



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 68809
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 11 11 1985
Patent meddelat

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 C 101/72

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus — Patentansökning	782241
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	13.07.78
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	13.07.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	14.01.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet

- (71) Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House,
Millbank, London SW1P 3JF, Englanti-England(GB)
- (72) Philip Neil Edwards, Macclesfield, Cheshire, Michael Edward McMenim,
Macclesfield, Cheshire, Englanti-England(GB)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä p-hydroksifenyyliiglysiinin valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av p-hydroxifenylglycin

Tämä keksintö kohdistuu uuteen menetelmään p-hydroksifenyyliiglysiinin (2-amino-2-p-hydroksifenyylietikkahapon) valmistamiseksi.

GB-patenttijulkaisuista 1 353 612 ja 1 371 896 tunnetaan, että p-hydroksifenyyliiglysiiniä voidaan saada kondensoimalla fenolia, glyoksaalihappoa ja ammoniakkia. Useita esimerkkejä tästä menetelmästä on esitetty, mutta kummassakaan julkaisussa ei saannon ilmoiteta olevan suuremman kuin 50%. On vahvistettu kokeellisesti, että saatu p-hydroksifenyyliiglysiinin saanto on yleensä noin 35% eikä tätä saantoa voida merkittävästi parantaa. Lisäksi tämän saannon saamiseksi tarvitaan huomattava fenolin ylimäärä. GB-patenttijulkaisussa 1 371 896 on mainittu, että glyoksaalihappo reagoi aluksi ammoniakin kanssa ja että tämä reaktiotuote reagoi sitten fenolin kanssa.

FI-patenttihakemuksessa 781545 on kuvattu sopiva menetelmä p-hydroksimantelihapon (2-hydroksi-2-p-hydroksifenyylietikkahapon) saamiseksi kiinteänä natriumsuolanaan. Tämä suola on helposti puhdistettavissa orgaanisista epäpuhtauksista ja sitä saadaan suurina saantoina.

On nyt havaittu esillä olevan keksinnön mukaisesti, että mainittu natriumsuola voidaan muuttaa p-hydroksifenyyli-glysiiniksi suurena saantona, edullisissa olosuhteissa suurempina kuin 90 %:n saantoina.

Farmaseuttisessa teollisuudessa käytetään p-hydroksifenyyli-glysiiniä arvokkaana välituotteena. Sitä voidaan käyttää amoksisilliinin valmistuksessa, mikä on sen amidi 6-aminopenisillaanin hapon kanssa ja sitä voidaan myös käyttää, kuten FI-patenttihakemuksessa 781544 on esitetty, p-hydroksibentsyyli-syanidin valmistamiseen, minkä yhdisteen arvokkaat ominaisuudet on kuvattu mainituksessa FI-hakemuksessa.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että natrium-p-hydroksimandelaatin annetaan reagoida ammoniakkin tai sen suolan kanssa vesiliuoksessa 100-135°C:n lämpötilassa.

Edullisesti ammoniakkia käytetään pääasiassa happoadditi-suolana, esimerkiksi kloridina, sulfaattina tai asetaattina. On kuitenkin edullista, että hieman vapaata ammoniakkia on läsnä joko sellaisenaan tai suolan hydrolyysin vaikutuksesta heikon hapon kuten etikkahapon kanssa.

Reaktio suoritetaan edullisesti ylipaineessa suljetussa astiassa, esimerkiksi 1,8 kp/cm² oleviin paineisiin asti.

Oletetaan, että suuri saanto saadaan, koska edullisissa olosuhteissa, jolloin ammoniakkia käytetään suolanaan, mutta hieman vapaata ammoniakkia on läsnä, liuoksen väkevyys ja reaktioväliaineen pH-arvot ovat sellaiset, että haluttu tuote on niukaliukoinen ja saostuu siten jatkuvasti väliaineesta. Aminoradi-kaalin ja hydroksiradikaalin vaihtoreaktion tasapaino siirtyy siten jatkuvasti edulliseen suuntaan.

Keksintöä kuvataan seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Seosta, joka sisältää p-hydroksimantelihapon natrium-monohydraattisuolaa (10,6 g), ammoniumkloridia (5,35 g), väkevöityä ammoniumhydroksidi-vesiliuosta (0,5 ml) ja vettä (10 ml), sekoitetaan ja keitetään palautusjäähdyttämällä lämpötilassa 114°C 21 tuntia. Liuoksesta saostuu jatkuvasti kiinteää tuotetta tänä aikana.

Vettä (15 ml) lisätään ja seosta sekoitetaan, jäädytetään ja suodatetaan sitten. Kiinteää jäännöstä pestään kolme kertaa vedellä (2 ml kullakin kertaa) ja sitten runsaalla asetonilla. Tällöin saadaan p-hydroksifenyyliiglysiiniä (6,91 g, saanto 83%), sp. 225 - 227°C (hajaantuen). Tuotteen todetaan olevan vapaa ammoniumkloridiepäpuhtauksista hopeanitraatin vesiliuoksen avulla suoritettun testin mukaan.

Suodos ja vesipesuliuokset yhdistetään ja väkevöidään 17 millilitraan, lisätään väkevöityä ammoniumhydroksidin vesiliuosta (0,25 ml) ja seosta sekoitetaan ja keitetään palautusjäädyttären 20 tuntia. Seos laimennetaan vedellä (13 ml), jäädytetään, pH säädetään arvoon 5 etikkahapolla ja sitten suodatetaan. Kiinteää jäännöstä pestään kahdesti vedellä (2 ml molemmilla kerroilla) ja sitten runsaalla asetonilla. Tällöin saadaan edelleen 0,66 g p-hydroksifenyyliiglysiiniä, jolloin saanto on kaikkiaan 91%.

Esimerkki 2

Seosta, joka sisältää p-hydroksimantelihapon natriummonohydraattia (1,04), ammoniumasetaattia (2,0 g) ja vettä (0,5 ml) sekoitetaan ja keitetään palautusjäädyttären (lämpötila 125°C) 2,5 tuntia. Vettä (3 ml) lisätään täten saatuun paksuun lietteeseen, seos jäädytetään ja suodatetaan ja kiinteä jäännös pestään kahdesti vedellä ja sitten asetonilla. Täten saadaan p-hydroksifenyyliiglysiiniä (0,56 g, 66%:n saanto).

Esimerkki 3

Seosta, joka sisältää p-hydroksimantelihapon natriummonohydraattia (2,08 g), ammoniumsulfaattia (13,2 g), väkevöityä ammoniumhydroksidin vesiliuosta (1 ml) ja vettä (15 ml), sekoitetaan ja keitetään palautusjäädyttären (lämpötila 103°C) 30 tuntia. Vettä lisätään (10 ml) siten saatuun paksuun kuumaan lietteeseen ja seos jäädytetään sekä suodatetaan. Kiinteä jäännös pestään vedellä ja asetonilla ja tällöin saadaan p-hydroksifenyyliiglysiiniä (1,08 g, saanto 65%).

Esimerkki 4

Seosta, joka sisältää p-hydroksimantelihapon natriummonohydraattia (52,0 g), ammoniumkloridia (37,5 g), väkevöityä ammoniumhydroksidin vesiliuosta (2,5 ml) ja vettä (40 ml), sekoitetaan ja kuumennetaan 135°C:ssa suljetussa astiassa paineen ollessa 1,55 kp/cm² 4 tuntia. Lämpötila lasketaan 100°C:een, ylipaine poistetaan ja lisätään kylmää vettä (75 ml). Seos jäädytetään 15-20°C:n lämpötilaan, sitä sekoitetaan 30 minuuttia ja suodatetaan sitten. Kiinteä tuote pestään kahdesti vedellä (50 ml ja 25 ml) sitten asetonilla ja kuivataan 70°C:ssa. Täten saadaan p-hydroksifenyylyglysiiniä (37,6 g, saanto 90%).

Patenttivaatimus

Menetelmä p-hydroksifenyyliiglysiinin valmistamiseksi, tunnettu siitä, että natrium-p-hydroksimandelaatin annetaan reagoida ammoniakin tai sen suolan kanssa vesiliuoksessa 10-135^oC:n lämpötilassa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av p-hydroxifenyglycin, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter natrium-p-hydroximandelat med ammoniak eller ett salt därav i vattenlösning vid en temperatur av 100-135^oC.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—