54, 389 (1896).
- (5) B. 38, 1269, (1905).
- (6) C. A. 26, 3266, (1932). (Patente Alemana 543, 789). R. Sen Gupta.—C. A. 40, 5437. (1946). [J. Indian Chem. Soc. 22, 171-2, (1945)].
- (7) BOSE, M. K., C. A. 40, 5437, 1946). [J. Indian Chem. Soc. 22, 169-70, (1945)].