

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60 076

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 14

Zgłoszono: 28.XI.1966 (P 117 617)

Pierwszeństwo: 10.XII.1965 Japonia

MKP C 07 c

69/78

Opublikowano: 18.V.1970

UKD

Współtwórcy wynalazku: Akira Morimoto, Hasashi Takasugi, Hideyuki Yoshimitsu

Właściciel patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Ile de France, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania pochodnych estrowych kwasu 5-chlorowcobenzoowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych estrowych kwasu 5-chlorowcobenzoowego o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza atom chlorowca, R_2 oznacza grupę alkaniloaminową, nitrową lub aminową, R_6 oznacza rodnik alkilowy a R_7 — rodnik alkoksylowy.

Sposób według wynalazku polega na tym, że pochodną kwasu 5-chlorowcobenzoowego o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkoksylowy lub hydroksylowy, a R_2 i X mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza grupę alkilidenową, a jeden z rodników R_4 i R_5 oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi oznacza atom chlorowca lub grupę $-SO_4R_8$, w której R_8 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, albo R_4 i R_5 razem oznaczają grupę N_2 .

We wzorze 1 i 3, R_1 i R_7 oznaczają rodnik alkoksylowy, taki jak metoksylowy, etoksylowy, propoksylowy, izopropoksylowy i butoksylowy, a R_2 oznacza grupę alkaniloaminową taką jak acetylamidową, propionamidową, butanamidową i pentanamidową, natomiast R_6 we wzorze 3 oznacza rodnik alkilowy taki jak metylowy, propylowy, izopropylowy i butylowy, a R_3 we wzorze 2 oznacza grupę alkilidenową taką jak metylenowa, etylidenowa, propylidenowa, i butylidenowa, a X oznacza atom chlorowca takiego jak np. chlor, brom.

2

Substancje wyjściowe o wzorze 1 są związkami nowymi i niektóre z nich, na przykład kwas 4-amino-5-chlorowcosalicylowy wytwarza się przez reakcję 3-amino-4-chlorowcofenolu z dwutlenkiem węgla w obecności bezwodnego węglanu potasowego pod zwiększonym ciśnieniem w autoklawie, zaś kwas 5-chlorowco-2-metoksy-4-nitrobenzoowy można wytworzyć działaniem środka utleniającego na 2-metylo-4-chlorowco-5-nitroanizol. Inne wyjściowe kwasy objęte wzorem 2 można również wytworzyć wyżej podanymi sposobami.

Związki wyjściowe o wzorze 2 stanowią wodorosiarczany alkilu lub siarczany alkilu, halogenki alkilu lub dwu azoalkany. Przykładami wodorosiarczanych lub siarczanych alkilowych są wodorosiarczan lub siarczan metylu, wodorosiarczan lub siarczan etylu, wodorosiarczan lub siarczan butylu itd. Przykłady halogenków alkilowych stanowią chlorek metylu, bromek etylu, chlorek butylu, bromek propylu itp., a przykładami dwuazoalkanów są dwuazometan, dwuazoetan, dwuazopropan itp.

W przypadku stosowania wodorosiarczanych lub siarczanych alkilowych albo halogenków alkilowych jako substancji wyjściowych korzystnie sposób według wynalazku prowadzi się w obecności zasadowego środka kondensującego, takiego jak wodorotlenek metalu alkalicznego, wodorotlenek metalu ziem alkalicznych, węglan metalu alkalicznego, węglan metalu ziem alkalicznych itp.

Sposób według wynalazku prowadzi się ewentualnie w obecności rozpuszczalnika.

W przypadku prowadzenia reakcji w rozpuszczalniku, dobór rozpuszczalnika jest uzależniony od rodzaju związku o wzorze 2. I tak w przypadku stosowania wodorosiarczanów i siarczanów alkilowych stosuje się taki rozpuszczalnik jak aceton lub eter, natomiast węglowodór aromatyczny, dwumetyloformamid, itp. stosuje się w przypadku użycia halogenków alkilowych, a eter itp. w przypadku stosowania dwuazoalkanów.

Reakcję wodorosiarczanu lub siarczanu alkilowego albo halogenku alkilowego ze związkiem o wzorze 1, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie prowadzi się na ogół w podwyższonej temperaturze pod chłodnią zwrotną, a w przypadku stosowania dwuazoalkanu w temperaturze pokojowej.

Otrzymywane sposobem według wynalazku pochodne estrowe kwasu 5-chlorowcobenzoowego o wzorze 3 są związkami nowymi i stosowane są jako półprodukty do wytwarzania na przykład N-/ 2-dwualkiloaminoalkilo/ -2-alkoksy-4-amino-5-chlorowcobenamidów, które wykazują działanie terapeutyczne, takie jak przeciwbólowe, przeciwskurczowe, uspokajające, znieczulające i przeciwymiotne.

Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 1,0 g kwasu 2-hydroksy-4-amino-5-chlorobenzoowego rozpuszczonego w 50 ml bezwodnego acetonu dodaje się 1,6 g bezwodnego węglanu potasowego w trakcie mieszania w warunkach nie przepuszczających wilgoci, a następnie 1,5 g siarczanu metylu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnią zwrotną, mieszając w ciągu 15 godzin, po czym przesącza się. Przesącz zadaje się węglanem aktywowanym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z wodnego roztworu metanolu otrzymując 1,04 g 2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzoesu metylu w postaci białych kryształów, o temperaturze topnienia 135—137°C. Wydajność 91%

Analiza: Obliczono dla $C_9H_{10}O_3NCl$

C—50,13% H—4,67% N—6,49% Cl—16,44%

Znaleziono: C—50,17% H—4,64% N—6,46% Cl—16,41%

Przykład II. Do roztworu 4,7 g kwasu 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzoowego rozpuszczonego w 100 ml bezwodnego acetonu dodaje się 3,65 g węglanu potasowego, 2,4 ml siarczanu metylu i 10 ml acetonu. Otrzymaną mieszaninę, mie-

szając, ogrzewa się pod chłodnią zwrotną do temperatury 65°C w ciągu 16 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną przesącza się, a pozostały placek filtracyjny przemywa się acetonem. Roztwór z przemycia łączy się z przesączem i oddestylowuje otrzymując 4,91 g 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzoesu metylu w postaci bezbarwnych łuskowatych kryształów.

Wydajność 98,2%.

Kryształy te przekrystalizowuje się z mieszanego rozpuszczalnika składającego się z 85 ml metanolu i 20 ml wody przy zastosowaniu 0,5 g węgla aktywowanego otrzymując 4,58 g oczyszczonych kryształów w postaci bezbarwnych łusek o temperaturze topnienia 114—115,5°C. Wydajność 91,5%.

Analiza: Obliczono dla $C_9H_8NO_3Cl$

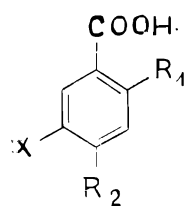
C—44,01% H—3,28% N—5,70% Cl—14,43%

Znaleziono: C—43,83% H—3,52% N—5,91% Cl—14,62%

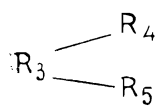
Przykład III. Do roztworu 5,2 g kwasu 2-etoksy-4-acetamido-5-chlorobenzoowego rozpuszczonego w 100 ml bezwodnego acetonu dodaje się 3,65 g węglanu potasowego i 2,4 ml siarczanu metylu rozpuszczonego w 10 ml acetonu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnią zwrotną, mieszając w temperaturze 70°C w czasie 12 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną przesącza się i stałą pozostałość przemywa acetonem. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, otrzymując jasnożółte kryształy 2-etoksy-4-acetamido-5-chlorobenzoesu metylu o temperaturze topnienia 146°C. Wydajność 77%.

Zastrzeżenie patentowe

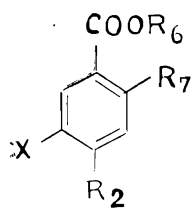
Sposób wytwarzania pochodnych estrowych kwasu 5-chlorowcobenzoowego o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, R_2 — oznacza rodnik alkoksylowy, R_3 — oznacza grupę alkanoiloaminową, nitrową lub aminową, a X oznacza atom chlorowca, **znamienny tym**, że pochodne kwasu 5-chlorowcobenzoowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkoksylowy lub grupę hydroksylową, a R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza grupę alkilidenową, a jeden z rodników R_4 i R_5 oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi oznacza atom chlorowca lub grupę $-SO_4R_6$, w której R_6 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową albo R_4 i R_5 razem oznaczają grupę $=N_2$.



WZOR 1



WZOR 2



WZOR 3