



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 28.01.74 (P. 168408)

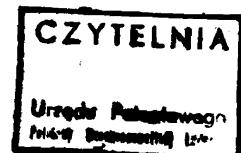
Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1978

MKP C07c 63/52

Int. Cl.<sup>2</sup> C07C 63/52



Twórcy wynalazku: Stanisław Kotlicki, Wiesław Buchowiecki, Henryk Zając, Jordan Zjawiony

Uprawniony z patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne, Pabianice (Polska)

### Sposób wytwarzania pochodnych kwasu $\alpha$ -fenylopropionowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 2—5 atomach węgla, korzystnie rodnik izobutyloowy, cykloalkilowy o 3—7 atomach węgla, lub rodnik acylowy.

Z brytyjskiego opisu patentowego nr 971700 znany jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego polegający na reakcji alkilu podstawionego acetofenonu z cjanowodorem, a następnie hydrolizie grupy cjanowej, oderwaniu cząsteczki wody i uwodornieniu.

Inna metoda polega na przekształceniu alkiloacetofenonu w reakcji Willgerodta w kwas alkilofenylooctowy, przetworzenie jego w ester kwasu malonowego, który w wyniku metylowania, hydrolizy i dekarboksylacji tworzy żądany kwas  $\alpha$ -fenylopropionowy.

Znany jest także z opisu patentowego polskiego nr 68998 sposób polegający na przeprowadzeniu alkiloacetofenonu przez kondensację Darzensa w ester glicydowy, który przekształca się w znany sposób w podstawiony aldehyd  $\alpha$ -fenylopropionowy, a następnie utlenia, otrzymując odpowiedni kwas  $\alpha$ -fenylopropionowy. Stwierdzono, że związki o ogólnym wzorze 1 można wytwarzać nowym sposobem.

Sposób według wynalazku pozwala uniknąć niedogodności wynikających z przytoczonych opisów patentowych, jak np.: dekarboksylacji w wysokiej temperaturze, katalitycznego uwodornienia pod ci-

2

śnieniem oraz stosowania aktywnych metali jak sód i potas. Sposób według wynalazku daje znaczne korzyści, ponieważ jako związek wyjściowy stosuje się szeroko dostępny etylobenzen, umożliwiając wytwarzanie czystych pochodnych kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego w skali przemysłowej.

Sposób według wynalazku, zgodnie z przedstawionym schematem 1, polega na acylowaniu etylobenzenu związkami o ogólnym wzorze 2, w którym R<sub>1</sub> oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla a X — oznacza grupę hydroksylową lub resztę R<sub>1</sub>COO, gdzie R<sub>1</sub> ma podane wyżej znaczenie, selektywnemu bromowaniu otrzymanego związku o ogólnym wzorze 3, w którym R<sub>1</sub> ma podane wyżej znaczenie wymianie znanymi metodami bromu na grupę nitrylową i jej hydrolizie, oraz na redukcji grupy karbonylowej —C=O do —CH<sub>2</sub>—O. Acylowanie etylobenzenu związkami o ogólnym wzorze 2 prowadzi się korzystnie poprzez reakcję Fridel-Craftsa w środowisku bezwodnym, stosując w charakterze rozpuszczalnika nadmiar etylobenzenu. Jako katalizatora reakcji stosuje się kwasy Lewisa, korzystnie chlorek glinowy, a reakcję prowadzi w temperaturze 5—10°C. W wyniku reakcji otrzymuje się odpowiedni keton, który poddaje się selektywnemu bromowaniu.

Okazało się, że postępując sposobem według wynalazku, można przeprowadzić selektywne bromowanie otrzymanego ketonu, np. p-izobutyryloetylobenzenu umożliwiające po dalszych etapach postę-

powania otrzymanie odpowiedniego kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego, np. kwasu p-izobutylo- $\alpha$ -fenylopropionowego. Mimo występowania w cząsteczce ketonu o ogólnym wzorze 3 kilku aktywnych wodorów mogących ulec wymianie na brom, selektywne bromowanie sposobem według wynalazku korzystnie N-bromoimidem kwasu bursztynowego prowadzi do otrzymania wyłącznie  $\alpha$ -bromopochodnych etylobenzenu np. p-izobutyrylo- $\alpha$ -bromoetylobenzenu.

Reakcję bromowania prowadzi się najkorzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, np. czterochlorku węgla, w łagodnych warunkach temperaturowych, najlepiej w temperaturze 40–80°C. Wymianę bromu na grupę nitylową i jej hydrolizę prowadzi się ogólnie znanymi metodami. Natomiast redukcję grupy karbonylowej prowadzi się korzystnie sposobem według wynalazku według zmodyfikowanej metody Wolfa-Kishnera w stężonym alkalicznym roztworze hydrazyny bez wysoko wrzącego rozpuszczalnika. Otrzymane według wynalazku surowe kwasy p-alkilo- $\alpha$ -fenylopropionowe oczyszcza się przez krystalizację, najlepiej z wyższych węglowodorów, np. heksanu. Pochodne kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego posiadają własności terapeutyczne, a mianowicie przeciwwzapalne i przeciwbólowe.

Przykład I. 106,5 g (1 ml) chlorku kwasowego kwasu izomasłowego rozpuszcza się w 500 ml etylobenzenu i mieszaninę oziębia się do temp. 5°C.

Do roztworu dodaje się porcjami bezwodnego chlorku glinowego (147 g 1,1 mol) w ciągu 1,5 godz. tak, by temperatura w czasie reakcji utrzymywała się w granicach 5–10°C. Mieszaninę wylewa się na 1 kg lodu, oddziela warstwę organiczną, którą przemywa się wodą, a następnie suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Oddestylowuje się nadmiar etylobenzenu, a pozostałość destyluje pod próżnią, zbierając frakcję wrzącą w 105–110°C przy 5 mm Hg,  $n_D^{20}=1,5159$ . Otrzymuje się 125 g (75%) p-izobutyryloetylobenzen.

Przykład II. W 500 ml czterochlorku węgla rozpuszcza się 187 g (0,5 mol) p-izobutyryloetylobenzenu i 84 g 0,5 mol imidu kwasu N-bromobursztynowego i powoli ogrzewa do temperatury wrzenia. Po dwóch godzinach roztwór chłodzi, odsącza stałą pozostałość, przemywa niewielką ilością chloroformu. Przesącza płucze się najpierw 10% roztworem NaOH, potem wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i zateża przez oddestylowanie 300 ml chloroformu. Pozostałość chłodzi i odsącza wykryształizowany p-izobutyrylo- $\alpha$ -bromoetylobenzen. Otrzymuje się 95 g produktu (75%) o temperaturze wrzenia 110–115°C przy 1 mm Hg  $n_D^{20}=1,5550$ .

Przykład III. W 200 ml dwumetyloformamidu (DMF) zawieszają się 27,2 g (0,55 mol) cjanku sodowego chłodzi do 10° i podczas dobrego mieszania dodaje się powoli 125,5 g (0,5 mol) -bromoetylofenylo-izobutyloketonu rozpuszczonego w 200 ml DMF

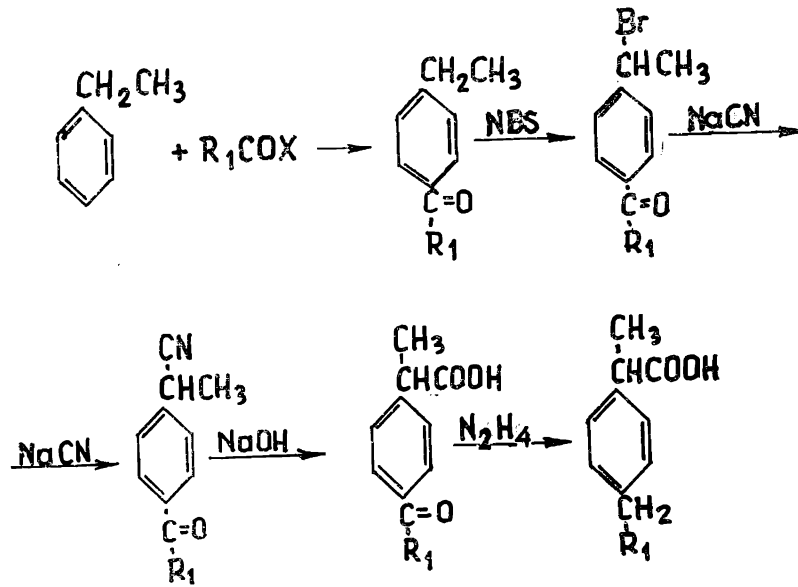
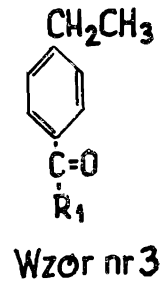
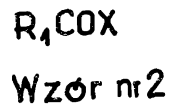
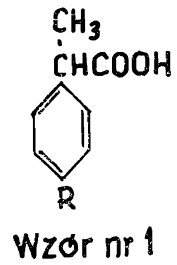
tak, by temperatura nie przekroczyła 20° i miesza 3 godziny. Mieszaninę wylewa na 80 g lodu i ekstrahuje benzenem. Ekstrakt benzenowy suszy bezwodnym siarczanem sodowym i zateża przez destylację. Pozostałość chłodzi do 10° i odsącza wykryształizowany nityl. Otrzymuje się 65 g (65%) p(izobutyrylo)fenylo- $\alpha$ -metyloacetonitrylu o t.t. 88–91°C. Przekryształizowany z heksanu topi się w temperaturze 90–91°C.

Przykład IV. 50 g (0,25 mol) surowego nityrylu otrzymanego według przykładu III ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 2 godziny w 15% etanolowym roztworze wodorotlenku potasowego. Dodaje wody i oddestylowuje etanol. Pozostałość przemywa chloroformem, oddziela wodną warstwę, którą oczyszcza się węglem aktywnym w temperaturze 60°C. Przesączone roztwór zakwasza stężonym kwasem solnym i odsącza wytrącony kwas. Otrzymuje się 44 g (80%) produktu o temperaturze 80–82°C. Po krystalizacji z octanu etylowego 83–84°C kwas p/-izobutyrylo(fenylo)propionowy.

Przykład V. Roztwór 22 g (0,1 mola) kwasu 2/-4-izobutyloketofenylo/-propionowego w 25 g (85%) hydrazynie ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny, chłodzi do 50°C dodaje 22 g wodorotlenku potasowego i ponownie ogrzewa we wrzeniu przez 2 godziny. Po ochłodzeniu do 70°C dodaje 100 ml wody i zakwasza stężonym kwasem solnym. Otrzymany roztwór ekstrahuje się chloroformem, rozdziela, ekstrakt chloroformowy suszy bezwodnym siarczanem sodowym, zateża przez oddestylowanie chloroformu i odstawia do krystalizacji. Surowy produkt przekryształizowuje się z heksanu i otrzymuje 18,5 g kwasu 2/4-izobutylofenylo/-propionowego, o t.t. 75–76°C, co stanowi 90% wydajności.

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 2–5 atomów węgla, cykloalkilowy, zawierający 3–7 atomów węgla, **znamienny tym**, że etylobenzen acyluje się związkami alkilokarbonyłowymi o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, X oznacza grupę hydroksylową, halogen lub resztę  $R_1COO$  gdzie  $R_1$  ma podane wyżej znaczenie, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie poddaje się selektywnemu bromowaniu w pozycji  $\alpha$  przy użyciu korzystnie N-bromoimidu kwasu bursztynowego, znanymi metodami wymienia brom na grupę nitylową, którą również znanymi metodami hydrolizuje się do grupy karboksylowej, a grupę ketonową redukuje do węglowodoru korzystnie za pomocą wodzianu hydrazyny w alkalicznym środowisku.



Schemat 1