

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61 528

Patent dodatkowy
do patentu _____

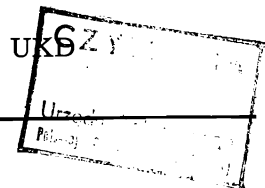
Kl. 12 q, 29/01

Zgłoszono: 31.I.1967 (P 118 774)

Pierwszeństwo: 01.II.1966 Japonia

MKP C 07 c, 65/00

Opublikowano: 5.I.1971



Współtwórcy wynalazku: Akira Morimoto, Hideyuki Yoshimitsu

Właściciel patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Ile
— de — France, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 5-chlorowcosalicylowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych kwasu 5-chlorowcosalicylowego o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acetylową, a X oznacza atom chlorowca, polegający na tym, że na sól metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych pochodnej 4-chlorowcofenolu o wzorze ogólnym 1, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, działa się dwutlenkiem węgla, a następnie kwasem mineralnym takim jak kwas solny, siarkowy, azotowy lub kwas octowym.

Sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych pochodnej 4-chlorowcofenolu o wzorze 1 w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez działanie na związek o wzorze 1 metalem alkalicznym, metalem ziem alkalicznych, wodorotlenkiem metalu alkalicznego, wodorotlenkiem metalu ziem alkalicznych, węglanem metalu alkalicznego, wodorkiem metalu alkalicznego, wodorkiem metalu ziem alkalicznych itp. W przypadku stosowania wodorotlenku metalu alkalicznego lub wodorotlenku metalu ziem alkalicznych korzystnie jest oddestylować wytworzoną podczas reakcji wodę.

W przypadku stosowania w reakcji innych wyżej wymienionych związków zawierających metal alkaliczny lub metal ziem alkalicznych, wytworzoną sól pochodnej 4-chlorowcofenolu o wzorze 1 można poddać procesowi według wynalazku bezpośrednio, bez wydzielania z mieszaniny poreakcyj-

2

nej. Jako przykłady soli metali alkalicznych związku o wzorze 1, w którym podstawniki R i X mają wyżej podane znaczenie, wymienia się sól sodową i potasową, a jako sole metali ziem alkalicznych, sól magnezową i wapniową.

Reakcję z dwutlenkiem węgla prowadzi się bez rozpuszczalnika lub w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak alkohol, np. w obecności metanolu, etanolu, benzenu, toluenu lub ksylenów. Reakcję z CO₂ prowadzi się zwykle pod zwiększonym ciśnieniem i w podwyższonej temperaturze, z zastosowaniem ogrzewania. Reakcja ciśnieniowa fenolanu z CO₂ jest typową reakcją Kolbego.

Po załadowaniu autoklawu solą pochodnej fenolowej o wzorze 1, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się CO₂ do początkowego ciśnienia około 30 atmosfer i ogrzewa do ustalonej temperatury reakcji. Pod wpływem ciepła ciśnienie w autoklawie początkowo wzrasta, po czym maleje w miarę postępowania reakcji i osiąga stan równowagi, co jest równocześnie wskaźnikiem zakończenia reakcji. Ciśnienie, temperatura i czas trwania reakcji są współzależne i warunkowane rodzajem wyjściowego produktu. W wyniku reakcji otrzymuje się rozpuszczalną w wodzie sól pochodnej kwasu 5-chlorowcosalicylowego, którą eluuje się wodą.

Pochodną kwasu 5-chlorowcosalicylowego w postaci wolnego kwasu o wzorze 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie wydziela się z roz-

tworu wodnego w znany sposób, przez zakwaszenie, stosując kwas solny, siarkowy, azotowy lub octowy.

W wyniku reakcji z kwasem, grupa acetyloaminowa może ulec hydrolizie do grupy aminowej. Proces karboksylacji pochodnej chlorowcofenolowej połączony z hydrolizą wchodzi również w zakres wynalazku, zwykle jednak hydroliza grupy acetyloaminowej nie jest zamierzona.

Hydroliza grupy acetyloaminowej zachodzi, jeżeli proces prowadzi się w autoklawie, przy bardzo dużym rozcieńczeniu kwasu wodą, natomiast nie zachodzi w środowisku o dużym stężeniu kwasu. Jeżeli związek wyjściowy zawiera nieacetylowaną grupę NH_2 , wówczas hydroliza w ogóle nie może nastąpić.

Pochodne kwasu 5-chlorowcosalicylowego o wzorze 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, są nowymi związkami mającymi zastosowanie jako substancje pośrednie w procesie syntezy leków o doskonałych właściwościach farmakologicznych, znieczulających, przeciwkurczowych, usmierzających, nasennych i przeciwymiotnych.

Poniższe przykłady objaśniają sposób według wynalazku:

Przykład I. W moździerzu miesza się dokładnie 2,8 g 3-amino-4-chlorofenolu i 1,4 g bezwodnego węgla potasowego, po czym do mieszaniny dodaje się 1,4 g granulowanego bezwodnego węgla potasowego i kawałki pumeksu i całość wprowadza się do autoklawu, a następnie dwutlenek węgla do osiągnięcia w autoklawie ciśnienia 30 atm.

Po zamknięciu, autoklaw ogrzewa się do temperatury 155°C , przy czym ciśnienie wzrasta do około 40 atm., a następnie powoli obniża się, w miarę postępowania reakcji. Proces prowadzi się w temperaturze $152\text{--}158^\circ\text{C}$, aż do ustabilizowania się ciśnienia, co w tych warunkach reakcji następuje po upływie około 5 godzin i oznacza zakończenie reakcji. Po wyrównaniu ciśnienia w autoklawie z ciśnieniem atmosferycznym i ochłodzeniu, mieszaninę poreakcyjną eluuje się wodą, po czym eluat zakwasza 10% kwasem solnym, a następnie lekko alkalinizuje wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, przy czym wytrąca się kwas 4-amino-5-chlorosalicylowy. Po odsączeniu i przekrystalizowaniu produktu z niewielkiej ilości acetonu, otrzymuje się 2,45 g czystych kryształów o temperaturze topnienia $187,5\text{--}188,5^\circ\text{C}$ i wydajności 65,5%.

Teoretycznie wyliczono dla $\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_3\text{Cl}$:

C — 44,81%; H — 3,22%; N — 7,46%; Cl — 18,90%

Znaleziono: C — 44,88%; H — 3,45%; N — 7,25%; Cl — 18,81%

Przykład II. W moździerzu miesza się dokładnie 1,85 g 3-acetyloamido-4-chlorofenolu i 5 g bezwodnego węgla potasowego, po czym do mieszaniny dodaje się 4 g bezwodnego węgla potasowego i kawałki pumeksu i całość wprowadza się do autoklawu, a następnie dwutlenek węgla do osiągnięcia w autoklawie ciśnienia 30 atm. Po zamknięciu, autoklaw ogrzewa się do temperatury 180°C , przy czym ciśnienie wzrasta do około 42 atm. Utrzymuje się temperaturę 180°C wewnątrz reaktora w ciągu 20 minut, a następnie ochładza do temperatury 155°C i w tej temperaturze prowadzi reakcję w ciągu dalszych 5 godzin, to jest do ustabilizowania się ciśnienia, a więc zakończenia reakcji. Po ochłodzeniu i wyrównaniu ciśnienia w autoklawie, mieszaninę poreakcyjną eluuje się wodą, zobojętnia 10% kwasem solnym i odsacza wytrącony osad.

W celu oczyszczenia wytrąconego surowego produktu, osad eluuje się wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego. Po usunięciu substancji nierozpuszczalnych przez odsączenie, przesącza zobojętnia się kwasem solnym, odsacza wytrącony osad i krystalizuje z wodnego metanolu, otrzymując 1,0 g kwasu 4-acetyloamido-5-chlorosalicylowego o temperaturze topnienia 242°C (rozkład) i wydajności, 43%.

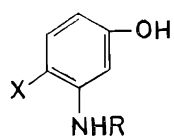
Dla $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_4\text{Cl}$ wyliczono:

C — 47,07%; H — 3,51%; N — 6,10%; Cl — 15,44%

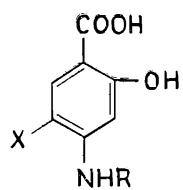
Znaleziono: C — 46,91%; H — 3,64%; N — 6,39%; Cl — 15,25%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 5-chlorowcosalicylowego o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acetylową, a X oznacza atom chlorowca, **znamienny tym**, że na sól metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych pochodnej 4-chlorowcofenolu o wzorze ogólnym 1, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, działa się najpierw w podwyższonej temperaturze i pod zwiększonym ciśnieniem dwutlenkiem węgla, a następnie kwasem mineralnym, takim jak kwas solny, siarkowy, azotowy lub kwasem octowym.



WZÓR 1



WZÓR 2