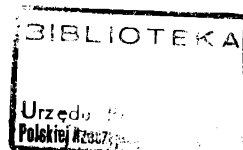


8 lutego 1927 r.

CO7d 27/42



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 4774.

Kl. 12 p 2.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft
(Bazylea, Szwajcaria).

Sposób otrzymywania o-o-dwuacetylowanych pochodnych dwufenoloizatyny i jej w ugrupowaniach fenolowych i izatynowym podstawianych pochodnych.

Zgłoszono 27 października 1923 r.

Udzielono 24 kwietnia 1926 r.

Pierwszeństwo: 27 listopada 1922 r. dla zastrz. 1; 15 czerwca 1923 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria).

Wykryto, że o-o-dwuacetylowane pochodne dwufenoloizatyny oraz jej pochodne podstawione w pierścieniu fenolowym i izatynowym mogą być otrzymane, jeżeli działać na dwufenoloizatynę i jej podstawienia łagodnymi środkami acylującymi.

Acetylowane dwufenoloizatyny były już dawniej otrzymane. Tak np. Bayer i Lazarus (sprawozdania niemieckiego towarzystwa chemicznego 18,1885 S. 2646) otrzymali przez wielogodzinne gotowanie dwufenoloizatyny z bezwodnikiem octowym przy zastosowaniu chłodnicy zwrotnej monoacetylozwiązków, krystalizujący w igłach o punkcie topności 185°. Przy sprawdzaniu powyższych danych nie udało się jednak Liebermanowi i Danaila (sprawozda-

nia niemieckiego towarzystwa chemicznego 40,1907, S. 3592/93) otrzymanie powyższego związku, natomiast skonstatowano, że przy stosowaniu metody Bayera i Lazarusa otrzymuje się zawsze trójacetylodwufenoloizatynę, którą jednak najlepiej można otrzymać zastosowując bezwodnik octowy i octan sodu. Trójacetylodwufenoloizatyna rozpuszcza się łatwo w benzolu i daje się przekrystalizować z alkoholu lub chloroformu z dodatkiem ligroiny o niskim punkcie wrzenia. Punkt topności 200 — 202°. Wreszcie wspomina powyższa praca (sprawozdania niemieckiego towarzystwa chemicznego l. c. S. 3594) o dwu- (?)-acetylodwufenolo-dwubromoizatynie, której wątpliwe tworzenie sprowadzane jest do

wpływu obydwóch atomów bromu, które mają utrudniać podstawienie trzecią grupą acetylową.

Z ogłoszonych publikacji nie daje się wyprowadzić niezbicie, że możliwem jest łatwe i z dużą wydajnością otrzymanie *o-o*-dwuacetylo- względnie *o-o*-dwuacetylolo pochodnych dwufenoloizatyny i jej w pierścieniach fenolowymi i izatonowymi podstawionych pochodnych, stosując łagodnie działające środki acetylujące. Te nowe związki są nierozpuszczalne w wodzie, rozpuszczają się natomiast z wyjątkiem *o-o*-dwuacetylodwufenoloizatyny mniej lub więcej łatwo w zwykłych organicznych rozpuszczalnikach, szczególnie w benzolu, alkoholu i kwasie octowym lodowatym. *O-o-o*-dwuacetylodwufenyloizatyna rozpuszcza się trudno nawet w organicznych rozpuszczalnikach. Zimne rozcieńczone roztwory alkali nie rozpuszczają jej, na gorąco następuje zmydlenie i, co za tem idzie, rozpuszczenie.

Te nowe związki mają mieć zastosowanie z terapii, ponieważ nieoczekiwanie posiadają działanie rozwalniające i nader słabe uboczne działanie trujące. To ostatnie nie daje się skonstatować, eksperymentując na zwierzętach, nawet przy dawkach powyżej 1 grama na 1 kg wagi zwierzęcia.

Przykład I. 106 części na wagę dwufenoloizatyny (sprawozdania niemieckiego

Obliczono dla $C_{24} H_{19} O_5 N$
znaleziono

Przykład II. 160 części na wagę dwufenoloizatyny oblewa się 480 częściami bezwodnika octowego 93%-owego i 160 częściami benzolu, poczem ogrzewa wszystko powoli i mieszając na kąpieli wodnej do 40°. Teraz dodaje się 1 część stężonego kwasu siarkowego, poczem temperatura wewnątrz mieszaniny szybko się wznosi. Dwufenoloizatyna rozpuszcza się

towarzystwa chemicznego 18,1885 S. 2641) oblewa się 235 częściami na wagę bezwodnika octowego 90%-go i mieszając, ogrzewa na kąpieli wodnej. Stały materiał wyjściowy rozpuszcza się przytem przejściowo prawie całkowicie, wkrótce zaś zamienia się wszystko na masę krystaliczną. Dla dokończenia reakcji ogrzewa się jeszcze przez krótki czas na kąpieli wodnej i pozostawia do ostygnięcia. Wydzielenie produktu reakcji może np. być przeprowadzone w następujący sposób:

Do ostygniętej masy krystalicznej, otrzymanej jak wyżej podano, dodaje się stopniowo około równej objętości alkoholu, przez co rozkłada się nadmiar bezwodnika octowego, a cała masa się rozrzedza. Kryształ odciąga się na ssawce i przemywa alkoholem. Dla całkowitego oczyszczenia wyciąga się powtórnie ciepłym alkoholem i przekrystalizowuje np. z 10 części kwasu octowego lodowatego. Produkt przedstawia się jako lekki krystaliczny proszek, trudno, a nawet zupełnie nierozpuszczalny w zwykłych organicznych rozpuszczalnikach. Punkt topliwości 242°. W wodzie i w zimnym rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodowego nie rozpuszcza się zupełnie, na gorąco ług rozpuszcza, zmydlając i po zakwaszeniu, wydziela się dwufenoloizatyna. Analiza dwuacetylodwufenoloizatyny dała następujące wyniki:

	$C. = 71.80\%$	$H = 4.77\%$
I	$C. = 71.92\%$	$H = 4.85\%$
II	$C. = 71.70\%$	$H = 4.92\%$

przejściowo prawie zupełnie, poczem szybko wykryształizowuje pochodna dwuacetylowana. Dla dokończenia reakcji ogrzewa się jeszcze przez 3 godziny do 90°, poczem dodaje 160 części benzolu, miesza do ostygnięcia, odciąga na ssawce i przemywa na tejże benzolem. Teraz traktuje się masę kryształów z 320 częściami alkoholu przy 60° C, odrywa jeszcze ciepło i przemywa

na lejku zimnym alkoholem. Tak otrzymana dwuacetylodwufenoloizatyna jest prawie zupełnie czysta, jeżeli za sprawdzian wziąć punkt topliwości, i może być przekrystalizowana, jak to podano w I przykładzie. Wydajność 180 — 185 części na wagę.

Przykład III. 1 część dwufenoloizatyny traktuje się 5 częściami benzolu, poczem dodaje się 1 część kwasu octowego lodowatego i 0,5 części tlenochloru fosforu i ogrzewa 5 godzin na kąpeli wodnej z chłodnicą zwrotną. Z produktu reakcji odpędza się parą wodną benzol, pozostaje olej zestalający się na zimno. Powyższą masą rozdrabnia się i wygotowuje 10 częściami alkoholu. Filtruje się na gorąco, powstałość przemywa zimnym alkoholem i przekrystalizowuje np. z kwasu octowego lodowatego. Produkt jest identyczny z opisanym w przykładzie I.

Przykład IV. 255 części na wagę dwufenoloizatyny rozpuszcza się w 2000 częściach na wagę pirydyny. Mieszając, oziębia się powyższy roztwór i powoli dodaje się 650 części na wagę chloru acetylu, tak, żeby temperatura nie przekroczyła 0°. Po dodaniu wszystkiego miesza się jeszcze przez noc, przyczem temperatura powoli się wznosi. Teraz odpędza się pirydynę parą wodną i oddziela po ostygnięciu stałą część pozostałości, oczyszczając przez traktowanie alkoholem, jak w przykładzie IV podano. I w ten sposób otrzymuje się czystą dwuacetylo-dwufenoloizatynę.

Przykład V. Mieszaninę 2 części dwugwajakoloizatyny (p. t. 250—251°) otrzymanej z gwajakolu i izatyny, jak opisano dla dwufenoloizatyny w sprawozdaniach niemieckiego towarzystwa chemicznego 18,1885 S. 2637, 2 części kwasu fenylooctowego i 1 część tlenochloru fosforu rozpuszcza się w 10 częściach benzolu i ogrzewa przy zastosowaniu chłodnicy zwrotnej 8 godzin na wrzącej kąpeli wodnej, poczem strumieniem pary wodnej odpędza się benzol. Dla wydalenia nadmiaru kwasu fenylooctowego

rozciera się wszystko z rozcieńczonym ługiem, odfiltrowuje, przemywa wodą, suszy, poczem wygotowuje eterem i rozpuszcza pozostałość w gorącym benzolu. Po oziębieniu wykryszalizowuje dwufenoloacetylo-dwugwajakoloizatyna. Przez powtórnią krystalizację z alkoholu otrzymuje się produkt w błyszczących bezbarwnych kryształkach o p. t. 169 — 170°. W wodzie nie rozpuszcza się zupełnie, średnio rozpuszczalny w gorącym alkoholu i w kwasie octowym lodowatym. Gorący alkaliczny roztwór zmydla i tworzy się zpowrotem dwugwajakoloizatyna, dająca w alkalicznym roztworze z żelazicyjankiem potasowym indygowoniebieski roztwór.

Przykład VI. 127 części na wagę dwufenoloizatyny rozrabia się w 2000 części wag. wody i rozpuszcza przez dodanie 300 części na objętość 10% -go ługu sodowego. Roztwór oziębia się do 0° i wlewa odrazu 113 części chloru benzoilu. Stopniowo powstaje białe osady. Po 16-godzinnem mieszaniu osady odfiltrowuje się, przemywa wodą i suszy. Dla oczyszczenia surowego produktu wygotowuje się ten ostatni np. z 8 częściami alkoholu. Po oziębieniu odrywa się i nierozpuszczoną pozostałość przekrystalizowuje się z kwasu octowego lodowatego i alkoholu. Otrzymana o-o-dwubenzoilo-dwufenoloizatyna przedstawia się w formie pryzmatów o p. t. 221—222°. Rozpuszcza się dosyć trudno w alkoholu, znacznie łatwiej w kwasie octowym lodowatym, łatwo w pirydynie, nie rozpuszcza się w wodzie i zimnym rozcieńczonym ługu. Gotowanie z alkalicznym ługiem zmydla.

Przykład VII. Roztworza się dwufenoloizatynę z 2 mol. mniej więcej 1% -go ługu sodowego, ogrzewa na kąpeli wodnej i dodaje, dobrze mieszając, teoretyczną ilość sulfochloru toluolu. Po ½ godzinnem mieszaniu, alkaliczna reakcja ginie i wydziela się gęsty olej, opadający po zatrzymaniu mieszaniny na dno i zestalający się po ostygnięciu na stałą masę. Rozciera się z

rozcieńczonym ługiem, filtruje, przemywa wodą i suszy. Dla oczyszczenia krystalizuje się z benzolu i, jeżeli potrzeba, kilkakrotnie z 60% alkoholu i otrzymuje wreszcie o - o - dwutoluolosulfonylodwufenoloizatynę w bezbarwnych kryształach o p. t. 219 — 220°. Produkt rozpuszcza się łatwo w alkoholu i kwasie octowym lodowatym, trudno w benzolu, nie rozpuszcza się w wodzie i zimnym rozcieńczonym ługu sodowym.

Przykład VIII. 16 części na wagę dwufenoloizatyny rozpuszcza się w 220 częściach wody i 40 częściach na wagę 11,45% ługu sodowego. Mieszając oziębia się silnie i utrzymując temperaturę poniżej 0°, stopniowo dodaje 11 części estru kwasu chloromrówkowego. Po 3-godzinnem mieszaniu odfiltrowuje się utworzony osad, przemywa i suszy. Przekrystalizowując z 45% alkoholu, otrzymuje się produkt o bezbarwnych igłach o p. t. 156 — 157°. Dwukarboetoksy-dwufenoloizatyna rozpuszcza się łatwo w benzolu, alkoholu i kwasie octowym lodowatym, nie rozpuszcza się zaś w wodzie.

Przykład IX. 19 części na wagę dwugwajakoloizatyny rozrabia się mieszając w 200 częściach na objętość 95%-go acetonu i rozpuszcza dodając 31, 5 części 12,7% ługu sodowego. Oziębia się silnie i dodaje poniżej 0° 17 części chlorku kwasu cynamonowego i miesza jeszcze przez 1 godzinę. Po rozcieńczeniu równą objętością wody odpędza się aceton strumieniem pary wodnej. Pozostałość filtruje się na gorąco, osad na filtrze przemywa wodą, rozciera z zimnym ługiem sodowym, filtruje, myje i suszy. Przez przekrystalizowanie z kwasu octowego lodowatego otrzymuje się produkt w drobnych bezbarwnych kryształach o punkcie topliwości 230 — 231°. Dwucynamoilodwugwajakoloizatyna rozpuszcza się w alkoholu i w kwasie octowym lodowatym, nie rozpuszcza się w wodzie i zimnym rozcieńczonym ługu sodowym.

Przykład X. 19 części dwugwajakoloi-

zatyny rozpuszcza się w obliczonej ilości 1% ługu sodowego i oziębia roztwór do 0° i wolno, przy ciągłym mieszaniu, dodaje 11 części estruchloromrówkowego, przyczem temperatura nie powinna się znacznie podnosić ponad 0°. Pod koniec miesza się jeszcze 4 godziny, odsysa powstały osad, rozrabia takowy w 300 częściach 1% ługu sodowego, filtruje i popłókuje wodą. Jeżeli przekrystalizować powyższy osad kilkakrotnie z 60% alkoholu, to otrzymuje się dwukarboetoksy - dwugwajakoloizatynę w drobnych igiełkach o p. t. 119 — 120° C. Powyższy związek rozpuszcza się łatwo w alkoholu, benzolu i w kwasie octowym lodowatym, nie rozpuszcza się w wodzie. Zimny rozcieńczony ług sodowy nie rozpuszcza, gorący zaś zmydla przeprowadzając w stan roztworu.

Przykład XI. 152 części na wagę dwu-o-kresolochloroizatyny otrzymanej przez kondensację 4-chloroizatyny z o-krezolem, rozrabia się 1520 częściami wody i rozpuszcza, dodając 315 części 12,7% ługu sodowego. Do powyższego roztworu, po dobrem oziębieniu tegoż, dodaje się, powoli, intensywnie mieszając, 115 części na wagę chlorku benzolu. Po 16 godzinach odfiltrowuje się wydzielony związek i przemywa wodą. Przekrystalizowaniem z alkoholu i kwasu octowego lodowatego otrzymuje się dwu-benzoilo-dwu - o - kresolochloroizatynę w bezbarwnych drobnych kryształach o punkcie topliwości 210—211°. Związek powyższy rozpuszcza się łatwo w alkoholu, nieco trudniej w kwasie octowym lodowatym, nie rozpuszcza się w wodzie i rozcieńczonym ługu sodowym. Ogrzewanie z alkoholycznym roztworem alkaliów zmydla ten związek.

Przykład XII. 300 części na wagę dwu-o-krezoloizatyny o p. t. 246 — 247°, otrzymanej przez kondensację o-krezolu z izaityną w obecności kwasów mineralnych, jak to opisano w sprawozdaniach niemieckiego towarzystwa chemicznego 18,1885 S. 2637

dla dwufenoloizatyny, rozpuszcza się w 1500 częściach bezwodnika octowego i do ciepłego roztworu dodaje się 1 część wagową skoncentrowanego kwasu siarkowego. Temperatura roztworu podnosi się natychmiast, np. z 65 do 90°, przy której to temperaturze pozostawia się do zakończenia reakcji. Wlewając do mniej więcej 10000 części 15% -go alkoholu otrzymuje się pochodną acetylową początkowo jako oleistą masę, która przy mieszaniu zestala się stopniowo i po upływie 1 godziny może być filtrowana. Produkt, który się teraz przedstawia w kształcie proszkowatego osadu rozciera się z wodą, filtruje, wymywa wodą i suszy.

Przekrystalizowując z 45% alkoholu otrzymuje się o-o-dwuacetylo-dwu-o-krezoloitynę w twardych bezbarwnych kryształach o punkcie topliwości 180 — 181°. W wodzie się nie rozpuszcza, łatwo natomiast w alkoholu i kwasie octowym lodowatym. Przy ogrzewaniu z roztworem wodnym wodorotlenku sodowego roztwarza się, dając

dwu-o-krezoloizatynę, dającą w alkalicznym roztworze z żelazicyjankiem potasowym czerwono-fioletowe zabarwienie.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania o-o-dwuacetylowanej dwufenoloizatyny, znamienny przez traktowanie dwufenoloizatyny i produktów podstawionych tejże łagodnie działającymi środkami acylującymi.

2. Sposób otrzymywania o-o-dwuacetylowanych pochodnych dwufenoloizatyny i jej w ugrupowaniach fenolowych i izatynowym podstawionych pochodnych, znamienny przez traktowanie tychże łagodnie działającymi środkami acylującymi.

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft.
Zastępca: Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy

UZUPEŁNIENIE

do opisu patentowego Nr 4774 (Kl. 12 p).

Na mocy uchwały Wydziału Odwoławczego z dnia 19 grudnia 1935 r. patent Nr 4774 został częściowo unieważniony przez nadanie zastrzeżeniom patentowym następującego brzmienia:

„Sposób otrzymywania *o-o*-dwuacylowanej dwufenoloizatyny lub jej pochodnych, znamienny tem, że dwufenoloizatynę lub jej produkty podstawienia traktuje się środkiem acylującym w warunkach łagodnego działania tego środka, to jest stosując temperaturę poniżej 100°C”.

