



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203028

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 65/105

(22) Přihlášeno 27 12 78
(21) (PV 8922-78)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 29 12 77 (865563)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 15 05 83

(72) Autor vynálezu

WEINSTOCK LEONARD MAURICE, BELLEMEAD, WILDMAN ARTHUR STEPHEN,
MARTINSVILLE a MULVEY DENNIS MICHAEL, MILFORD (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

MERCK & CO., INC., RAHWAY (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy 2',4'-difluor-4-hydroxy-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové
kyseliny

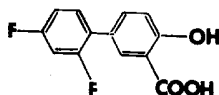
1

Předložený vynález se týká zlepšeného způsobu přípravy 2',4'-difluor-4-hydroxy-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny, významného protizánětlivého a analgetického terapeutického činidla.

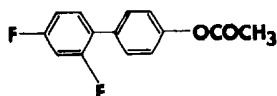
Průmyslová příprava kyseliny salicylové se dlouhou dobu provádí Kolbe-Schmittovou reakcí, při které se fenoxid sodný a kysličník uhličitý zahřívá za tlaku na teplotu 120 až 140 °C. Při reakci vzniká malé množství p-derivátu a jestliže teplota vystoupí nad 140 °C je p-isomer hlavním produktem. Kolbe-Schmittova reakce je jednostupňová reakce a je možným důležitým postupem pro přípravu 2',4'-difluor-4-hydroxy-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny uvedené výše, viz US patent č. 3 992 459. Při tomto postupu je meziproduktem, který se může převést na výchozí materiál pro Kolbe-Schmittovu reakci, ester fenylacetátu. Tento postup má nevýhody spočívající v tom, že zahrnuje těžkopádné zymělnování esteru a vyžaduje izolaci sodné soli provázenou problémy sušení. Postup podle předloženého vynálezu představuje tedy zlepšení potenciálně důležitého postupu, ve kterém jsou popsány nevýhody odstraněny a z celkového postupu je vypuštěn jeden stupeň.

Je známo, že selektivní štěpení arylesterů se může provádět bezvodými uhličitany. Viz H. B. Zaugg, J. Org. Chem. 41, č. 21 (1976), str. 3419 - 3421. Avšak z této znalosti se nedalo předpokládat, že nové zlepšení postupu pro přípravu salicylové kyseliny z fenyl-esteru postupem podle předloženého vynálezu povede neočekávaně k jednostupňové přípravě charakterizované vysokými výťažky.

Předmětem předloženého vynálezu je zlepšený způsob přípravy 2',4'-difluor-4-hydroxy-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny vzorce



který se provádí tak, že se 2', 4'-difluor-4'-acetoxi-1,1'-bifenyl vzorce



taví s bezvodým uhličitánem obecného vzorce M_2CO_3 , kde M je draslík nebo sodík, v bezvodém prostředí v přítomnosti kysličníku uhličitého za atmosférického tlaku až 35 MPa, s výhodou za tlaku 3,5 až 2,8 MPa při teplotě 150 až 250 °C.

Zlepšený způsob podle předloženého vynálezu je jednostupňová metoda, ve které se výchozí materiál taví s bezvodou sloučeninou vzorce M_2CO_3 , kde M je draslík nebo sodík. Výhodný je uhličitán draselný. Uhličitán se může použít v množstvích 1 až 5 molů uhličitánu na každý mol výchozího materiálu přítomného v reakční směsi. Výhodný molární poměr je asi 2:1.

Vzhledem k tomu, že voda interferuje při reakci, je nutné, aby způsob podle předloženého vynálezu se prováděl v bezvodém prostředí, i když stopy vody se mohou tolerovat.

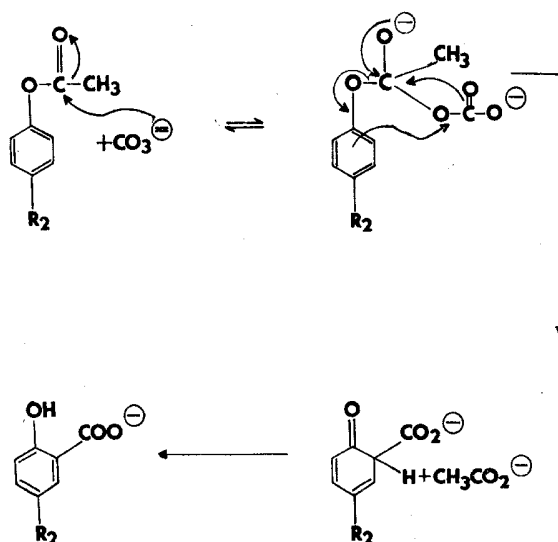
Způsob podle předloženého vynálezu se provádí v přítomnosti kysličníku uhličitého, který se zavádí s výhodou za tlaku v reakční nádobě. Použití tlaku však není nutné. Jestliže se reakce provádí za tlaku, pak se použije tlaku 0,07 až 3,5 MPa, s výhodou 0,35 až 2,8 MPa. Celkový tlak se může pohybovat od tlaku atmosférického do 3,5 MPa. Použití tlaku zajišťuje, že kysličník uhličitý se dostane k ostatním reakčním složkám, které byly v pevné formě a byly roztaveny. Objem tlakové reakční nádoby má být takový, aby zajistil možnost zavedení dostatečného přebytku kysličníku uhličitého do tlakové nádoby v rozmezí výše popsaných tlaků.

Zavedení kysličníku uhličitého se může také provádět tak, že se použije přebytek uhličitánu, který částečným rozkladem uvolňuje kysličník uhličitý do reakčního prostředí.

Teplota při které se postup podle předloženého vynálezu provádí může být v rozmezí od 150 do 250 °C, s výhodou od 150 do 200 °C. Nejvýhodnější teplota se pohybuje v rozmezí od 175 do 195 °C.

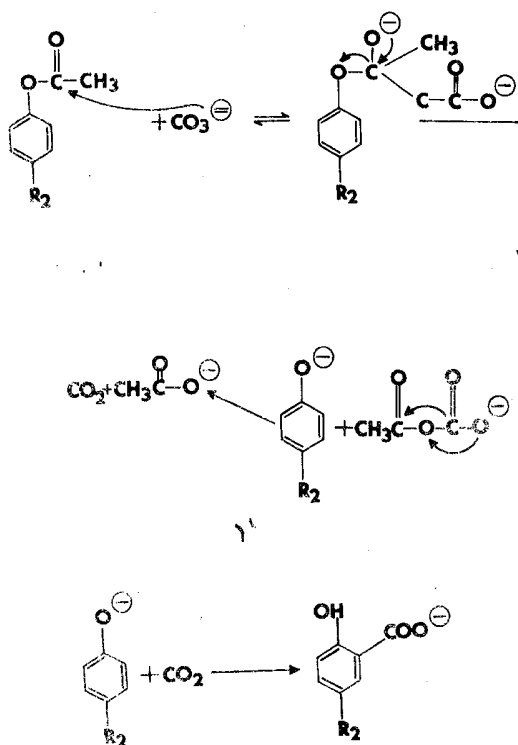
Metoda podle předloženého vynálezu má výhody spočívající v tom, že se reakce snadno provádí a získané výtěžky konečného produktu jsou 90 % a výše.

Rozumí se, že reakce probíhající během postupu podle předloženého vynálezu jsou kombinací postupu probíhajícího jako součinná reakce a jako postupná reakce, přičemž postupná reakce převažuje. Součinná reakce se může znázornit následujícím způsobem:



Postupnou reakci je možno znázornit takto:

Stupeň 1:



Způsob přípravy podle předloženého vynálezu je blíže objasněn v následujícím příkladu provedení:

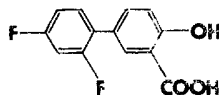
Směs 12,4 g (0,05 mol) 2,4-difluor-4'-acetoxybifenolu a 13,8 g (0,1 mol) čerstvě rozemletého a ve vakuu sušeného (70 °C 12 hodin 6,6 kPa) uhličitanu draselného se umístí do tlakové nádoby a zavede se tlak 2,8 MPa kysličníku uhličitého. Reakční směs se pak zahřívá za míchání 6 hodin na 190 °C. Po ochlazení je tlak 2,65 MPa. Tlaková nádoba se odvzdušní, pevná hmota se rozbije špachtlí a vypláchne z nádoby 200 ml 2,5N kyseliny chlorovodíkové. Směs se pak míchá 30 minut při 70 až 75 °C. Sraženina se pak izoluje, promyje asi 75 ml vody a suší 16 hodin ve vakuu při 70 °C. Tímto způsobem se získá 13,33 g (106 %) surové 2',4'-difluor-4-hydroxy-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny. Tento surový produkt se rozpustí ve 150 ml vody obsahující 8,0 g 50% roztoku hydroxidu sodného ohřáté na 90 °C. Přidá se 0,25 g disodné soli ethylendiamintetraoctové kyseliny a 1 g aktivního uhlí a roztok se nechá stát 20 minut při 90 až 95 °C. Roztok se za horka filtruje a filtrační koláč se promyje 4 x 25 ml horké vody (75 °C).

Pak se přidá 130 ml 2-propanolu a roztok se zahřívá na 80 °C. K tomuto dobře míchanému roztoku se přikape 5 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se nechá vychladnout na 78 °C a naočkuje se 2',4'-difluor-4-hydroxy-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylovou kyselinou. Po stání 1 hodinu při 75 až 80 °C se roztok nechá pomalu vychladnout na 20 °C (asi 1 1/2 hodiny). Bezbarvá sraženina se izoluje a promyje 100 ml směsí (2:1) vody a 2-propanolu a pak 75 ml vody. Po sušení 16 hodin při 70 °C a 6,6 kPa se získá 11,25 g (90 %) bezbarvé 2',4'-difluor-4-hydroxy-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny. Druhý podíl se získá chlazením matečných louhů přes noc. Získá se tak 0,30 g (2,4 %), t. t. 165 až 190 °C.

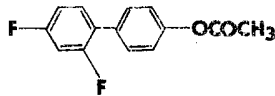
Kyselina salicylová a deriváty kyseliny salicylové připravené postupem podle předloženého vynálezu jsou cennými sloučeninami, které jsou použitelné v řadě důležitých odvětví. Kyselina salicylová je například použitelná jako antiseptické činidlo a jako meziprodukt pro výrobu barviv. Zejména 2',4'-difluor-4-hydroxy-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylová kyselina a její deriváty jsou cennými protizánětlivými a analgetickými činidly vhodnými pro terapeutické použití (viz USA patent č. 3 714 226).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 2',4'-difluor-4-hydroxy-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylové kyseliny vzorce,



vyznačený tím, že se 2',4'-difluor-4-acetoxy-1,1'-bifenyl vzorce



taví s bezvodým uhličitánem obecného vzorce M_2CO_3 , kde M je draslík nebo sodík, v bezvodém prostředí v přítomnosti kysličníku uhličitého za atmosférického tlaku až 3,5 MPa, s výhodou za tlaku 0,35 až 2,8 MPa při teplotě 150 až 250 °C.