

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68955

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.I.1969 (P 131 225)

Pierwszeństwo: 18.I.1968 Niemiecka Republika
Federalna

Opublikowano: 29.IX.1973

Kl. 12o,16

MKP C07c 103/26

CZYTELNIA

UKD

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej

Współtwórcy wynalazku: Heinrich Ruschig, Dieter Düwel, Johann König

Właściciel patentu: Farbwerke Hoechst AG vormals Meister Lucius
u. Brüning, Frankfurt n/Menem (Niemiecka Republika
Federalna)

Sposób wytwarzania anilidów kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania anilidów kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego, mających zastosowanie w weterynarii. Anilidy kwasu rezorcyłowego czyli 2,6-dwuhydroksybenzanilidy są już znane, natomiast kwas 3-nitro- γ -rezorcyłowy i jego proste pochodne nie były dotychczas znane. Stwierdzono, że te nowe związki odznaczają się działaniem przeciwcukrzycowym.

Sposobem według wynalazku anilidy kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub jodu, X oznacza atom chlorowca, grupę nitrową lub grupę trójfluorometylową, Y oznacza atom wodoru, grupę metylową, trójfluorometylową, metoksyłową lub atom chlorowca, a Z oznacza atom wodoru, przy czym jeżeli Y oznacza grupę metoksyłową lub atom chlorowca, to Z może mieć takie samo znaczenie jak Y, wytwarza się na drodze reakcji estru kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego o wzorze ogólnym 2, w którym R ma podane powyżej znaczenie, a R' oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenylową, poddaje się reakcji z podstawioną aniliną o wzorze ogólnym 3, w którym X, Y i Z mają podane powyżej znaczenie, lub przez nitrowanie podstawionego anilidu kwasu γ -rezorcyłowego o wzorze ogólnym 4, w którym R, X, Y i Z mają podane powyżej znaczenie albo przez poddanie reakcji związku o wzorze ogólnym 5, w którym R, X, Y i Z mają podane powyżej znaczenie, a R₁ i R₂ oznaczają małowyczące grupy alkilowe, aralkilowe lub acylowe,

2

z substancjami rozrywającymi wiązania eterowe i/lub hydrolizację i ewentualne chlorowcowanie otrzymanego w ten sposób związku o wzorze 1, w którym R oznacza wodor.

Według wyżej wymienionego sposobu anilidy kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego otrzymuje się przez reakcję estrów fenylowych kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego o wzorze 2 z anilidami. Do reakcji tej można stosować oprócz nie podstawionych estrów fenylowych także estry podstawionych fenoli. Jako przykłady można wymienić estry kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego z krezolami, anizolem, fenetolem, 4-nitrofenolem, 2-chlorofenolem, 3-chlorofenolem, 4-chlorofenolem lub 4-bromofenolem. Estry te można łatwo wytwarzać z odpowiednich estrów kwasu γ -rezorcyłowego przez nitrowanie, na przykład 65% kwasem azotowym w lodowatym kwasie octowym w temperaturze 5—15°C. Jeżeli R w estrach o wzorze 2 oznacza chlorowiec, to substancje wyjściowe można także wytwarzać przez chlorowcowanie estru fenylowego kwasu nitrorezorcyłowego (wzór 2; R oznacza atom wodoru).

Jako aniliny wyjściowe o wzorze 3 w sposobie tym stosuje się aniliny podstawione w pierścieniu benzenowym co najmniej jednym atomem chlorowca, grupą nitrową lub grupą trójfluorometylową. Jako atomy chlorowca występować mogą wszystkie chlorowce, najkorzystniej jednak chlor lub brom. Obok wymienionych podstawników omawiane aniliny mogą zawierać we wszystkich wol-

nich położeniach dalsze atomy chlorowca, grupy metoksyłowe, grupy metylowe lub grupy trójfluorometyłowe.

Wyżej opisaną reakcję estrów kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego z podstawionymi anilinami prowadzi się w ten sposób, że mieszaninę reagentów ogrzewa się do temperatury 150–200°C. Korzystnie reakcję tę prowadzi się w obecności obojętnego wysoko-
wrzącego rozpuszczalnika takiego jak 1,2-dwuchlo-
robenzen, 1,2,4-trójchlorobenzen lub 2-metylonaf-
talen. Na ogół reakcja kończy się w ciągu 10–30 mi-
nut. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej anilidy
najczęściej wykrywalizują i można je wydzielić
przez odsączenie.

Jak wyżej wspomniano anilidy kwasu 3-nitro- γ -
rezorcyłowego można wytwarzać także przez ni-
trowanie odpowiednich anilidów kwasu γ -rezorcy-
łowego. Postępuje się przy tym na przykład w ten
sposób, że działa się kwasem azotowym o gęstości
1,4 w temperaturze 0–40°C na anilidy kwasu γ -re-
zorcyłowego. Korzystnie w czasie reakcji utrzymuje
się temperaturę w granicach 20–30°C. Ponadto re-
akcję można prowadzić ewentualnie w obecności
rozcieńczalników takich jak kwas siarkowy lub lo-
dowaty kwas octowy. Po zakończeniu reakcji mie-
szaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą. Anilidy
można przy tym wydzielić w zwykły sposób. Sto-
sowane jako składniki wyjściowe anilidy kwasu
 γ -rezorcyłowego można wytwarzać na przykład
sposobem opisanym we francuskim opisie patento-
wym nr 1 507 958.

Anilidy kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego można
także wytwarzać w ten sposób, że z anilidów
w których grupy hydroksylowe kwasu 3-nitro- γ -
rezorcyłowego są chronione niższymi grupami al-
kilowymi, aralkilowymi lub acylowymi, odszczepia
się te grupy chronione przez działanie substancjami
rozrywającymi wiązania eterowe i/lub przez hydro-
lizę. Anilidy kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego o wzo-
rze 5, w którym wszystkie podstawniki mają wy-
żej podane znaczenie, można wytwarzać na przy-
kład przez reakcję podstawionych anilin ze zdol-
nymi do reakcji pochodnymi kwasowymi kwasu
3-nitro- γ -rezorcyłowego, w którym grupy wodorot-
lenowe są zablokowane. Można także nitrować
blokowane anilidy kwasu γ -rezorcyłowego za po-
mocą kwasu azotowego.

Grupy blokujące grupy wodorotlenowe odszcze-
pia się stosując zwykłe sposoby w zależności od
charakteru tych grup. Reszty acylowe można na
przykład usuwać przez hydrolizę, na przykład
przez działanie rozcieńczonymi alkali; grupy
alkilowe lub aralkilowe można odszczepić na przy-
kład przez ogrzewanie z kwasem bromowodorowym
lub z kwasem jodowodorowym.

Jeżeli wytworzone sposobem według wynalazku
anilidy kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego nie są pod-
stawione atomem chlorowca w położeniu 5 ($R = H$),
to można jeszcze ewentualnie wprowadzić atom
chlorowca później. W tym celu rozpuszcza się ani-
lidy w odpowiednich rozpuszczalnikach, na przy-
kład w lodowatym kwasie octowym, w chlorowa-
nych węglowodorach alifatycznych lub w eterach
cyklicznych i działa się chlorem, bromem, jodem
lub innym środkiem chlorowującym, na przykład

chlorkiem siarczyny. Reakcję przeprowadza się ko-
rzystnie w podwyższonych temperaturach. Po za-
kończeniu reakcji wykrywalizują w wielu przy-
padkach bezpośrednio i można je w zwykły sposób
wydzielić i oczyścić.

Anilidy kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego wytwor-
zone sposobem według wynalazku są substancjami
krystalicznymi barwy jasnożółtej i są trudno roz-
puszczalne w wodzie. Przez przekryształizowanie
z odpowiednich rozpuszczalników można je na ogół
dobrze oczyścić.

Nowe anilidy kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego
otrzymane sposobem według wynalazku odznaczają
się wyraźnym działaniem przeciwcystycznym. Działanie
to jest skierowane, zwłaszcza przeciw motylicy
wątrobowej, a w szczególności przeciw wielkiej
motylicy wątrobowej Fasciola hepatica. Działanie
przeciwcystyczne stwierdzono przy użyciu szczurów
i królików jako zwierząt doświadczalnych. Prob-
lem motylicy wątrobowej ma znaczenie praktyczne,
zwłaszcza w odniesieniu do owiec. W tym przy-
padku produkty wytwarzane sposobem według wy-
nalazku okazały się świetnymi środkami chemote-
rapeutycznymi. Można je podawać doustnie lub
podskórnie, przy czym w poszczególnych przypad-
kach korzystniejszy jest określony sposób podawa-
nia leku. W poniższej tabeli podano dawki dla kil-
ku produktów otrzymanych sposobem według wy-
nalazku, których jednorazowe podawanie w przy-
padku owiec silnie w sposób naturalny zainfekow-
anych doprowadziło do całkowitego ustania skła-
dania jajeczek i do zupełnego uwolnienia zwierząt
od motylicy wątrobowej.

Tablica

Badania chemoterapeutyczne
Zwierzę-gospodarz: owca
Pasożyt: Fasciola hepatica

Substancja	Sposób poda- wania	Dawka lec- nicza masy (mg/kg ciała)
4'-nitroanilid kwasu 3-nitro- -2,6-dwuhydroksybenzo- esowego	doustnie	< 50
4'-chloroanilid kwasu 5-chlo- ro-3-nitro-2,6-dwuhydro- ksybenzoesowego	doustnie	4
2',4',6'-trójbromoanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksy- benzoesowego	doustnie	< 25
3',5'-bis(trójfluorometylo)ani- lid kwasu 3-nitro-2,6-dwu- hydroksybenzoesowego	pod- skórnie	< 5

Zwierzęta znosiły podane dawki bez objawów
ubocznych.

Produkty według wynalazku są więc wartości-
owymi środkami leczniczymi do zwalczania motyli-
cy wątrobowej w weterynarii.

Przykład I. 4'-chloroanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego. 26 g 4-chloroaniliny, 55 g estru fenyłowego kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego i 120 ml 1,2,4-trójklorobenzenu ogrzewa się przez 30 minut w temperaturze 180°C. Po ochłodzeniu kryształy odsąca się, płucze się za pomocą 80 ml benzenu i przekrystalizowuje z dioksanu. Otrzymuje się 51 g 4'-chloroanilidu kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 198—200°C.

Wytwarzanie użytego jako substancja wyjściowa estru fenyłowego kwasu γ -rezorcyłowego. Do 46 g estru fenyłowego kwasu 2,6-dwuhydroksybenzoesowego w 160 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się mieszając i chłodząc 62 ml 65% HNO_3 w ciągu 1 godziny tak, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekraczała +10°C. Po zakończeniu wkraplania miesza się jeszcze przez 20 minut w temperaturze poniżej +10°C, odsąca się wytrącone kryształy, przemywa się za pomocą 50 ml lodowatego kwasu octowego i 180 ml wody i suszy w temperaturze pokojowej. Wydajność produktu wynosi 40 g, a temperatura topnienia 119—121°C. Czysty ester fenyłowy kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego topi się po przekrystalizowaniu z CCl_4 w temperaturze 121—123°C.

Przykład II. 4'-bromoanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego, 26 g 4-bromoaniliny, 41 g estru fenyłowego kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego i 120 ml 1,2,4-trójklorobenzenu ogrzewa się w ciągu 25 minut w temperaturze 185°C. Po ochłodzeniu kryształy odsąca się, przemywa 50 ml benzenu i przekrystalizowuje dwukrotnie z dioksanu. Otrzymuje się 41 g 4'-bromoanilidu kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 201—203°C.

Przykład III. 4'-chloroanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego. Do 120 ml HNO_3 ($d = 1,40$) wprowadza się mieszając w ciągu 5 minut 13,1 g 4'-chloroanilidu kwasu 2,6-dwuhydroksybenzoesowego, tak aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekraczała 30°C. Po zakończeniu dodawania anilidu miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin w temperaturze 25—30°C, rozcieńcza chłodząc przez dodanie 120 ml wody, odsąca się kryształy i przemywa je za pomocą 80 ml wody. Po przekrystalizowaniu z dioksanu otrzymuje się 8,0 g 4'-chloroanilidu kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 198—200°C.

Przykład IV. 4'-bromoanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego. Do 125 ml HNO_3 ($d = 1,40$) wprowadza się mieszając w ciągu 5 minut 15,4 g 4'-bromoanilidu kwasu 2,6-dwuhydroksybenzoesowego, tak aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekraczała 30°C. Po zakończeniu dodawania anilidu miesza się jeszcze przez 2 godziny w temperaturze 25—30°C, rozcieńcza chłodząc przez dodanie 125 ml wody, odsąca się kryształy, przemywa je za pomocą 130 ml wody i przekrystalizowuje z dioksanu. Otrzymuje się 10,2 g 4'-bromoanilidu kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 201°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się sposobami opisanymi, w przykładach I—IV następujące związki:

3',4'-dwuchloroanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 205—206°C,

2',4',6'-trójkloroanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 206—207°C,

2',4',6'-trójbromoanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 212—213°C,

2'-metoksy-4'-chloroanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 225—226°C,

4'-nitroanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 248°C (z rozkładem),

4'-chloroanilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 200°C i

3',5'-bis(trójkfluorometylo)anilid kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 178—179°C.

Przykład V. 4'-chloroanilid kwasu 5-chloro-3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego. 10,5 g estru fenyłowego kwasu 5-chloro-3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego, 5,0 g 4-chloroaniliny i 25 ml 1,2,4-trójklorobenzenu ogrzewa się przez 10 minut w temperaturze 180°C. Po ochłodzeniu odsąca się powstałe kryształy, przemywa 30 ml etanolu i przekrystalizowuje z dioksanu. Otrzymuje się 8,6 g 4'-chloroanilidu kwasu 5-chloro-3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 210°C (z rozkładem).

Wytwarzanie użytego jako surowiec wyjściowy estru kwasu γ -rezorcyłowego:

14 g estru fenyłowego kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego ogrzewa się w 25 ml lodowatego kwasu octowego w 7,5 ml chlorku siarkowodorowego w ciągu 5 minut w temperaturze 70°C. Następnie mieszaninę pozostawia się przez 15 godzin w temperaturze pokojowej, odsąca się kryształy i przemywa je za pomocą 15 ml benzenu. Po krystalizacji z benzenu otrzymuje się 10,7 g estru fenyłowego kwasu 5-chloro-3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 145°C.

Przykład VI. 4'-chloroanilid kwasu 5-chloro-3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego, 21 g 4'-chloroanilidu kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego, 150 ml lodowatego kwasu octowego i 12 g chlorku siarkowodorowego ogrzewa się mieszając w ciągu 90 minut w temperaturze 80°C. Po ochłodzeniu odsąca się kryształy, przemywa się je za pomocą 40 ml etanolu i przekrystalizowuje z dioksanu. Otrzymuje się 18 g 4'-chloroanilidu kwasu 5-chloro-3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 209—210°C (z rozkładem).

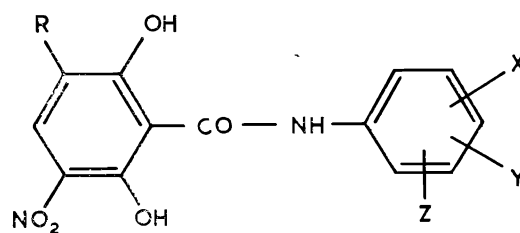
Przykład VII. 4'-chloroanilid kwasu 5-bromo-3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego. 30,8 g 4'-chloroanilidu kwasu 3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego ogrzewa się w 100 ml dioksanu w temperaturze 95°C. Następnie dodaje się od razu zawie-

sinę kompleksu bromu z dioksanem (z 17 g bromu i 55 ml dioksanu), ogrzewa się przez 2 minuty do wrzenia, przy czym wywiązuje się HBr i powstaje roztwór. Po ochłodzeniu odsącza się kryształy, przemywa się je za pomocą 35 ml dioksanu i otrzymuje 32 g 4'-chloroanilidu kwasu 5-bromo-3-nitro-2,6-dwuhydroksybenzoesowego o temperaturze topnienia 201°C (z rozkładem).

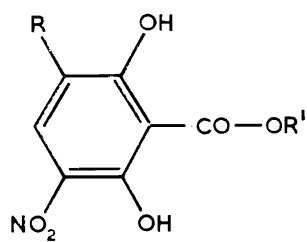
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania anilidów kwasu 3-nitro- γ -rezorcyłowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub jodu, X oznacza atom chlorowca, grupę nitrową lub grupę trójtfluorometylową, Y oznacza atom wodoru, grupę metylową, grupę trójtfluorometylową, grupę metoksyłową lub atom chlorowca, a Z oznacza

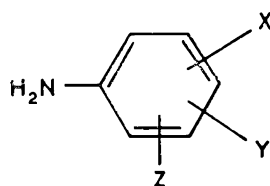
atom wodoru, przy czym jeżeli Y oznacza grupę metoksyłową lub atom chlorowca, to Z może mieć takie samo znaczenie jak Y, **znamienny tym**, że ester 3-nitro- γ -rezorcyłowego o wzorze ogólnym 2, w którym R ma podane powyżej znaczenie, a R' oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenyłową, poddaje się reakcji z podstawioną aniliną o wzorze ogólnym 3, w którym X, Y i Z mają podane powyżej znaczenie, lub nitruje się podstawiony anilid kwasu γ -rezorcyłowego o wzorze ogólnym 4, w którym R, X, Y i Z mają podane powyżej znaczenie, lub związki o wzorze 5, w którym R, X, Y i Z mają podane wyżej znaczenie, a R₁ i R₂ oznaczają niskocząsteczkowe grupy alkilowe, aralkilowe lub acylowe, poddaje się reakcji z substancjami rozrywającymi wiązania eterowe i/lub hydrolizuje i ewentualnie chlorowcuje otrzymane w ten sposób związki o wzorze 1, w którym R oznacza wódór.



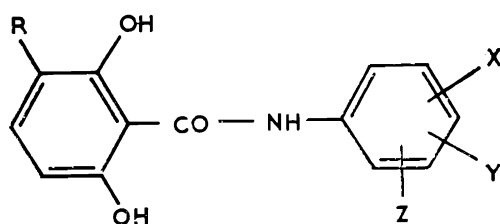
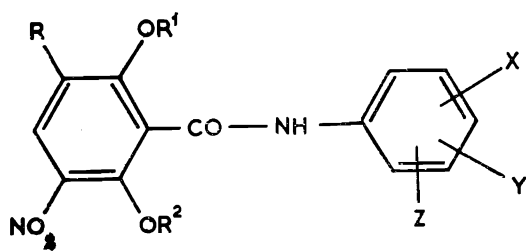
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3

**WZÓR 4****WZÓR 5**