

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 29765

Kl. ~~22-b, 10~~

Chinoin gyógyszer és vegyészeti termékek gyára r. t.

(Dr. Kereszty & Dr. Wolf), Ujpest

22a, 11/22

C09b, 11/1

Sposób wytwarzania pochodnych wielooksyfuksonu

Zgłoszono 24 marca 1938

Udzielono 24 kwietnia 1941

Pierwszeństwo: 26 marca 1937 (Węgry)

W patencie nr 27 807 opisano sposób wytwarzania takich pięcioooksyfuksonów, w których wolne względnie zeteryfikowane fenolowe grupy wodorotlenowe, jak również fuksonowy atom tlenu we wszystkich trzech pierścieniach znajdują się względem siebie w położeniu orto.

Wynalazek niniejszy opiera się na spostrzeżeniu, że wielooksyfuksony zeteryfikowane grupami alkyłowymi, w których liczba wolnych względnie zeteryfikowanych grup wodorotlenowych wynosi łącznie co najmniej trzy i w których te wolne względnie zeteryfikowane fenolowe grupy wodorotlenowe są rozmieszczone dowolnie w pierścieniach benzenowych trójfenylometanu, dają się łatwo otrzymywać oraz wy-

kazują dobre właściwości barwiarskie, a także dobre właściwości lecznicze.

Według wynalazku niniejszego te wielooksy-pochodne fuksonowe otrzymuje się przez utlenianie takich pochodnych leukotrójfenylometanowych, które w trzech pierścieniach benzenowych zawierają razem co najmniej cztery albo większą liczbę grup wodorotlenowych, z których co najmniej jedna, a najwyżej pięć grup jest zeteryfikowanych grupami alkyłowymi, przy czym co najmniej jedna z wolnych fenolowych grup wodorotlenowych zajmuje położenie para w jednym z pierścieni benzenowych w stosunku do węgla meta-nowego w trójfenylometanie. W pierścieniach benzenowych mogą się znajdować

ponadto inne podstawniki, jak np. grupy alkylowe, karboksylowe, sulfonowe, chlorowcowe, nitrowe lub aminowe. Utlenianie można wykonywać również jednocześnie z wytwarzaniem danej leukopochodnej trójfenylometanowej.

Wolne i zeteryfikowane fenolowe grupy wodorotlenowe leukopochodnej trójfenylometanu, poddawanej utlenianiu, mogą być rozmieszczone w trzech pierścieniach benzenowych tak, żeby w dwóch pierścieniach benzenowych wolne względnie zeteryfikowane fenolowe grupy wodorotlenowe zajmowały względem siebie położenie orto, podczas gdy w trzecim pierścieniu benzenowym wolne albo zeteryfikowane grupy wodorotlenowe zajmują inne położenie względem siebie. Można jednak również wolne albo zeteryfikowane wodorotlenowe grupy fenolowe rozmieścić w trzech pierścieniach benzenowych tak, żeby tylko w jednym pierścieniu benzenowym dwie wolne względnie zeteryfikowane fenolowe grupy wodorotlenowe zajmowały względem siebie położenie orto, podczas gdy w obu innych pierścieniach benzenowych wolne względnie zeteryfikowane grupy wodorotlenowe będą zajmowały inne położenie. Wolne albo zeteryfikowane grupy wodorotlenowe jednak mogą być również rozmieszczone w inny sposób.

Co się tyczy liczby zeteryfikowanych fenolowych grup wodorotlenowych, to okazało się w ogóle rzeczą celową, ażeby w każdym pierścieniu benzenowym znajdowała się nie więcej niż jedna zeteryfikowana wodorotlenowa grupa fenolowa albo w ogóle ażeby z ogólnej liczby fenolowych grup wodorotlenowych, znajdujących się w szkielecie trójfenylometanowym, prawie połowa tych grup była zeteryfikowana grupami alkylowymi.

Jeżeli, jako materiały wyjściowe stosuje się takie leukopochodne trójfenylometanu, w których w dwóch pierścieniach benzenowych jedna wolna grupa wodoro-

tlenowa znajduje się w położeniu orto względem węgla metanowego, to aby uniknąć zamknięcia pierścienia ksantenowego, dobrze jest co najmniej jedną z tych grup wodorotlenowych zeteryfikować, dzięki czemu unika się wytwarzania bardzo trudno rozpuszczalnej pochodnej ksantenowej.

Jako środki utleniające szczególnie odpowiednie są azotyny organiczne, jak np. azotyn amylu, albo też nadtlarki organiczne, jak np. nadtlarek benzoylu. Te same środki utleniające stosuje się z dobrym wynikiem podczas kondensacji utleniającej. Jako rozpuszczalniki albo rozcieńczalniki stosuje się celowo rozpuszczalniki nie mieszające się z wodą, jak np. octan etylu. Zarówno podczas utleniania leukozwiązków, jak i podczas kondensacji utleniającej stosuje się, jako bezwodny kwas mineralny, chlorowódor gazowy, najlepiej rozpuszczony w octanie etylu. Można jednak również stosować kwas siarkowy lub solny, rozcieńczony alkoholem albo lodowatym kwasem octowym, albo wreszcie można się posługiwać solami odciągającymi wodę, jak np. chlorkiem cynku.

Wielooksyfuksony, będące przedmiotem wynalazku niniejszego, zupełnie tak samo, jak fuksony opisane w wyżej podanym patencie nr 27 807, wykazują skłonność do wytwarzania produktów przyłączenia. Zwłaszcza mogą one tworzyć produkty przyłączenia z bezwodnymi kwasami mineralnymi, z solami metali, z organicznymi lub nieorganicznymi zasadami, z kwaśnymi siarczynami, z kwasem siarkawym itd. Z tych produktów przyłączenia fuksony można na ogół łatwo regenerować. Te produkty przyłączenia są poza tym przeważnie szczególnie odpowiednie do wydzielania fuksonów z mieszaniny reakcyjnej.

Produkty według wynalazku niniejszego są odpowiednie częściowo jako produkty pośrednie w przemyśle farbiarskim, a częściowo jako produkty lecznicze. Odnaz-

czają się one nie tylko cennymi właściwościami leczniczymi, lecz wykazują także działanie bakteriobójcze.

Przykład I. 6 g 3,3' - dwumetoksy - 4,4' - dwuoksytrójfenylometanu, rozpuszczonego w 20 cm³ octanu etylu, zadaje się 2 cm³ azotynu amylu, a następnie 10 cm³ roztworu chlorowodoru w octanie etylu. Po trzydniowym stanie odsysa się chlorowodorek 3,3' - dwumetoksy - 4' - oksyfuksonu, który się wydzielił w postaci metalicznie połyskujących kryształów. Wytworzony związek o punkcie topnienia około 146°C otrzymuje się z wydajnością wynoszącą 80 — 90% ilości teoretycznej; punkt topnienia wolnego 3,3' - dwumetoksy - 4' - oksyfuksonu około 186°C. Związek ten daje na wełnie lub bawełnie pomarańczowe zabarwienia.

Przykład II. 10 g 3,3' - dwumetoksy - 4,4', 4'' - trójoksytrójfenylometanu (otrzymywanego z *p* - oksybenzaldehydu oraz gwajakolu, o punkcie topnienia 145°C, przekrystalizowanego z chloroformu) rozpuszcza się w 100 cm³ octanu etylu, zadaje się obliczoną ilością azotynu amylu i wreszcie dodaje się 40 cm³ octanu etylowego nasyconego chlorowodorem gazowym. Po dłuższym stanie wydzielają się ciemne, metalicznie połyskujące kryształy chlorowodorku *n* - dwumetoksy - *p* - dwuoksyfuksonu, który się rozkłada w temperaturze około 203°C. Wolny *m* - dwumetoksy - *p* - dwuoksyfukson rozkłada się w około 248°C. Otrzymany produkt ma dobre właściwości bakteriobójcze.

Przykład III. 15 g *m* - nitrobenzaldehydu oraz 24,8 g gwajakolu rozpuszcza się w 45 cm³ alkoholu absolutnego i ziębiąc lodem zadaje się 25 cm³ stężonego kwasu siarkowego. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej i po 12 godzinach wylewa się na lód. Wydzieloną masę wyciąga się chloroformem, roztwór chloroformowy suszy się ponad siarczanem sodu u uwalnia od roz-

puszczalnika. Pozostałość rozpuszcza się w 50 cm³ octanu etylu i powstały roztwór zadaje 10 cm³ azotynu amylu oraz 50 cm³ octanu etylowego, zawierającego około 22% chlorowodoru gazowego. Po 12 godzinnym staniu odsącza się chlorowodorek *m* - nitro - *m* - dwumetoksy - *p* - oksyfuksonu, wydzielający się w postaci ciemnych kryształów o połysku metalicznym. Punkt rozkładu chlorowodorku *m* - nitro - *m* - dwumetoksy - *p* - oksy - metanu około 152°C. Otrzymany związek stosuje się jako produkt pośredni do wytwarzania barwników.

Przykład IV. 5 g 3 - nitro - 4 - oksybenzaldehydu oraz 7,5 g gwajakolu wstrząsa się ze 100 cm³ octanu etylowego, nasyconego chlorowodorem, i pozostawia w ciągu kilkunastu godzin w spokoju. Następnie oddestylowuje się większą część octanu etylowego, a przesączony i zagęszczony roztwór zadaje się 4 cm³ azotynu amylu oraz 10 cm³ octanu etylu nasyconego chlorowodorem. Po dłuższym staniu odsącza się wydzielony chlorowodorek *m* - nitro - *m* - dwumetoksy - *p* - dwuoksyfuksonu i suszy; otrzymuje się go z wydajnością wynoszącą 7 g. Punkt rozkładu około 192°C.

Wytworzony fukson można wyosabniać nie tylko w postaci chlorowodorku, lecz także jako fukson wolny. W tym celu 3 g chlorowodorku zawiesza się w 10 cm³ alkoholu i wstrząsa po dodaniu 10 cm³ około 10%-owego roztworu dwuwęglanu sodowego. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się octanem etylu, dodaje 2 cm³ lodowatego kwasu octowego i wyciąga fukson kilkakrotnie octanem etylu. Połączone roztwory fuksonu w octanie etylu przemycza się najpierw roztworem chlorku wapnia, następnie wodą, a wreszcie odparowuje się octan etylu. Pozostałość krystalizuje się z małej ilości octanu etylu. Wolny *m* - nitro - *m* - dwumetoksy - *p* - dwuoksyfukson topnieje w temperaturze około 179°C z rozkładem. Produkt ten stosuje

się jako produkt pośredni do wytwarzania barwników.

Przykład V. 8,5 g 2,2' - dwu - izopropylu - 3'' - metoksy - 4,4' - 4'' - trójoksy - 5,5' - dwumetylotrójfenylometanu (wytworzonego z tymolu i waniliny, o punkcie topnienia 182°C) zadaje się 30 cm³ octanu etylu, 3 cm³ azotynu amyłowego oraz 15 cm³ octanu etylu, zawierającego 10% chlorowodoru gazowego. Po upływie kilku godzin wykrystalizowuje się chlorowodorek o - dwuizopropylu - m - dwumetylu - m - metoksy - p - dwuoksyfuksonu w postaci metalicznie połyskujących igieł z wydajnością prawie równą teoretycznej. Wolny o - dwumetylu - m - dwuizopropylu - m - dwuoksyfukson, otrzymany z chlorowodoru, topnieje w temperaturze 230°C. Produkt ten tworzy z wodorotlenkiem glinowym czerwony barwnik pigmentowy.

Przykład VI. 10 g 3 - metoksy - 4,4', 4'' - trójoksytrójfenylometanu (otrzymywanego z waniliny i fenolu, o punkcie topnienia 132°C po wykrystalizowaniu z benzenu) rozpuszcza się w 60 cm³ octanu etylu, dodaje 4 cm³ azotynu amyłu i wkrapla 2 cm³ octanu etylowego, zawierającego 10% chlorowodoru gazowego. Po 12 godzinnym staniu wykrystalizowuje się chlorowodorek m - metoksy - p - dwuoksyfuksonu o punkcie topnienia około 206°C. Otrzymuje się go z wydajnością prawie równą teoretycznej. Punkt topnienia wolnego m - metoksy - p - dwuoksyfuksonu około 275°C. Produkt ten barwi wełnę lub bawełnę, przepojoną solami glinu, na czerwony kolor.

Przykład VII. 1 g 2,2', 3'' - trójmetoksy - 4,4', 4'' - trójoksytrójfenylometanu (otrzymywanego z jednometyłowego eteru rezorcyny oraz z waniliny, o punkcie topnienia około 280°C) rozpuszcza się w 6 cm³ octanu etylu i zadaje 0,4 cm³ azotynu amyłu oraz 2 cm³ octanu etylu, zawierającego 10% chlorowodoru gazowego. Po kilkogodzinnym staniu wykrystalizowuje się

chlorowodorek O - dwumetoksy - m - metoksy - p - dwuoksyfuksonu w postaci ciemnych kryształów o połysku metalicznym. Związek ten topnieje w 280°C. Jego roztwory kwaśne są czerwone, zasadowe — fioletowobłękitne. Otrzymany produkt wykazuje właściwości bakteriobójcze i można go stosować do odkażania dróg moczowych.

Przykład VIII. 3 g 3,3' - dwumetoksy - 3'' - amino - 4,4',4'' - trójoksytrójfenylometanu (o punkcie topnienia 178 — 179°C), otrzymywanego między innymi przez katalityczną redukcję nitrodwuoksyfuksonu opisanego w przykładzie IV, oraz 2,7 g nadtlenu benzoylu w 50 cm³ octanu etylu nasycą się chlorowodorek gazowym przy oziębianiu lodem. Po jednodniowym staniu odpędza się rozpuszczalnik w próżni; ciemnoczerwoną pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym, wstrząsa z eterem, a następnie warstwę wodną wylewa się do roztworu octanu sodowego, wziętego w nadmiarze. Wydzieloną wolną zasadę aminofuksonową rozpuszcza się w octanie etylu, octan etylu oddestylowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w około 60 cm³ 50%-owego kwasu solnego. Od ewentualnie pozostałej części nierozpuszczonej roztwór odsącza się i przez dodanie octanu sodowego wytrąca się m - amino - m - dwumetoksy - p - dwuoksyfukson. Otrzymany związek jest ciemnobrunatnym proszkiem, który rozpuszcza się w kwasach z czerwonym zabarwieniem, a w ługach z fioletowobłękitnym zabarwieniem. Produkt ten barwi wełnę na szaroniebieski kolor.

Przykład IX. 3 g 3,3' - dwumetoksy - 3'' - amino - 4,4' - dwuoksytrójfenylometanu (otrzymywanego między innymi przez katalityczną redukcję chlorowodoru m - nitro - m - dwumetoksy - p - oksyfuksonu opisanego w przykładzie III, o punkcie topnienia 162 — 164°C) utlenia się jak w

przykładzie poprzednim nadtlutkiem benzoylu. Otrzymuje się *m* - amino - *m* - dwumetoksy - *p* - oksyfukson, który właściwościami swymi bardzo przypomina produkt opisany w przykładzie poprzednim.

Przykład X. 5 g soli wapniowej kwasu wanilino - 5 - sulfonowego oraz 3,8 g fenolu miesza się za pomocą turbinki z 10 cm³ alkoholu, zawierającego 34% chlorowodoru gazowego, następnie oziębiając lodem wkrapla się do tego 3 cm³ azotynu amylu. Roztwór staje się ciemnoczerwony. Po kilkogodzinnym mieszaniu dodaje się 10 cm³ alkoholu absolutnego i pozostawia w spokoju w ciągu kilkunastu godzin, a następnie odsącza. Sól wapniowa kwasu *m*-metoksy - *p* - dwuoksyfuksonosulfonowego jest ciemnoczerwonym proszkiem, który można przekrystalizować z gorącej wody. Z kwasami daje on czerwony roztwór, z ługami — fioletowy. Otrzymany produkt barwi wełnę, zaprawioną solami metalu, na czerwony kolor.

Przykład XI. Sposobem według przykładów poprzednich z kwasu 3,3' - dwumetoksy - 4,4',4'' - trójoksytrójfenylometano - 5 - karbonowego (otrzymywanego z kwasu *p* - oksybenzaldehydo - 5 - karbonowego i gwajakolu) przez utlenianie azotynem amylu otrzymuje się kwas *m* - dwumetoksy - *p* - dwuoksyfuksono - *m* - karbonowy, którego chlorowodorek krystalizuje się w postaci ciemnych kryształków o metalicznym połysku. Punkt topnienia chlorowodoru 206 — 207°C (z rozkładem); punkt topnienia wolnego fuksonu 233°C (z rozkładem). Jego roztwory w ługach są zabarwione ciemnofioletowo. Otrzymany produkt wykazuje właściwości bakteriobójcze.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania pochodnych wielooksyfuksonu, znamienny tym, że utle-

nia się takie pochodne leukotrójfenylometanu, które w trzech pierścieniach benzenowych zawierają razem cztery lub większą liczbę wolnych względnie zetyfikowanych grup wodorotlenowych, z których co najmniej jedna, a najwyżej pięć grup jest zetyfikowanych grupami alkiłowymi i co najmniej jedna z wolnych fenolowych grup wodorotlenowych zajmuje w jednym z pierścieni benzenowych położenie para w stosunku do węgla metanowego w trójfenylometanie, przy czym pierścienie benzenowe mogą zawierać ponadto inne podstawniki, jak np. grupy alkiłowe, karboksylowe, sulfonowe, chlorowcowe, nitrowe lub aminowe.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że utlenia się takie pochodne leukotrójfenylometanu, które posiadają co najmniej w jednym ze swych pierścieni benzenowych dwie grupy wodorotlenowe, umieszczone w położeniu orto względem siebie, z których co najmniej jedna lub obie grupy wodorotlenowe mogą być zetyfikowane grupami alifatycznymi.

3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że utlenia się takie pochodne leukotrójfenylometanu, które w dwóch spośród trzech pierścieni benzenowych zawierają po dwie stojące względem siebie w położeniu orto fenolowe grupy wodorotlenowe, wolne lub zetyfikowane grupami alifatycznymi.

4. Sposób według zastrz. 1 — 3, znamienny tym, że utlenia się takie pochodne leukotrójfenylometanu, które zawierają 4 lub 5 fenolowych grup wodorotlenowych, wolnych albo zetyfikowanych grupami alifatycznymi.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamienny tym, że utlenia się takie pochodne leukotrójfenylometanu, w których fenolowe grupy wodorotlenowe są zetyfikowane grupami alifatycznymi tak, że w każdym z poszczególnych pierścieni benzeno-

wych znajduje się co najwyżej jedna z zetyfikowanych fenolowych grup wodorotlenowych.

6. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamieny tym, że do utleniania stosuje się azotyny organiczne, np. azotyn amylu.

7. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamieny tym, że do utleniania stosuje się nadtlarki organiczne, np. nadtlenek benzoylu.

8. Sposób według zastrz. 1 — 7, znamieny tym, że jako rozpuszczalniki względnie rozcieńczalniki stosuje się rozpuszczalniki nie mieszające się z wodą, np. octan etylu.

9. Sposób według zastrz. 1 — 8, znamieny tym, że proces utleniania przeprowadza się w obecności bezwodnych kwasów, jak np. chlorowodoru gazowego.

10. Sposób według zastrz. 1 — 9, znamieny tym, że wielooksyfuksony wydzieła się w postaci ich produktów przyłączenia.

11. Sposób według zastrz. 10, znamieny tym, że wielooksyfuksony wydzieła się w postaci ich produktów przyłączenia, wytworzonych z mocnymi kwasami mineralnymi.

12. Sposób według zastrz. 10, znamieny tym, że wielooksyfuksony wydzieła się w postaci produktów przyłączenia, wytworzonych z kwaśnymi siarczynami.

13. Sposób według zastrz. 1 — 12, znamieny tym, że proces utleniania związków leukotrójfenylometanowych przeprowadza się jednocześnie z wytwarzaniem ich.

C h i n o i n g y ó g y s z e r
é s v e g y é s z e t i
t e r m é k e k g y á r a r. t.
(D r. K e r e s z t y & D r. W o l f)
Zastępca: M. Skrzypkowski
rzecznik patentowy