

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89 716

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 85/22

Zgłoszono: 27.05.74 (P. 171 456)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl². C07D 261/08

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Longin Walendziak, Jerzy Łuszczewski, Roman Łogwinienko,
Tomasz Majewski, Krystyna Fabianowska, Barbara Forsyjak,
Zofia Antoszczyk

Uprawniony z patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu 3-fenilo-5-metylo-izoksazolo-4-karboksylowego i jego pochodnych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 3-fenilo-5-metylo-izoksazolo-4-karboksylowego i jego pochodnych o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chloru, a Y oznacza atom wodoru, chloru lub fluoru. Związki te stanowią cenne półprodukty w przemyśle farmaceutycznym przy produkcji półsyntetycznych penicylin, które jako antybiotyki mają szerokie zastosowanie w lecznictwie.

Wiadomo, że kwas 3-fenilo-5-metylo-izoksazolo-4-karboksylowy i jego pochodne o wzorze ogólnym 1, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, można otrzymywać na drodze chlorowania oksymu aldehydu benzoesowego lub jego pochodnych o ogólnym wzorze 2, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, a następnie na drodze kondensacji otrzymanego chlorku tego oksymu o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, z solą sodową acetylooctanu metylu lub etylu i hydrolizy powstałego estru odpowiedniego kwasu. I tak według francuskiego opisu patentowego nr 1535809 chlorki kwasów benzhydroksamowych i jego pochodnych otrzymuje się przez działanie na odpowiednie oksymy aldehydów benzoesowych chlorem gazowym w środowisku wodnym bądź chloroformowym lub też działaniem podchlorynu w środowisku kwaśnym w temperaturze około -10°C . Otrzymane chlorki kwasów benzhydroksamowych wydziela się, a następnie poddaje kondensacji z estrem metylowym lub etylowym kwasu acetylooctowego wobec metylanu lub etylanu sodu w środowisku metanolu lub etanolu. Powstałe estry odsącza się i poddaje hydrolizie w środowisku wodnego roztworu wodorotlenku sodu. W Chem.Zentrbl. z 1965 r., Nr 31-1036 opisano sposób otrzymywania kwasu 3-(o-chlorofenilo)-5-metylo-izoksazolo-4-karboksylowego. Według tego sposobu do oksymu aldehydu o-chlorobenzoesowego w chloroformie w temperaturze -10 do 0°C wprowadza się gazowy chlor przy mieszaniu, po czym oddestylowuje chloroform. Otrzymany chlorek kwasu o-chloro-benzhydroksamowego w środowisku metanolu w temperaturze 0°C poddaje się reakcji z sodoacetylooctanem metylu w środowisku metanolu, a następnie po odstaniu z masy reakcyjnej oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość ekstrahuje eterem i ester metylowy kwasu oczyszcza na drodze destylacji, a następnie poddaje go hydrolizie za pomocą wodnego roztworu wodorotlenku potasu w środowisku metanolu, po czym metanol oddestylowuje i wolny kwas wydziela przez zakwaszenie. Jednak sposoby te są uciążliwe i pracochłonne, ponieważ stosuje się znaczne ilości niebezpiecznych dla otoczenia i toksycznych rozpuszczalników, jak chloroform i eter, a poza tym

wymagają oddestylowania dużych ilości chloroformu w niskich temperaturach, a mimo to następuje częściowy rozkład chlorków kwasów benzhydroksamowych, prowadzących do produktów ubocznych, które utrudniają oczyszczanie i wyodrębnianie produktu końcowego. Także dużą uciążliwość w czasie procesu stanowi wydzielanie się znacznych ilości chloru i chlorowodoru, które zanieczyszczają atmosferę otoczenia.

Stwierdzono, że kwas 3-fenilo-5-metylo-izoksazolo-4-karboksylowy i jego pochodne można otrzymywać w prosty sposób z pominięciem szeregu dotychczasowych trudności, jeżeli dwumetyloformamid wysyci się w niskiej temperaturze gazowym chlorem i w temperaturze -5 do 0°C wkropi go do roztworu oksymu aldehydu o-chloro- lub o-chloro-o'-fluorobenzoowego w środowisku dwumetyloformamidu do ukazania się barwy jasnoniebieskiej, lub działa gazowym chlorem na oksym aldehydu o-chloro- albo o-chloro-o'-fluorobenzoowego w dwumetyloformamidzie, a następnie do masy poreakcyjnej wobec dwumetyloformamidu wkropi się uprzednio przygotowany sodoacetylooctan etylowy w środowisku metanolu w temperaturze -5 do 0°C . Do tak otrzymanej masy poreakcyjnej dodaje się wodnego roztworu wodorotlenku sodu lub potasu i ogrzewa około dwie godziny pod chłodnicą zwrotną w celu zhydrolizowania utworzonego estru kwasu fenylizoksazolo-4-karboksylowego. Dwumetyloformamid ma istotne znaczenie w procesie chlorowania benzaldoksymu jako środek pochłaniający chlorowódór, a także w procesie kondensacji chlorku kwasu benzhydroksamowego z sodoestrem acetylooctowym spełnia rolę katalizatora.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej istotę wynalazku.

Przykład I. 100 ml dwumetyloformamidu w temperaturze około -8°C wysyci się gazowym chlorem do zaniku absorpcji chloru i w temperaturze 0° do -5°C wkrapla się roztwór 150 g oksymu aldehydu o-chlorobenzoowego w 80 ml dwumetyloformamidu do momentu zmiany barwy żółtej na jasnoniebieską, po czym do otrzymanego ochłodzonego roztworu chlorku oksymu aldehydu o-chlorobenzoowego wkrapla się 1333 ml sodoacetylooctanu etylu, uprzednio uzyskanego z dwóch moli sodu, jednego mola estru acetylooctowego w 1000 ml metanolu w temperaturze około -5°C . Koniec reakcji uwidacznia się przez nagły skok temperatury od -5°C do $+50^{\circ}\text{C}$ przez zmianę odczynu środowiska reakcji z kwaśnego na alkaliczne. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze pokojowej w ciągu jednej godziny, po czym wprowadza 80 g wodorotlenku sodu w 400 ml wody i hydrolizuje ester etylowy kwasu 3-(o-chlorofenilo)-5-metylo-izoksazolo-4-karboksylowego w ciągu dwóch godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie oddestylowuje około 10% objętości roztworu w celu usunięcia toksycznej dwumetyloaminy. Pozostałość, stanowiąca roztwór soli sodowej wymienionego wyżej kwasu, zakwasza się 50% roztworem kwasu octowego do wartości pH 6,5–7,0, po czym wydzielony osad odsącza. Osad wydzielonego kwasu zadaje się 300 ml destylowanej wody i 12 g wodorotlenku sodu w 50 ml wody, po czym miesza w temperaturze około 50°C w ciągu 20–30 minut do całkowitego rozpuszczenia się osadu. Następnie do roztworu powoli wprowadza się 10% kwas octowy do uzyskania wartości pH 6–7, przy czym pojawia się słabe i trwałe zmętnienie, a następnie dodaje 50 ml toluenu, całość wytrząsa i pozostawia do odstania. Wodną warstwę soli sodowej wyżej wymienionego kwasu zadaje się 1,5 g węgla aktywnego, całość podgrzewa do temperatury 60°C i przesącza. Z przesącza po wystudzeniu wydziela się czysty kwas 3-(o-chlorofenilo)-5-metylo-izoksazolo-4-karboksylowy za pomocą 10% roztworu kwasu octowego. Osad odsącza się, przemywa wodą i suszy do stałej wagi na powietrzu. Uzyskuje się 156 g produktu o temp. topn. $194\text{--}196^{\circ}\text{C}$, co stanowi 65% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na oksym.

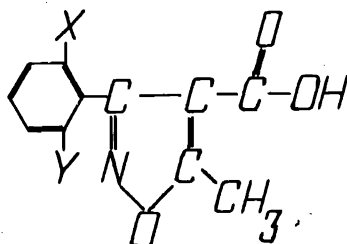
Przykład II. 50 g aldehydu o-chlorobenzoowego w 35 ml dwumetyloformamidu wysyci się gazowym chlorem w ilości 22,4 g w temperaturze 0 do -8°C . Koniec reakcji uwidacznia się lekko żółtym zabarwieniem masy reakcyjnej. Ewentualny niewielki nadmiar chloru usuwa się przez wprowadzenie 1 g oksymu w 1 ml dwumetyloformamidu. Kondensację, hydrolizę i oczyszczanie utworzonego kwasu prowadzi się jak w przykładzie I. Wydajność wynosi 65%.

Przykład III. 50 g oksymu aldehydu o-chloro-o'-fluorobenzoowego w 50 ml dwumetyloformamidu wysyci się 21,2 g gazowego chloru. Koniec reakcji bada się papierkiem jodoskrobiowym, który zabarwia się na kolor granatowy. Ewentualny nadmiar chloru usuwa się przez dodanie 1 g oksymu w 1 ml dwumetyloformamidu. Chlorek oksymu aldehydu o-chloro-o'-fluorobenzoowego przeprowadza się w kwas 3-(o-chloro-o'-fluorofenilo)-5-metylo-izoksazolo-4-karboksylowy w sposób analogiczny, jak w przykładzie I. Uzyskuje się 45,6 g kwasu o t.t. $205\text{--}206^{\circ}\text{C}$, co stanowi 59% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na oksym.

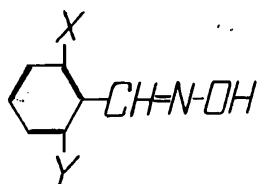
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu 3-fenilo-5-metylo-izoksazolo-4-karboksylowego i jego pochodnych o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chloru, a Y oznacza atom wodoru, chloru lub fluoru, przez

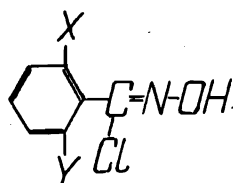
chlorowanie pochodnej oksymu aldehydu benzoesowego o ogólnym wzorze 2, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, a następnie kondensację produktu chlorowania z sodoacetylooctanem metylu lub etylu, z n a m i e n n y t y m, że na odpowiedni oksym aldehydu benzoesowego w środowisku dwumetyloformamidu działa się gazowym chlorem lub nasyconym roztworem gazowego chloru w dwumetyloformamidzie w temperaturze -5° do 0°C , po czym otrzymaną mieszaninę poreakcyjną, zawierającą utworzony chlorek kwasu benzhydroksamowego o wzorze ogólnym 3, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się wobec dwumetyloformamidu reakcji z uprzednio przygotowanym roztworem sodoacetylooctanu metylowego lub etylowego w metanolu lub etanolu w temperaturze -8° do 0°C , a następnie otrzymany produkt kondensacji w mieszaninie poreakcyjnej poddaje się hydrolizie, oddestylowuje część objętości roztworu wraz z dwumetyloaminą, a z pozostałości wydziela produkt za pomocą kwasu organicznego przy wartości pH 6,5–7,0, który odsącza się, rozpuszcza w wodnym roztworze ługu sodowego, wyekstrahuje zanieczyszczenia za pomocą toluenu przy wartości pH 6,0–7,0, po czym z warstwy wodnej ponownie wydziela przez zakwaszenie.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3