



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 31.III.1967 (P 119 782)

Pierwszeństwo: 01.IV.1966 Wielka
Brytania

Opublikowano: 21.XII.1970

Kl. 12 o, 14

MKP C 07 c, 63/08

CZYTELNIA

UKD

Urzędu Patentowego
Polskiej Rz.

Twórca wynalazku: Charles Hoffmann

Właściciel patentu: A. G. für Chemische und Medizinische Forschung,
Lucerna (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 4-hydroksybenzoesowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 4-hydroksybenzoesowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza wodór, grupę alkilową o 1—3 atomach węgla na przykład taką jak metyl, etyl, propyl lub izopropyl, kation metalu alkalicznego, metalu ziem alkalicznych, kation amoniowy lub aminowy.

Sposobem według wynalazku nowe związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się przez redukcję ketonu o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie.

Keton ten redukuje się wodorem pod zwiększonym ciśnieniem w obecności niklu Raney'a lub czerni palladowej, lub też alkalicznym wodorkiem boru w środowisku rozpuszczalnika.

Otrzymany produkt końcowy jest stałą substancją rozpuszczalną w wodzie i w środowisku alkalicznym.

Keton o ogólnym wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie można otrzymać na drodze klasycznej reakcji Friedel Crafts'a, to jest przez działanie odpowiedniego chlorku kwasowego na ester kwasu para-hydroksybenzoesowego w obecności chlorku glinu. Można go również otrzymać w dwóch stadiach, przygotowując najpierw na zimno ester fenolowy za pomocą chlorku kwasowego, a następnie ester ten poddać na gorąco przegrupowaniu typu Fries'a. W przypadku tym, otrzymany produkt stanowi mieszaninę wolnego kwasu i jego

2

estru wytworzoną według schematu przedstawionego na rysunku.

Kwas i ester można rozdzielić w oparciu o różną rozpuszczalność tych związków w wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodu.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się zwłaszcza jako środki żółciopędne. W odniesieniu do znanego związku fenylo-1-pentanolu wykazują one znacznie zwiększoną aktywność żółciopędną, a ponadto są substancjami stałymi, łatwiejszymi w stosowaniu niż płyny.

I tak na przykład przeprowadzono próby farmakologiczne z kwasem 3-(alfa-hydroksypentylo)-4-hydroksybenzoesowym. Badania te na znieczulonym psie wykazały, że dawki 150, 100, a nawet 50 mg/kg znacznie zwiększają natężenie wydzielania się żółci w ciągu co najmniej 3 godzin.

Podawanie zwierzęciu związku otrzymanego sposobem według wynalazku, po uprzednim podaniu wystarczającej ilości fenylo-1-pentanolu, wywołuje wzrost wydzielania się żółci. Natomiast jeżeli najpierw podano związek otrzymany sposobem według wynalazku, a potem fenylo-1-pentanol, to wówczas nie zaobserwowano wzrostu wydzielania się żółci.

Próby, wykonane na kotach i szczurach dają identyczne wyniki z wynikami, otrzymanymi na psach.

Związek otrzymany sposobem według wynalazku posiada również działanie przeciwmurczowe. I tak działanie tego związku na odłączoną dwunastnicę

królika i szczura wywołuje zwolnienie mięśni, które tłumaczy się zmniejszeniem amplitudy mimowolnych kurczy i napięcia. Badanie porównawcze z papaweryną wykazuje, że produkt otrzymany według wynalazku posiada działanie przeciwkurczowe równoważne 1/27 działania papaweryny. W porównaniu z atropiną jego czynność przeciwkurczowa jest mniej znaczna, co wskazuje, że związek posiada czynność bardziej zbliżoną do działania papaweryny.

Działanie to jest szczególnie interesujące, gdyż eliminuje konieczność dodatkowego stosowania czynnika przeciwkurczowego, podczas traktowania czynnikami żółciopędnymi.

Próby wykazały również, że produkt otrzymany sposobem według wynalazku działa lekko pobudzająco na trzustkowe wydzielanie psa i szczura, lecz bez żadnego wpływu na wydzielanie moczu u psa i bez żadnego wpływu na układ krwionośny oraz drogę oddechową u psa.

Dla myszy dawką DL_{50} związku jest 1440 mg/kg, podana doustnie, a 830 mg/kg podaną drogą śródtrzewną. Próby chronicznej toksyczności, przeprowadzone na różnych grupach królików i szczurów wykazały, że dawki 100–300 mg/kg, podawane 3 razy na tydzień w ciągu 3 miesięcy nie wywołują zaburzeń.

Związek otrzymany sposobem według wynalazku posiada również lekkie działanie bakteriostatyczne w stężeniu 10 μ g/ml przeciw zarazkom, które można znaleźć w przewodach żółciowych, a mianowicie takim jak gronkowce, paciorkowce i pałeczki „Salmonella Typhi” duru brzuszego.

Działanie związku otrzymanego według wynalazku porównano również z działaniem antybiotyków usuwanych przez żółć, na przykład z penicyliną w postaci benzylofenicylanu sodu, streptomycyną w postaci siarczanu dwuwodorostreptomycyny, oksytetracykliną i siarczanem metoksyperydazyny i stwierdzono, że wykazuje on działanie bakteriostatyczne, ale mniej skuteczne niż antybiotyki.

Niżej podane przykłady objaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. A. Wytwarzanie estru metylowego kwasu 4-n-butylokarboksybenzoesowego (wzór 3).

Mieszaninę 50 ml czterochloroetanolu, 8,5 ml chlorku walerylu i 19 g chlorku glinu ochładza się do temperatury 0°C, po czym dodaje małymi porcjami, mieszając, 19 g p-hydroksybenzoesanu metylu. Natychmiast wydziela się kwas chlorowodorowy.

Mieszaninę pozostawia się w spokoju przez noc w temperaturze otoczenia, następnie wylewa się ją na lód. Czterochloroetan po zdekantowaniu, przemywa się wodą aż do zobojętnienia, osusza nad chlorkiem wapnia a rozpuszczalnik odparowuje się pod próżnią.

Pozostałość frakcjonuje się w temperaturze 180–183°C pod ciśnieniem 15 mm Hg. Otrzymuje się 11 g bezbarwnego produktu o współczynniku załamania światła $n_D^{20} = 1,505$, który jest żądanym produktem.

Ten sam produkt o tym samym współczynniku załamania światła, można otrzymać przy zastosowaniu jako katalizatora czterochlorku cyny. W przy-

padku tym produkt destyluje się w temperaturze 154°C pod ciśnieniem 3 mm Hg. Wydajność produktu wynosi 90% wydajności teoretycznej.

B. Otrzymywanie kwasu 3-pentanoilo-4-hydroksybenzoesowego i jego estru metylowego (wzór 4).

Do ochładzanej kolby wprowadza się 16,9 g chlorku glinu i 10 g estru, otrzymanego pod A. Mieszaninę ogrzewa się powoli przez 30 minut w temperaturze 120°C. Wydziela się gazowy chlorowódor. Ogrzewanie kontynuuje się przez dalsze 2 godziny w temperaturze 160–165°C, aż do zakończenia wydzielania się chlorowodoru.

Mieszaninę chłodzi się i wylewa mieszając, do mieszaniny lodu z kwasem chlorowodorowym. Wytrąconą stałą substancję koloru piaskowego oddziela się przez filtrację, przemywa wodą i suszy. Produkt stanowi mieszaninę pożądanego wolnego kwasu i jego estru. Rozdziela się je przez potraktowanie wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu. Po czym otrzymany produkt odsącza się, a przesącz ogrzewa z kwasem chlorowodorowym. Otrzymuje się w ten sposób kwas o podanym wzorze: jego temperatura topnienia (blok Kofler'a) wynosi 190°C.

Analiza:

obliczono dla $C_{12}H_{14}O_4$ C = 64,85 — H = 6,35
znaleziono $C_{12}H_{14}O_4$ C = 65,18 — H = 6,39

Jednocześnie otrzymany ester metylowy przekryształizowuje się z alkoholu metylowego. Posiada on temperaturę topnienia 86–87°C.

Analiza:

obliczono dla $C_{13}H_{16}O_4$ C = 66,08 — H = 6,83
znaleziono $C_{13}H_{16}O_4$ C = 66,5 — H = 6,96

Ester ten ogrzany z nadmiarem 10% wagowych sody kaustycznej zmydla się bardzo szybko do wolnego kwasu o temperaturze topnienia 190°C.

C. Otrzymywanie estru metylowego kwasu 3-pentanoilo-4-hydroksybenzoesowego.

Do mieszaniny 76 g p-hydroksybenzoesanu metylu, 61 g chlorku walerylu i 750 ml czterochloroetanu dodaje się małymi porcjami, mieszając — 140 g chlorku glinu.

Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze 130°C przez 6 godzin.

Po ochłodzeniu mieszaninę przelewa się do mieszaniny składającej się z tłuczonego lodu i stężonego kwasu chlorowodorowego (150 ml). Warstwę organiczną dekantuje się, przemywa wodą, po czym odparowuje czterochloroetan, a pozostałość destyluje pod próżnią.

W temperaturze 156–158°C (pod ciśnieniem 3–4 mm Hg) otrzymuje się 85 g oleju, który kryształizuje po ochłodzeniu. Produkt przekryształizowuje się z małej ilości alkoholu metylowego i ma on temperaturę topnienia 86–87°C. Produkt jest identyczny z estrem otrzymanym pod B.

D. Otrzymywanie kwasu 3-(alfa-hydroksypentyl)-4-hydroksybenzoesowego i jego estru metylowego.

Ester metylowy kwasu 3-pentanoilo-4-hydroksybenzoesowego wytworzony w sposób opisany powyżej rozpuszcza się w metanolu i uwodarnia pod

ciśnieniem 50 kg/cm² w temperaturze 50–75°C, w obecności niklu Raney'a lub czerni palladowej. Absorbpcja wodoru jest bardzo gwałtowna.

Produkt przesącza się, a rozpuszczalnik odparowuje, otrzymując żądany produkt, który po przekrystalizowaniu z cykloheksanu ma temperaturę topnienia 97–98°C (w rurce kapilarnej).

Analiza:

obliczono dla $C_{13}H_{18}O_4$ C = 65,52 H = 7,61
znaleziono $C_{13}H_{18}O_4$ C = 65,91 H = 7,67

Ester ten można zhydrolizować przez ogrzewanie z sodą kaustyczną i zakwaszenie produktu stężonym kwasem chlorowodorowym w celu otrzymania wolnego kwasu.

E. Otrzymywanie kwasu 3-(alfa-hydroksypentylo)-4-hydroksybenzoesowego.

Do roztworu 9,6 g stałego NaOH w 400 ml alkoholu metylowego i 100 ml wody dodaje się 26,5 g ketonu, który łatwo rozpuszcza się, następnie w trakcie mieszania dodaje się małymi porcjami 9,6 g borowodoru sodu w ciągu 70 minut. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 3 godzin, po czym odstawia mieszaninę na noc. Następnie metanol odparowuje się pod próżnią a pozostałość rozpuszcza w wodzie. Do wodnego roztworu dodaje się węgla aktywowanego, po czym roztwór przesącza i zakwasza do uzyskania wartości pH = 1–2 przez dodanie stężonego kwasu chlorowodorowego.

Wytrącony biały produkt oddziela się, przemycwa wodą i suszy pod próżnią w temperaturze 60°C.

W ten sposób otrzymuje się produkt z wydajnością 97%. Ma on temperaturę topnienia 175°C.

Analiza:

obliczono dla $C_{12}H_{16}O_4$ C = 64,27 H = 7,19
znaleziono $C_{12}H_{16}O_4$ C = 64,22 H = 7,11

Liczba kwasowa odpowiada teoretycznej wartości.

Sól sodową otrzymuje się przez zobojętnienie wodnego roztworu równoważną ilością roztworu kwaśnego węglanu sodu.

Sól magnezową otrzymuje się przez potraktowanie kwasu w wodnym środowisku stechiometryczną ilością tlenku magnezowego (MgO), aż do jego rozpuszczenia. Po odparowaniu do sucha otrzymuje się sól magnezową w postaci krystalicznego związku, rozpuszczalnego bardzo dobrze w wodzie.

Zastrzeżenia patentowe

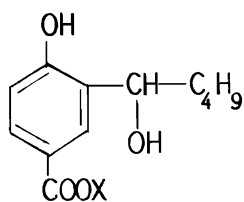
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 4-hydroksybenzoesowego o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, kation metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, kation amoniowy lub aminowy, **znamienny tym**, że keton o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie poddaje się redukcji.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że keton poddaje się katalitycznej redukcji za pomocą wodoru pod zwiększonym ciśnieniem.

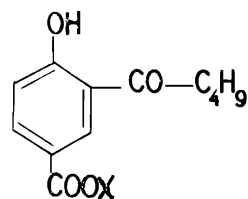
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że keton redukuje się działając alkalicznym wodorkiem boru w środowisku rozpuszczalnika.

4. Sposób według zastrz. 1–3, **znamienny tym**, że redukcji poddaje się keton otrzymany działaniem chlorku kwasowego na ester kwasu para-hydroksybenzoesowego w obecności katalizatora Friedel-Crafts'a.

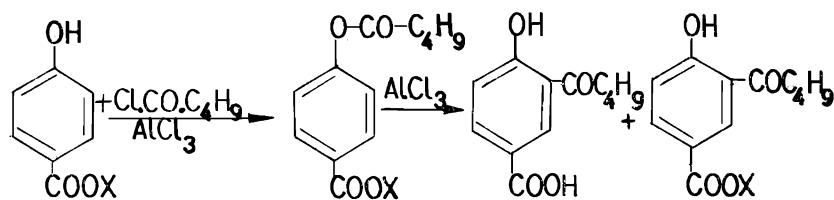
5. Sposób według zastrz. 1–4, **znamienny tym**, że redukcji poddaje się keton otrzymany przez reakcję chlorku kwasowego z estrem kwasu para-hydroksybenzoesowego na zimno w obecności katalizatora Friedel-Crafts'a i następnie poddanie produktu reakcji przegrupowaniu Fries'a w podwyższonej temperaturze w obecności katalizatora Friedel-Crafts'a.



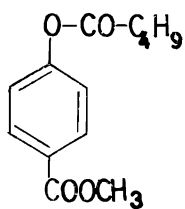
Wzór 1



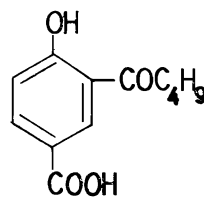
Wzór 2



Schemat



Wzór 3



Wzór 4