



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIŚ PATENTOWY

Nr 47901

Kl. 12 o, 14
Kl. internat. C 07 c

Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa“*)

Łódź, Polska

Sposób wytwarzania kwasów α -alkiloksy- α -dwufenylooctowych

Patent trwa od dnia 19 listopada 1962 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kwasów α -alkiloksy- α , α -dwufenylooctowych, tak zwanych eterokwasów, w których alkil oznacza rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izo-propylowy, butylowy, izo-butylowy, amylowy itd.

Znane są liczne sposoby wytwarzania omawianych kwasów. Jeden z nich (Liebigs Ann. 1912, 390 str. 374) opiera się na przeprowadzeniu kwasu benzylowego w bromek kwasu α -bromo- α -dwufenylooctowego a następnie w ester metylowy lub etylowy kwasu α -metoksy- lub etoksy- α -dwufenylooctowego, który po oczyszczeniu na drodze destylacji w wysokiej próżni zmydla się alkoholowym roztworem ługu potasowego i po zakwaszeniu wydziela krystaliczny kwas. Stosowany do reakcji z kwasem benzylowym trójbromek fosforu jest trudny do wytwarzania ze względu na bezpieczeństwo oraz kłopotliwy w stosowaniu.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są prof. dr Anna Chrzęszcewska i mgr Nikodem Iciek.

W podobny sposób otrzymuje się kwasy α -etoksy-, α -n-propoksy-, α -izo-propoksy- i α -n-butoksy- α -dwufenylooctowe z chlorku kwasu α -chloro- α , α -dwufenylooctowego otrzymanego przez traktowanie kwasu benzylowego chlorkiem tionylu (Helvetica Chimica Acta 1951 str. 373).

Inny znany sposób (Chemical Abstracts 1957 str. 13819) polega na wprowadzaniu alkoholowego roztworu kwasu α -chloro- α , α -dwufenylooctowego do alkoholanu sodu, ogrzewaniu w celu przeprowadzenia reakcji, oddestylowaniu alkoholu, rozpuszczeniu w wodzie i ekstrahowaniu eterem etylowym, zakwaszeniu wodnego roztworu i ponownym ekstrahowaniu eterem. Z ekstraktu tego po odpędzeniu eteru krystalizuje się gotowy produkt. Sposób ten wykazuje tę wadę, że wskutek silnej reakcji egzotermicznej w pierwszej fazie procesu, powstają produkty uboczne, a poza tym jest niebezpieczny ze względu na stosowanie eteru.

Stwierdzono, że można otrzymać kwasy α -al-

kiloksy- α,α -dwufenylooctowe z pominięciem omówionych trudności, jeżeli do alkoholu sodu, sporządzonego z odpowiedniego alkoholu jak metylowy, etylowy, n-propylowy, izo-propylowy, n-butyłowy, izo-butyłowy, n-amyłowy, izo-amyłowy, i schłodzonego do temperatury około 0°C wkropi się roztwór kwasu α -chloro- α,α -dwufenylooctowego w bezwodnym benzenie i mieszając utrzyma masę reakcyjną w tej temperaturze w ciągu 1—2 godzin, po czym ogrzeje pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia aż do zakończenia reakcji. Otrzymany produkt po ostudzeniu przesącza się i z przesączu odziera rozpuszczalnik i alkohol na drodze destylacji azeotropowej. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku na gorąco np. w kwasie octowym lodowatym, etanolu, dodaje węgla aktywnego i sączy. Z przesączu, po oziębieniu wypadają kryształy odpowiedniego kwasu, które przemywa się wodą i suszy.

Przykład I. Do kolby trójszyjnej 1,5 l zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, wprowadza się 150 ml absolutnego metanolu i po uruchomieniu mieszadła małymi porcjami 12 g czystego sodu metalicznego. Kolbę należy chłodzić wodą, gdyż reakcja jest bardzo egzotermiczna. Po przereagowaniu sodu do końca zawartość kolby schładza się na łaźni z lodem i solą do temperatury około 0°C i przy silnym mieszaniu zawartości kolby wkrapla się uprzednio przygotowany roztwór 124 g kwasu α -chloro- α,α -dwufenylooctowego w 750 ml suchego benzenu w ciągu 1-ej godziny. Po wkropleniu roztworu kwasu dalej miesza się i chłodzi produkt reakcji w ciągu 2-ch godzin. Po tym czasie ogrzewa się masę reakcyjną na łaźni wodnej, utrzymując temperaturę wrzenia rozpuszczalnika, w ciągu 5-ciu godzin przy ciągłym mieszaniu. Po zakończeniu procesu masę poreakcyjną odstawia się na noc.

Na drugi dzień produkt reakcji przesącza się na lejku sitowym. Przesącz przenosi się do 2 l kolby destylacyjnej, dodaje się 50 ml wody destylowanej i oddestylowuje rozpuszczalnik na łaźni wodnej. Do pozostałego w kolbie żółtego oleju wprowadza się 200 ml kwasu octowego lodowatego i 150 ml wody destylowanej oraz 3 g węgla aktywnego. Zawartość kolby ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i gorący roztwór przesącza się powoli przez sączek fałdowany. Do gorącego przesączu wprowadza się powoli przy mieszaniu jeszcze 150 ml wody de-

stylowanej i otrzymany roztwór odstawia się do krystalizacji. Po 2-ch dniach otrzymany krystaliczny produkt odsącza się na lejku sitowym i przemywa kilka razy zimną wodą destylowaną. Produkt suszy się na powietrzu, a następnie w próżni. Uzyskuje się około 110 g czystego kwasu α -metoksy-, α,α -dwufenylooctowego o temperaturze topnienia = $104\text{—}106^{\circ}\text{C}$ z wydajnością około 80%.

Przykład II. Do kolby trójszyjnej o pojemności 1,5 l zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, wprowadza się 120 ml absolutnego alkoholu etylowego i po uruchomieniu mieszadła 8 g czystego sodu metalicznego małymi porcjami. Kolbę chłodzi się zimną wodą. Po przereagowaniu sodu schładza się zawartość kolby do temperatury około 0°C i wolno wkrapla uprzednio przygotowany roztwór 82 g kwasu α -chloro- α,α -dwufenylooctowego w 500 ml suchego benzenu w czasie 1-ej godziny. Po wkropleniu roztworu kwasu miesza się i chłodzi na łaźni z lodem i solą jeszcze 2 godziny. Po tym czasie zawartość kolby ogrzewa się w ciągu 5-ciu godzin przy mieszaniu i słabym wrzeniu rozpuszczalnika. Na drugi dzień osad odsącza się na lejku sitowym i przemywa osad benzenem. Uzyskany przesącz przenosi się do 2 l kolby destylacyjnej, dodaje 40 ml wody destylowanej i rozpuszczalnik oddestylowuje się. Do pozostałego oleju wprowadza się 200 ml alkoholu etylowego i 80 ml wody destylowanej, ogrzewa do wrzenia z węglem aktywnym i gorący roztwór przesącza się przez fałdowany sączek. Na drugi dzień z roztworu krystalizuje kwas α -etoksy-, α,α -dwufenylooctowy w postaci płytek. Otrzymany krystaliczny produkt odsącza się na lejku sitowym i przemywa kilka razy wodą destylowaną, suszy na powietrzu a następnie w suszarce próżniowej. Otrzymuje się 58 g czystego kwasu α -etoksy-, α,α -dwufenylooctowego o temperaturze topnienia $112\text{—}114^{\circ}\text{C}$. Z ługów pokrystalizacyjnych po rozcieńczeniu wodą otrzymuje się jeszcze 12 g kwasu.

Kwas ten można krystalizować z rozcieńczonego kwasu octowego. Rozpuszcza się on w etanolu, eterze, chloroformie, kwasie octowym i benzenie. Trudno rozpuszcza się w wodzie.

Przykład III. Do kolby trójszyjnej 1,5 l, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, wprowadza się 200 ml absolutnego alkoholu n-propylowego i małymi porcjami 10 g metalicznego sodu. Po przereagowaniu sodu zawartość kolby ochładza się na łaźni z lodem

i solą kuchenną do temperatury około 0°C. Następnie wkrapla się uprzednio przygotowany roztwór 105 g kwasu α -chloro- α,α -dwufenylooctowego w 750 ml suchego benzenu w ciągu 1 godziny przy silnym mieszaniu zawartości kolby i jej chłodzeniu.

Dalej produkt reakcji chłodzi się i miesza w ciągu 2-ch godzin. Po tym czasie kolbę ogrzewa się na łaźni wodnej i utrzymuje temperaturę masy reakcyjnej tak, aby odbywało się słabe wrzenie rozpuszczalnika w ciągu 5-ciu godzin. Pod koniec procesu dodaje się 3 g węgla aktywnego, doprowadza do wrzenia i odstawia się produkt poreakcyjny do wystygnięcia i odstawia na noc. Na drugi dzień masę poreakcyjną przesącza się na lejku sitowym. Przesącz przenosi się do kolby destylacyjnej, dodaje 50 ml wody i oddestylowuje azeotropowo rozpuszczalnik.

Do pozostałego żółtego oleju wprowadza się 300 ml kwasu octowego lodowatego i 100 ml wody destylowanej, dodaje się 3 g węgla i ogrzewa pod chłodnicą do wrzenia. Gorący roztwór przesącza się przez fałdowany sącdek, a przesącz odstawia do krystalizacji, po dodaniu jeszcze 180 ml wody destylowanej. Po dwóch dniach krystaliczny produkt odsącza się i przemyma kilka razy wodą destylowaną, suszy na powietrzu i w suszarce próżniowej. Uzyskuje się 78 g krystalicznego kwasu α -n-propoksy- α,α -dwufenylooctowego o temperaturze topnienia 122—124°C.

Przykład IV. Do kolby trójszyjnej 1,5 l, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, wprowadza się 150 ml alkoholu n-butyłowego absolutnego i małymi porcjami 7 g sodu metalicznego. Po przereagowaniu sodu zawartość kolby schładza się do temperatury około 0°C i wkrapla uprzednio przygotowany roztwór 70 g kwasu α -chloro- α,α -dwufenylooctowego w 400 ml suchego benzenu w ciągu 30 minut. Następnie produkt reakcji miesza się i chłodzi dalej w ciągu 2-ch godzin.

Po tym czasie zawartość kolby ogrzewa się na łaźni wodnej przy słabym wrzeniu rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 go-

dzin. Na drugi dzień masę poreakcyjną przesącza się na lejku sitowym, a otrzymany przesącz przenosi do kolby destylacyjnej, dodaje 50 ml wody destylowanej i oddestylowuje się rozpuszczalnik azeotropowo. Do pozostałego żółtego oleju wprowadza się 150 ml kwasu octowego lodowatego i 30 ml wody destylowanej, dodaje się 2 g węgla aktywnego i ogrzewa się utrzymując w stanie wrzenia przez 5 minut. Gorący roztwór przesącza się przez fałdowany sącdek i do przesączu dodaje się jeszcze 15 ml wody destylowanej, a utworzony roztwór odstawia się do krystalizacji.

Z roztworu krystalizuje produkt w postaci płytek. Na drugi dzień wykrystalizowany kwas odsącza się i przemyma kilka razy wodą destylowaną. Otrzymany kwas suszy się na powietrzu, a następnie w suszarce próżniowej.

Otrzymuje się 56 g czystego kwasu α -n-butoksy- α,α -dwufenylooctowego o temperaturze topnienia 128—130°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasów α -alkiloksy- α,α -dwufenylooctowych na drodze reakcji kwasu α -chloro- α,α -dwufenylooctowego z alkoholanem sodu odpowiedniego alkoholu alifatycznego, znamienny tym, że do alkoholanu sodu schłodzonego do temperatury około 0°C wkrapla się roztwór kwasu α -chloro- α,α -dwufenylooctowego w bezwodnym benzenie i mieszając utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1—2 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia aż do zakończenia reakcji, po czym produkt reakcji wydziela się przez przesączenie, usuwa z niego rozpuszczalnik i alkohol, rozpuszcza na gorąco w odpowiednim rozpuszczalniku, zwłaszcza w kwasie octowym lodowatym lub etanolu i w znany sposób oczyszcza na drodze krystalizacji.

Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne
„Polfa”

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy