



Patent dodatko-
wy do patentu: _____

Zgłoszono: 28. XI. 1961 (P 97 759)

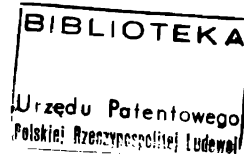
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 21. IV. 1965

KI. ~~12 o, 11~~

MKP C 07 c 63/60

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Zdzisława Rybakow, mgr inż. Ilona Gruda

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowego

1

Kwas β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowy czyli kwas β -(3-amino-2,4,6-trójjodo)- α -etylocynamonowy wykazuje korzystne właściwości przy zastosowaniu jako środek cieniujący w cholecystografii. Znane jest stosowanie do tego celu licznych związków organicznych zawierających jod, a między innymi również i związku zbliżonego budową do wyżej wymienionego, a mianowicie kwasu β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etylopropionowego. Jednakże okazało się, że korzystniejsze jest stosowanie w cholecystografii wymienionego związku pochodnego kwasu akrylowego niż propionowego.

Znany sposób wytwarzania kwasów nienasyconych tego typu polega na tak zwanej kondensacji Perkina. Według tej znanej reakcji 3-nitrobenzaldehyd poddaje się kondensacji z bezwodnikiem masłowym w obecności maślanu sodowego. Następnie w otrzymanym produkcie redukuje się grupę nitrową do aminowej, po czym po wydzielaniu kwasu β -(3-aminofenylo)- α -etyloakrylowego przeprowadza się jodowanie, w wyniku czego otrzymuje się kwas β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowy.

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania kwasu β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowego oparty na znanej reakcji otrzymywania kwasów α , β -nienasyconych z aldehydów aromatycznych i ketonów. Sposób ten w porównaniu ze znany

2

nie produktu z wyższą wydajnością i dostatecznie czystego. Dalszą zaletą sposobu według wynalazku jest to, że pozwala on na zastąpienie kosztownego bezwodnika masłowego, tanim i łatwo dostępnym ketonem metylopropylowym.

Według wynalazku keton metylopropylowy kondensuje się z 3-nitrobenzaldehydem w obecności gazowego chlorowodoru. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną utlenia się wodnym roztworem podchlorynu sodowego i otrzymuje kwas β -(3-nitrofenylo)- α -etyloakrylowy, który wytrąca się przez zakwaszenie środowiska reakcyjnego stężonym kwasem solnym i następnie odsącza. Otrzymany kwas β -(3-nitrofenylo)- α -etyloakrylowy redukuje się w znany sposób siarczanem żelazawym w roztworze wody amoniakalnej, a otrzymany roztwór poreakcyjny zakwasza się kwasem solnym i zadaje roztworem chlorku jodu w kwasie solnym. Otrzymany surowy kwas β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowy poddaje się następnie oczyszczaniu.

Stwierdzono, że korzystne jest prowadzenie oczyszczania w kilku etapach. W pierwszym etapie surowy produkt przemycza się acetonem, a następnie rozpuszcza go w wodzie amoniakalnej w wyniku czego powstaje sól amonowa kwasu β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowego. Roztwór tej soli odbarwia się węglem aktywowanym, po czym po zakwaszeniu kwasem octowym wytrąca się z niego oczyszczony kwas

β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowy. W celu jeszcze dokładniejszego oczyszczenia, kwas ten można przekrystalizować z bezwodnego alkoholu etylowego.

Zaletą sposobu według wynalazku jest również to, że za wyjątkiem kwasu β -(3-nitrofenylo)- α -etyloakrylowego, innych pośrednich produktów reakcji, a mianowicie ketonu metylo-3-nitro- α -etylostyrylowego i kwasu β -(3-aminofenylo)- α -etyloakrylowego nie trzeba wyodrębnić z mieszaniny poreakcyjnej, lecz poddaje się je bezpośrednio dalszej przeróbce.

Przykład. 151 g (1 mol) 3-nitrobenzaldehydu i 108 g (1,25 mola) ketonu metylopropylowego ochłodzono do temperatury około 5° i wysycono gazowym chlorowodorem, zużyto około 18 g (0,5 mola) chlorowodoru. Temperaturę w czasie wysycania utrzymywano w granicach 10—15°. Następnie całość mieszano w temperaturze 18—20° w ciągu 45 godzin. Otrzymaną mieszaninę zawieszono w 2,5 l wody i zobojętniono wodorotlenkiem sodowym. Następnie dodano roztwór podchlorynu sodowego i ogrzewano przez 3 godziny do temperatury 60—70°, a następnie przez 1 godzinę w temperaturze 80—90°. Do roztworu dodano węgiel aktywny i przesączono. Przesącz po oziębieniu do temperatury 15—20° zakwaszono stężonym kwasem solnym do wartości pH około 1 i odsączono osad. Otrzymano 125 g kwasu β -(3-nitrofenylo)- α -etyloakrylowego, co stanowi 56,5% wydajności w przeliczeniu na 3-nitrobenzaldehyd. Otrzymany kwas β -(3-nitrofenylo)- α -etyloakrylowy redukowano siarczanem żelazawym w wodnym roztworze amoniaku. Po odsączeniu wodorotlenku żelaza otrzymano klarowny roztwór, który po zakwaszeniu kwasem solnym jodowano roztworem chlorku jodu w rozcieńczonym kwasie solnym. Następnie po zakończeniu dodawania chlorku jodu mieszaninę ogrzano do temperatury 80—90° przez 3 godziny. Po ochłodzeniu mieszaninę wysycono dwutlenkiem siarki w celu usunięcia nadmiaru chlorku jodu i odsączono. Otrzymano 264 g surowego produktu, co stanowi 82% wydajności w przeliczeniu na wzięty

do redukcji kwas β -(3-nitrofenylo)- α -etyloakrylowy. Surowy kwas β -(2,4,6-trójjodo-3-aminofenylo)- α -etyloakrylowy zawieszono w około 1,2 l acetonu i mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Po odsączeniu otrzymano około 178 g produktu o temperaturze topnienia 236—242°. W drugim etapie oczyszczania otrzymany kwas β -(2,4,6-trójjodo-3-aminofenylo)- α -etyloakrylowy rozpuszczono w dużym nadmiarze wody amoniakalnej, odbarwiono węglem aktywowanym i zakwaszono kwasem octowym. Otrzymano 162 g produktu o temperaturze topnienia 242—245°. Po dalszym przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu otrzymano 140 g produktu o temperaturze topnienia 246—250° z wydajnością około 43,5% w odniesieniu do produktu wyjściowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowego z meta-nitro-benzaldehydu, **znamienny tym**, że 3-nitro-benzaldehyd poddaje się kondensacji z ketonem metylopropylowym, po czym na mieszaninę poreakcyjną działa się podchlorynem sodu, a otrzymany kwas β -(3-nitrofenylo)- α -etyloakrylowy wytrąca się z środowiska reakcyjnego przez zakwaszenie stężonym kwasem solnym i po odsączeniu przeprowadza się w znany sposób w kwas β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowy przez redukcję kwasu β -(3-nitrofenylo)- α -etyloakrylowego do kwasu β -(3-aminofenylo)- α -etyloakrylowego i następnie jodowanie chlorkiem jodu.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że surowy kwas β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowy w celu oczyszczania przemycia się acetonem, a następnie rozpuszcza w wodzie amoniakalnej, po czym roztwór otrzymanej soli odbarwia się węglem aktywowanym, a następnie zadaje się kwasem octowym w celu wytrącenia czystego kwasu β -(3-amino-2,4,6-trójjodofenylo)- α -etyloakrylowego, który ewentualnie przekrystalizowuje się jeszcze z bezwodnego etanolu.