



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 06.IV.1964 (P 104 230)

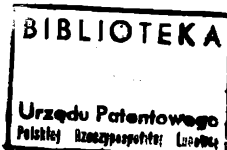
Pierwszeństwo:

Opublikowano: 15.IV.1966

Kl. 12 o, 14

MKP C 07 c 65/10

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr Jerzy Gniłka, mgr Krystyna Józefiak

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”,
Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu 5-chlorosalicylowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kwasu 5-chlorosalicylowego o wzorze ogólnym, przedstawionym na rysunku. Związek ten stanowi półprodukt przy wytwarzaniu środków farmaceutycznych.

Znane są liczne sposoby wytwarzania kwasu 5-chlorosalicylowego. I tak np. Hübner i Brenken w Berichte nr. 6, str. 174 z 1873 r. wprowadza obliczoną ilość chloru do zawiesiny kwasu salicylowego w dwusiarczku węgla.

Smith w Perice American Chemical Journal, tom 1 na str. 176 z 1879 r. wprowadza chlor do roztworu kwasu salicylowego w alkoholu etylowym. Według niemieckiego opisu patentowego nr 137118, oraz Chem. Zentr. z 1902 r. tom II, str. 1439 do roztworu kwasu salicylowego w nitrobenzeniu wprowadza się chlor w temperaturze 50-60°.

Cohaus w podręczniku pt.: Annales der Chemie et de Physique z 1845 r. w wydaniu 3, tom 13 na str. 108, oraz w Liebig's Annalen der Chemie z 1844 r. w tomie 52 na stronie 341 podaje, że do wodnego roztworu salicylanu potasu wprowadza się chlor do chwili całkowitego wytrącenia się osadu.

Cohn i Schultz w Berichte z 1905 r. w tomie 38 na stronie 3300 oraz Ullmann w Berichte z 1911 r. w tomie 44 na stronie 428 podają sposób, według którego na 1 mol dwupotasowej soli kwasu salicylowego działa się 1 molem podchlorynu potasu.

2

Inny sposób, podany w Berichte, tom 8 str. 816 z 1875 r. oraz w Annalen z 1875 r. w tomie 179 na str. 285 polega na ogrzewaniu kwasu salicylowego z podwójną ilością wagową pięciochlorku antymonu.

Również Tiszchenko w Żurn. w Russkogo Fiz.-Chem. Obszczestwa z 1928 r. w tomie 60 na str. 162, a następnie w Chem. Zentr. z 1928 r. w III tomie na str. 767 podaje, że chloruje się kwas salicylowy w alkalicznym roztworze sody i powstaje kwas 5-chlorosalicylowy. Według Morgan'a i Biorstall'a w I. Chem. Soc. z 1928 r. na str. 3269 ogrzewa się 3 mole kwasu salicylowego z 1 molem oksychlorku selenu.

Inny sposób, według niemieckiego opisu patentowego nr 824342 oraz Ch. Abst. nr 49 str. 6992 b z 1955 r. polega na tym, że kwas 5-chlorosalicylowy otrzymuje się na drodze chlorowania metodą ciągłą kwasu salicylowego w fazie ciekłej pod ciśnieniem kilkudziesięciu atmosfer w temperaturze 108°.

Autorzy opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2811547, a następnie Chem. Abstr. z 1958 r. nr 52 na str. 5469 g i podręcznik E. H. Huntress, Organic Chlorine Compounds, N. York z 1948 r. na str. 424, podają sposób wytwarzania kwasu 5-chlorosalicylowego na drodze chlorowania kwasu salicylowego w rozpuszczalnikach chlorowcoaromatycznych.

Wszystkie wyżej wymienione sposoby są uciąż-

liwe i następują w skali technicznej wiele niedogodności, wymagają stałego i równomiernego dozowania chloru itp.

Stwierdzono, że niedogodności te można ominąć, jeżeli na roztwór kwasu salicylowego w rozpuszczalniku organicznym, np. w kwasie octowym lodowatym, zakwaszonym stężonym kwasem solnym, działa się wodnym roztworem chloranu sodu lub chloranu potasu w temperaturze 45—100°. Masę po reakcji wlewa się do zimnej wody przy ciągłym mieszaniu, a wydzielony osad odsącza, przemywa wodą i suszy. Surowy kwas 5-chlorosalicylowy przekształca się z toluenu. Uzyskuje się czysty kwas 5-chlorosalicylowy z wydajnością około 60% w stosunku do użytego kwasu salicylowego.

Niżej podany przykład wyjaśnia bliżej istotę sposobu według wynalazku.

Przykład. Do kolby z mieszadłem, wkraplaczem, chłodnicą zwrotną i termometrem wprowadza się 414 g kwasu salicylowego, 2000 g kwasu octowego lodowatego i 420 g stężonego kwasu solnego. Zawartość kolby miesza się i podgrzewa do temperatury 45°, przerywa ogrzewanie i do masy mieszanej wkrapla wolno roztwór 107 g chloranu sodu w 200 ml wody tak, aby tempe-

ratura masy reakcyjnej nie przekroczyła 100°. Zawartość kolby miesza się jeszcze jedną godzinę, następnie chłodzi do temperatury 40° i wolno wlewa do naczynia z 8 litrami zimnej wody przy silnym mieszaniu. Na drugi dzień wydzielony osad odsącza się, przemywa 2 l wody i suszy. Otrzymuje się 370 g surowego kwasu 5-chlorosalicylowego, który przekształca się z czystego toluenu w stosunku wagowym 1:7 i uzyskuje się 312 g czystego kwasu 5-chlorosalicylowego o temperaturze topnienia 171—173°, co stanowi 60% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na kwas salicylowy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu 5-chlorosalicylowego, **znamienny tym**, że na roztwór kwasu salicylowego w rozpuszczalnikach organicznych, jak np. w lodowatym kwasie octowym, zakwaszonym stężonym kwasem solnym, działa się wodnym roztworem chloranu sodu lub chloranu potasu w temperaturze 45—100°.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że surowy produkt krystalizuje się z czystego toluenu w stosunku wagowym 1:7.

