



Patent dodatkowy
do patentu nr 46 639

Zgłoszono: 13. IX. 1963 (P 102 547)

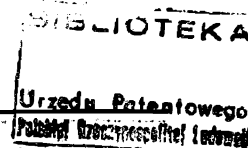
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5.I.1967

Kl. 12 o, 16

MKP C 97 c 103/26

UKD



Współtwórcy wynalazku: prof. mgr inż. Włodzimierz Daniewski, mgr inż.
Andrzej Robert Daniewski, mgr Marian
Borówka inż. Antoni Jankowski

Właściciel patentu: Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Isopharm”
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania czystego para-hydroksyfenylosalicyloamidu

1

W patencie nr 46639 opisany jest sposób wytwarzania czystego para-hydroksyfenylosalicyloamidu, w którym w atmosferze gazu obojętnego kondensuje się salol z paraaminofenolem, wolnym od żelaza lub zawierającym żelazo w ilości nie przekraczającej 0,0001% wagowego, a otrzymany produkt krystalizuje z alkoholu butylowego lub amylowego ewentualnie przemywa tymi rozpuszczalnikami po jednorazowej krystalizacji z alkoholu etylowego.

W opisanym sposobie unika się stosowanej w innych metodach wielokrotnej krystalizacji otrzymanego para-hydroksyfenylosalicyloamidu np. z alkoholu etylowego. Produkt uzyskuje się 70% wydajnością teorii. Sposób ten ma jednak tę niedogodność, że stosowany para-aminofenol musi być całkowicie wolny od żelaza, lub zawierać żelazo w ilości nie przekraczającej 0,0001% wagowego. Takie uprzednie oczyszczanie paraaminofenolu jest czasochłonne i przy kilkakrotnej krystalizacji powoduje zużycie znacznych ilości rozpuszczalników.

Stwierdzono, że warunek tak niskiej zawartości żelaza w paraaminofenolu, stosowanego do kondensacji z salolem nie musi być spełniony, o ile w czasie oczyszczania paraaminofenolu, a następnie w czasie jego kondensacji z salolem oraz do wytrącenia gotowego produktu doda się wersenianu sodu. Wersenian sodu tworzy kompleksy helatowe z jonami żelaza, uniemożliwiając katalityczne utleniające działanie żelaza, a poza tym ułatwia odmycie żelaza w postaci kompleksów.

2

Stwierdzono również, że dodanie ksyleny do alkoholu butylowego stosowanego do krystalizacji surowego para-hydroksyfenylosalicyloamidu umożliwia znaczne zwiększenie czystości krystalizowanego gotowego produktu.

Sposobem według wynalazku techniczny para-aminofenyl oczyszcza się wstępnie przeprowadzając go w znany sposób w chlorowodorek para-aminofenolu, który po wysoleniu z roztworu za pomocą chlorku sodu, odfiltrowaniu i przemyciu roztworem chlorku sodu, rozpuszcza się w gorącej wodzie i zobojętnia do wartości pH = 7 za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu, zawierającego około 0,01% wagowego wersenianu dwusodowego. Po ochłodzeniu z roztworu wydziela się para-aminofenol, który odfiltrowuje się i przemywa 1,5 procentowym roztworem siarczyny sodu z dodatkiem kwasu solnego oraz wersenianu dwusodowego w ilości 10% w stosunku do siarczyny sodu. Otrzymany para-aminofenol zawierający pozostały z przemycia wersenian dwusodowy kondensuje się z dwukrotną ilością salolu w temperaturze 185-196 °C. Po zakończeniu procesu kondensacji produkt wylewa się do wody zakwaszonej kwasem solnym, zawierającej około 5% wersenianu dwusodowego. W czasie mieszania wytrąca się osad para-hydroksyfenylosalicyloamidu, który po przemyciu wodą oraz po wysuszeniu benzenem, odfiltrowuje się, suszy w temperaturze 115-120 °C, a następnie krystalizuje z mieszaniny butanolu z ksy-

lenem, przygotowanej w stosunku 1:3. Oczyszczony w ten sposób para-hydroksyfenylosalicyloamid suszy się w temperaturze 115-120°C.

Temperatura topnienia otrzymanego czystego para-hydroksyfenylosalicyloamidu wynosi 178-179°C.

Przykład. Oczyszczanie para-aminofenolu. 4 kg technicznego paraaminofenolu, 20 litrów wody destylowanej, 4 litry stężonego kwasu solnego oraz 0,8 kg węgla aktywnego ogrzewa się do wrzenia i sączy przez filtr próżniowy. Do przesączu dodaje się ponownie węgiel aktywny, ogrzewa do wrzenia i ponownie filtruje. Proces oczyszczania prowadzi się do otrzymania roztworu bezbarwnego. Chlorki wodorok para-aminofenolu wytrąca się z roztworu chlorkiem sodu oraz przemywa po odsączeniu chlorkiem sodu nasyconym roztworem tej soli. Następnie chlorki wodorok rozpuszcza się w 20 litrach gorącej wody i zobojętnia do wartości pH = 7 za pomocą roztworu, zawierającego w jednym litrze wody 0,2 kg wodorotlenku sodowego, 0,08 kg siarczyny sodowej i 0,02 kg wersenianu dwusodowego. W czasie zobojętniania całość miesza się dokładnie, przy czym wytrąca się para-aminofenol. Wydzielony osad para-aminofenolu odfiltrowuje się na nuczyci i dokładnie przemywa się roztworem, zawierającym na 1 litr wody destylowanej 5 ml stężonego kwasu solnego, 15 g siarczyny sodowej i 1,5 g wersenianu dwusodowego. Po przemyciu para-aminofenol suszy się. Otrzymany para-aminofenol zawiera 0,003% Fe.

Kondensacja para-aminofenolu z salolem. 3 kg salolu ogrzewa się w trójszyjnej kolbie na łaźni piaskowej do stopienia i przepuszczając przez kolbę azot dodaje 1,5 kg oczyszczonego para-aminofenolu, po czym całość ogrzewa się do temperatury 185-195°C w ciągu 1,5-2 godzin. Po zakończeniu kondensacji zawartość kolby wylewa się do 30 litrów wody, zawierającej 0,5 litra stężonego kwasu solnego i 5 g wersenianu dwusodowego. W czasie mieszania wytrąca się osad surowego para-hydro-

ksyfenylosalicyloamidu. Osad odfiltrowuje się, przemywa wodą do uzyskania w przesączu wartości pH = 7, miesza z benzenem, filtruje i suszy w temperaturze 115-120°C.

5 Krystalizacja para-hydroksyfenylosalicyloamidu. 1 kg suchego surowego para-hydroksyfenylosalicyloamidu zalewa się 3,2 litra mieszaniny, składającej się z 1 części butanolu i trzech części ksylenu, ogrzewa w kolbie do całkowitego rozpuszczenia się osadu, dodaje 0,2 kg węgla aktywnego, a następnie ogrzewa do wrzenia. Po przesączeniu i ochłodzeniu wykrystalizowuje osad para-hydroksyfenylosalicyloamidu, który odfiltrowuje się i suszy w temperaturze 115-120°C. Temperatura topnienia czystego 15 para-hydroksyfenylosalicyloamidu wynosi 178-179°C.

Zastrzeżenie patentowe

20 Sposób wytwarzania czystego para-hydroksyfenylosalicyloamidu przez kondensację para-aminofenolu wolnego od żelaza lub zawierającego żelazo w ilości nieprzekraczającej 0,0001% z salolem i krystalizację z rozpuszczalników organicznych według patentu nr 46639, **znamienny tym**, że do kondensacji stosuje się para-aminofenol oczyszczony wstępnie od żelaza przez przeprowadzenie go w znany sposób w chlorowodorek para-aminofenolu, z którego aminofenol wydziela się za pomocą wodorotlenku sodu z dodatkiem wersenianu dwusodowego i przemywa siarczynem sodu z dodatkiem kwasu solnego oraz wersenianu dwusodowego, po czym para-aminofenol 25 zawierający z przemycia wersenian dwusodowy kondensuje się z salolem i z mieszaniny poreakcyjnej wytrąca w rozcieńczonym roztworze kwasu solnego z dodatkiem wersenianu dwusodowego para-hydroksyfenylosalicyloamid, który krystalizuje się z mieszaniny alkoholu butylowego z ksylenem 30 w stosunku 1:3.