

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

76627

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.04.1973 (P. 162041)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.1974

Opis patentowy opublikowano: 03.03.1975

Kl. 12q, 14/04
12o, 11

MKP C07c 63/54

Twórcy wynalazku: Mieczysław Mąkosza, Henryk Kycia, Helena Jarosławska-Sorochtej
Anna Zielińska

Uprawniony z patentu tymczasowego: Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”,
Grodzisk Mazowiecki (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego o działaniu przeciwrheumatycznym, przeciwzapalnym i przeciwbólowym.

Znany sposób otrzymywania tego kwasu polega na poddawaniu o-chlorofenolu kolejnym operacjom chlorometylowania, wymiany chlorowca grupy metylowej na grupę cyjanową, eteryfikacji bromkiem allilu oraz hydrolizy grupy cyjanowej (opis patentowy belgijski nr 704368). Sposób ten jest uciążliwy ze względu na wysoką toksyczność stosowanych surowców i wytwarzanych produktów pośrednich, a także z uwagi na bardzo silne właściwości alergiczne wytwarzanego pośrednio 1-chlorometylo-3-chloro-4-hydroksybenzenu.

Stwierdzono, że kwas 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowy można uzyskać z wysoką wydajnością, a przy tym uniknąć wad sposobu znanego, jeżeli jako produkt wyjściowy zastosuje się łatwo dostępny 4-hydroksy-3-chloroacetofenon, a syntezę poprowadzi się poprzez nowe związki jak tiomorfolid kwasu 4-hydroksy-3-chlorofenylooctowego i tiomorfolid kwasu 4-allilo-3-chlorofenylooctowego.

Według wynalazku 4-hydroksy-3-chloroacetofenon stapia się z morfoliną i siarką, pozostałość wylewa się do wody z lodem, po czym wyodrębniony tiomorfolid kwasu 4-hydroksy-3-chlorofenylooctowego albo poddaje się najpierw działaniu halogenku allilu w środowisku rozpuszczalnika organicznego i w obecności akceptora chlorowcowodoru, a następnie otrzymany tiomorfolid kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego poddaje się hydrolizie za pomocą wodnego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, albo też poddaje się najpierw hydrolizie, a następnie otrzymany kwas 4-hydroksy-3-chlorofenylooctowy poddaje się reakcji z halogenkiem allilu, po czym produkt wyodrębnia się w znany sposób.

Zarówno tiomorfolid kwasu 4-hydroksy-3-chlorofenylooctowego, jak i tiomorfolid kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego, są nowymi związkami chemicznymi nieopisanymi dotychczas w literaturze. Budowa ich potwierdzona została analizą elementarną oraz wykresem widm w podczerwieni i rezonansu jądrowego.

Przykład. Mieszanie 17 części wagowych 4-hydroksy-3-chloroacetofenonu, 8,7 części wagowych morfoliny i 3,2 części wagowych siarki ogrzewano w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny (około 130°C), a następnie wylano do 100 części wagowych wody z lodem. Osad odsączono i przemyto wodą, a następnie wysuszono. Otrzymano 25,2 części wagowych tiomorfolidu kwasu 4-hydroksy-3-chlorofenylooctowego o temperaturze topnienia 171–172°C, co odpowiada 93% wydajności teoretycznej.

Mieszaninę 27,2 części wagowych tiomorfolidu kwasu 4-hydroksy-3-chlorofenylooctowego, 7,65 części wagowych chlorku allilu, 13,8 części wagowych bezwodnego węglanu potasowego i 80 części wagowych acetonu ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny w ciągu 12 godzin. Po zakończeniu reakcji oddestylowano aceton, a pozostałość rozpuszczono w 100 częściach wagowych wody i ekstrahowano 80 częściami wagowymi benzenu. Warstwę benzenową przemyto 10% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Z warstwy benzenowej po oddestylowaniu benzenu otrzymano 23,4 części wagowych tiomorfolidu kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego o temperaturze topnienia 75–77°C, co odpowiada 90% wydajności teoretycznej.

Z warstwy alkalicznej po zakwaszeniu ekstrahowano 40 częściami wagowymi benzenu nieprzereagowany tiomorfolid kwasu 4-hydroksy-3-chlorofenylooctowego. Po oddestylowaniu benzenu otrzymano dodatkowo 4 części wagowe tego związku. Łączna wydajność wynosiła 90% wydajności teoretycznej.

31,2 części wagowych tiomorfolidu kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego zawieszono w roztworze 40 części wagowych wodorotlenku sodowego w 300 częściach wagowych wody i zawiesinę ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny w ciągu 8 godzin. Po schłodzeniu zakwaszono mieszaninę stężonym kwasem solnym do wartości pH około 3. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 21,7 części wagowych kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego o temperaturze topnienia 91–92°C, co odpowiada 96% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego, znamienny tym, że 4-hydroksy-3-chloroacetofenon stapia się z morfoliną i siarką, pozostałość wylewa się do wody z lodem, po czym wyodrębniony tiomorfolid albo poddaje się najpierw działaniu halogenku allilu w środowisku rozpuszczalnika organicznego i w obecności akceptora chlorowcowodoru, a następnie otrzymany tiomorfolid kwasu 4-alliloksy-3-chlorofenylooctowego poddaje się hydrolizie za pomocą wodnego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, albo też poddaje się najpierw hydrolizie, a następnie otrzymany kwas 4-hydroksy-3-chlorofenylooctowy poddaje się reakcji z halogenkiem allilu, po czym produkt wyodrębnia się w znany sposób.