



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134552

(51) Int. Cl.² C 07 C 103/46

(21) Patentsøknad nr. 1003/73
(22) Inngitt 13.03.73
(23) Løpedag 13.03.73

(41) Alment tilgjengelig fra 17.09.73
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 26.07.76
(30) Prioritet begjært 14.03.72, Sverige, nr. 3208/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte ved fremstilling av 3-acetamido-5-aminobenzoesyre.

(71)(73) Søker/Patenthaver AB BOFORS,
S-690 20 Bofors,
Sverige.

(72) Oppfinner CHRISTER L. HÅKANSSON,
Karlskoga, Sverige.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

134552

1

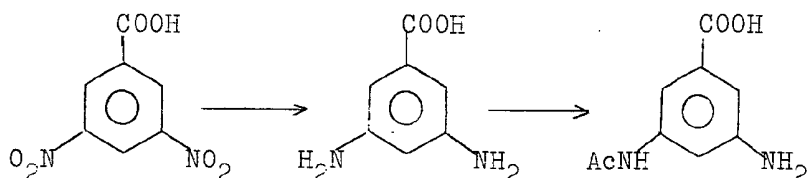
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av 3-acetamido-5-aminobenzoesyre. 3-acetamido-5-aminobenzoesyre er et verdifullt mellomprodukt ved fremstilling av legemidler, særlig visse typer av jodforbindelser som har anvendelse som röntgenkontrastmiddel. Ved hittil kjente fremgangsmåter fremstilles den vanligvis fra 3,5-dinitrobenzoesyre ved en reaksjonsvei som begynner med en partiell reduksjon til 3-amino-5-nitrobenzoesyre ved hjelp av spesielle reduksjonsmidler. Etter acetylering til 3-acetamido-5-nitrobenzoesyre fremstilles derefter det ønskede produkt ved fornyet reduksjon med passende reduksjonsmiddel.

Fra økonomisk synspunkt ville det være mere fordelaktig direkte å redusere 3,5-dinitrobenzoesyre til 3,5-diaminobenzoesyre og derefter

134552

2

ved acetylering få det ønskede monoacetylderivat, 3-acetamido-5-aminobenzoesyre ifølge følgende reaksjonsskjema:



Forsøk på en slik partiell acetylering har imidlertid hittil ført til blandinger hvor den ønskede monoacetylforbindelse forekommer sammen med betraktelige mengder diacetylforbindelse og/eller uomsatt diaminbenzoesyre. Fra slike blandinger er det ikke mulig på økonomisk vis å utvinne den ønskede monoacetylforbindelse med godtagbar renhet.

Ved foreliggende oppfinnelse er det nu fremkommet en fremgangsmåte som gjør det mulig å gjennomføre den ønskede monoacetylering av 3,5-diaminbenzoesyre selektivt slik at 3-acetamido-5-aminobenzoesyre kan fremstilles i høyt utbytte og med høy renhet.

Foreliggende fremgangsmåte utmerker seg hovedsakelig ved at man acetylerer 3,5-diaminbenzoesyre i vannoppløsning i nærvær av en mineralsyre, hvorved 3-acetamido-5-aminobenzoesyre efter hvert faller ut i form av sitt mineralsyresalt, hvorfra den frie ønskede syre siden kan utvinnes ved tilsetning av en base.

Utgangsmaterialet 3,5-diaminbenzoesyre oppløses ved hjelp av en passende mineralsyre i et overskudd av vann. Mineralsyren tilsettes i en mengde av minst 1 mol pr. mol 3,5-diaminbenzoesyre. Oppløsningen avkjøles til en temperatur som medfører en lav oppløselighet for det mineralsure salt av 3-acetamido-5-aminobenzoesyre, f.eks. 0-20°C. Eventuelt tilsettes nok et oppløselig salt, f.eks. natriumsaltet av mineralsyren i passende mengde for ytterligere å minske oppløseligheten. For å sikre en hurtig begynnende utfelning, kan oppløsningen med fordel podes med et på forhånd fremstilt salt av 3-acetamido-5-aminobenzoesyre med den anvendte mineralsyre.

Under god omrøring og nødvendig kjøling tilsettes derefter eddiksyreanhydrid langsomt i en mengde av minst 1 mol pr. mol diaminbenzoesyre. For å kompensere tap av eddiksyreanhydrid ved hydrolyse, kan anhydridet anvendes i et passende overskudd. Reaksjonen skjer lett og etterhånden som eddiksyreanhydridet tildryppes, felles stadig større

mengder av krystallinsk mineralsurt salt av 3-amino-5-acetamido-benzoesyre. Når alt anhydrid er tilsatt, fortsettes omrøringen ved samme temperatur i passende tid for at reaksjonen skal bli fullstendig.

Av det utfelte mineralsure saltet utvinnes den frie 3-amino-5-acetamidobenzoesyre ved pH-justering til produktets isoelektriske punkt, ca. 3,8. Dette kan skje direkte i reaksjonsblandingen eller også kan det mineralsure saltet først frafiltrereres og oppslemmes eller oppløses i vann.

Som eksempel på passende mineralsyrer kan nevnes saltsyre og salpetersyre.

Oppfinnelsen vil bli beskrevet ytterligere i følgende utførelses-eksempler.

Eksempel 1

En oppløsning bestående av:

15,2 g 3,5-diaminobenzoesyre = 0,1 mol

20,0 g kons. saltsyre = 0,2 mol

5,8 g natriumklorid = 0,1 mol

100 g vann

podes ved 12°C med ca. 1-2 mg finkrystallinsk hydroklorid av 3-acetamido-5-aminobenzoesyre.

10,2 g eddiksyreanhydrid (0,1 mol) tildryppes under omrøring ved ca. 12°C i løpet av 45 minutter. En krystallinsk felning dannes etter hånden. Omrøringen ble fortsatt i ytterligere 20 minutter hvorefter bunnfallet ble frafiltrert. Det oppslemmes i 100 ml vann og under omrøring ble der tilsatt ca. 20%-ig natriumhydroxydoppløsning inntil et stabilt pH på ca. 3,5-4 var oppnådd. Erholdt 3-acetamido-5-aminobenzoesyre ble frafiltrert og vasket med vann og tørret over natten ved 50°C. Det erholdte tørrede, nesten farveløse produkt veide 13,6 g hvilket tilsvarer 64% utbytte av produkt med et mol krystallvann.

Produktet ble analysert ved tynnskiktskromatografi (TLC) og viste seg å være så godt som fri for diaminobenzoesyre. Diacetylforbindelsen kunne påvises i en mengde på ca. 0,5%. Forøvrig var produktet fritt for synlige forurensninger. Smeltepunktet var 220-221°C, når krystallvannet var avdrevet.

134552

4

Eksempel 2

Forsøket i eksempel 1 ble gjentatt, men med den forskjell at mengden av eddiksyreanhydrid ble øket til 13,2 g (0,13 mol), dvs. et overskudd av 30% i forhold til anvendt diaminbenzoesyre.

16,7 g 3-acetamido-5-aminobenzoesyre ble utvunnet, hvilket tilsvarer et utbytte på 78% krystallvannholdig produkt. Produktet var ifølge TLC fri for diaminbenzoesyre og inneholdt ca. 0,5% diacetylforbindelse. Smeltepunktet når krystallvannet var avdrevet, var 220-221°C.

Eksempel 3

Forsøket i eksempel 1 ble gjentatt, men med den forskjell at mengden av eddiksyreanhydrid ble øket til 17,4 g (0,17 mol), dvs. et overskudd på 70%. Etter tilsetning av eddiksyreanhydridet i løpet av 70 minutter ved 12°C fikk etterreaksjonen lov til å skje i løpet av 60 minutter ved samme temperatur. Det utfelte hydroklorid av acetylforbindelsen ble etter frafiltrering oppslemmet i 200 ml vann og oppvarmet til ca. 75°C da man fikk en klar oppløsning. Fortynnet ammoniakk ble tildryppet til pH 3,8, da en krystallinsk felning ble dannet. Etter avkjøling til 10°C ble materialet frafiltrert og vasket med vann. Etter tørking i vakuum fikk man 16,8 g (87% utbytte) av vannfritt produkt. Smeltepunktet var 220-221°C, og innholdet av diacetylforbindelse var ifølge tynnskiktskromatografisk analyse ca. 0,5%.

Av eksempel 1-3 fremgår at utbyttet kan økes ved anvendelse av et passende overskudd av eddiksyreanhydrid uten at dannelsen av diacetylforbindelse øker.

Eksempel 4

Forsøket i eksempel 3 ble gjentatt, men istedenfor frafiltrering av det utfelte hydroklorid ble vann tilsatt til reaksjonsblandingen som derefter ble oppvarmet til 75°C. Ammoniakk ble tilsatt til pH 3,8. En krystallinsk felning ble dannet ved avkjøling. Etter frafiltrering, vasking og tørking fikk man 15 g vannfritt produkt, hvilket tilsvarer et utbytte på 77,5%. Smeltepunktet var 219-221°C og innholdet av diacetylforbindelse var ca. 1%.

Eksempel 5

En oppløsning bestående av:

15,2 g 3,5-diaminobenzoesyre (0,1 mol)
20 g 65%-ig salpetersyre (0,2 mol)
100 ml vann

ble fremstilt ved 60°C og avkjølt til 12°C, hvorved der ble dannet en felning. 15,3 g eddiksyreanhydrid (0,15 mol) ble tildryppet under omrøring ved 12°C i løpet av 60 minutter. Omrøringen ble fortsatt ved 12°C i ytterligere 3 timer. Felningen ble frafiltrert og oppløst ved 75-80°C i 200 ml vann. Ammoniakk ble tilsatt til pH 3,8, hvorved en krystallinsk felning ble dannet. Etter avkjøling til 10°C ble produktet frafiltrert og vasket med vann. Etter tørking i vakuum fikk man 15,7 g vannfritt 3-acetamido-5-aminobenzoesyre, hvilket tilsvarende et utbytte på 81%. Smeltepunktet var 215-217°C og innholdet av diacetylforbindelse 1,5-2%.

Eksempel 6

En oppløsning bestående av:

15,2 g 3,5-diaminobenzoesyre (0,1 mol)
10 kons. saltsyre (0,1 mol)
17,4 g natriumklorid (0,3 mol)
100 g vann

ble podet ved 12°C med ca. 1-2 mg finkrystallinsk hydroklorid av 3-acetamido-5-aminobenzoesyre. 15,3 g eddiksyreanhydrid (0,15 mol) ble tildryppet langsomt under omrøring ved ca. 12°C i løpet av 60 minutter. Omrøringen ble fortsatt ved 12°C i ytterligere 3 timer. Den erholdte felning ble frafiltrert og derpå oppslemmet i 200 ml vann og oppvarmet til ca. 80°C da man fikk en i det vesentlige klar oppløsning. Ammoniakk ble tilsatt dråpevis til denne oppløsning inn til pH 3,8, da en krystallinsk felning ble dannet. Etter avkjøling til 10°C ble felningen frafiltrert og vasket med 2 x 25 ml vann. Etter tørking i vakuum fikk man 16,0 g = 82,5% utbytte av et vannfritt produkt med et smeltepunkt på 217-219°C. Produktet var ifølge tynnskiktskromatografisk analyse fritt for diaminobenzoesyre og innholdet av diacetylforbindelse var ca. 2%.

134552

6

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte ved fremstilling av 3-acetamido-5-aminobenzoesyre, k a r a k t e r i s e r t v e d at man acetylerer 3,5-diaminobenzoesyre i vannoppløsning i nærvær av en mineralsyre, hvorved 3-acetamido-5-aminobenzoesyre efter hånden faller ut i form av sitt mineralsure salt, hvorav den frie ønskede syre derpå utvinnes ved tilsetning av base.