



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218511
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 47/228

[22] Přihlášeno 26 08 81
[21] (PV 6363-81)

[40] Zveřejněno 25 06 82

[45] Vydáno 15 03 85

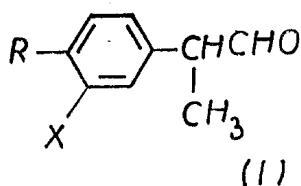
[75]
Autor vynálezu

PALEČEK JAROSLAV ing., PRAHA, SVOBODA JIŘÍ ing.,
MARIÁNSKÉ LÁZNĚ, LUTIŠANOVÁ MARTA,
KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc., DĚDEK VÁCLAV ing. CSc. prof.,
MOSTECKÝ JIŘÍ ing. DrSc. prof., PRAHA

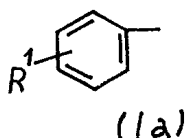
(54) Způsob výroby 2-(substituovaných fenyl)propionaldehydů

1

Vynález se týká způsobu výroby 2-(substituovaných fenyl)propionaldehydů obecného vzorce I



kde R značí vodík nebo alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce Ia,



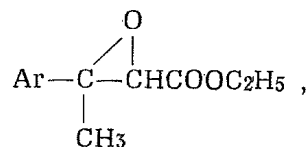
kde R¹ značí vodík nebo alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atom halogenu, jako fluor, chlor nebo trifluormethylovou skupinu, X značí vodík, fluor, chlor nebo trifluormethylovou skupinu.

Uvedená skupina látek obecného vzorce I tvoří významnou skupinu meziproduktů, které slouží k přípravě derivátů 2-fenylpropio-

2

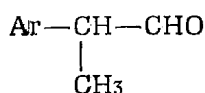
nové kyseliny. Tyto kyseliny jsou významnými léčivy v humánní medicíně [Nature 181, 773 [1958]] s protizánětlivými účinky při zánětech kloubů a jejich okolí. Analgetické protizánětlivé, analgetické a antipyretické účinky, vyšší než deriváty kyseliny salicylové, vykazují i látky obecného vzorce I.

Doposud známé způsoby výroby a přípravy látek obecného vzorce I využívají Darzensovy kondenzace [viz Čs. pat. spisy 140 226, Chem. Rev. 55, 283 (1955), Organic Reactions Vol. V. str. 413 (1957), Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) díl 7/1, str. 326 (1954)], to je reakce substituovaného acetofenonu s chloroctanem ethylnatým v inertní atmosféře a přítomnosti silně bazických činidel. Tímto způsobem připravený glycidoester A,



(A)

kde Ar značí substituovaný fenylový zbytek, po hydrolýze a dekarboxylaci poskytne žádaný aldehyd B,

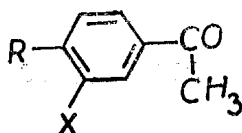


(B),

kde Ar má shora uvedený význam.

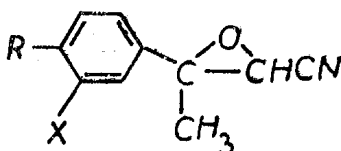
Tento postup výroby aldehydů má řadu nevýhod. Reakci je nutné provádět v absolutizovaných rozpouštědlech v inertní atmosféře za použití nebezpečných reagentů jako sodíku, natriumhydridu nebo natriumamidu. Získávání čistého glycidoesteru z reakční směsi po Darzensově kondenzaci je obtížné. Je třeba vždy oddělit nezreagovaný výchozí substituovaný acetofenon a některé vedlejší nežádoucí látky vzniklé při reakci.

Na tyto postupy navazuje způsob podle vynálezu, který doposud známé nevýhody odstraňuje. Předmětem vynálezu je způsob výroby 2-substituovaných fenylpropionaldehydů obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se na substituovaný acetofenon obecného vzorce II,



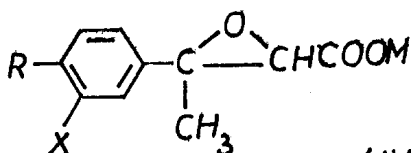
(II)

kde R a X mají shora uvedený význam, působí chloracetonitrilem v silně alkalickém prostředí v dvofázovém systému vodná fáze—organická fáze za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu při teplotě 25 až 70° Celsia. Získaný glycidonitril obecného vzorce III,



(III)

kde R a X mají shora uvedený význam, se hydrolyzuje roztokem hydroxidu ve vodně alkalickém prostředí na sůl glycidokyseliny obecného vzorce IV,



(IV)

kde R a X mají shora uvedený význam a M značí kov ze skupiny alkalických kovů nebo alkalických zemin. Po uvolnění kyseliny a následující dekarboxylaci se získá žádaný aldehyd obecného vzorce I.

Výhodou podle vynálezu je jednoduché provedení reakce, levná činidla a snadné

zpracování reakční směsi. Tímto postupem připravené aldehydy se jednoduše izolují destilací nebo krystalizací v dostatečně čisté formě k přípravě substituovaných propionových kyselin.

Způsob podle vynálezu je demonstrován na několika příkladech.

Příklad 1

2-fenyl-3-kyan-2-methyloxiran

(III, R = H, X = H)

Ke směsi 13,2 g acetofenonu, 20 ml 50% louhu sodného, 0,6 g benzyltriethylamoniumchloridu ve 30 ml benzenu bylo po kapkách za intenzivního míchání přidáno 8,4 g chloracetonitrilu během 15 minut při teplotě 10 až 20 °C. Po dalších 30 minutách míchání při této teplotě byla organická fáze oddělena a vodná extrahována 2krát 10 ml benzenu. Spojené organické podíly byly promyty vodou (10 ml), vysušeny síranem hořečnatým a rozpouštědla oddestilována. Destilací zbytku bylo získáno 11,2 g produktu vzorce III, t. v. 133 až 137 °C při 2,13 kPa. Spektrální charakteristiky jsou v soulase s navrženou strukturou.

Příklad 2

2-fenylpropionaldehyd

(I, R = X = H)

Směs 9,51 g 2-fenyl-3-kyan-2-methyloxiranu, 50 ml 10% louhu sodného a 60 ml ethanolu byla zahřívána k varu 10 hodin (do ukončení vývoje amoniaku). Potom byla rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce a k pevnému zbytku bylo přidáno 30 ml směsi ethanol—ether (1:1), sůl kyseliny odsáta, rozpuštěna v 25 ml vody a po okyselení 10 ml konc. kyseliny solné byla směs zahřívána na vroucí vodní lázni 1,5 hodiny. Po ochlazení vyloučená olejová vrstva byla oddělena a vodná fáze extrahována 2krát 10 ml benzenu. Organické vrstvy byly po spojení promyty vodou (5 ml), vysušeny síranem hořečnatým a rozpouštědla odpařena. Frakcionací zbytku bylo získáno 6,1 g produktu t. v. 86 až 87 °C při 2,13 kPa, jehož spektrální charakteristiky jsou v soulase s navrženou strukturou. Pomocí plynové chromatografie bylo zjištěno, že produkt obsahuje 98,8 % látky.

Příklad 3

2-(4-isobutylfenyl)-3-kyan-2-methyloxiran

(III, R = (CH₃)₂CHCH₂; X = H)

Ke směsi 40,9 g 4-isobutylacetofenonu, 1,2 gramu benzyltriethylamoniumchloridu, 40 ml 50% louhu sodného a 50 ml benzenu bylo za míchání přidáno 16,7 g chloracetonitrilu při teplotě reakční směsi 10 až 15 °C.

Po analogickém zpracování jako v příkladu 1 bylo po frakcionaci na koloně získáno 29,5 g produktu t. v. 120 až 125 °C při tlaku 93 Pa. Struktura látky byla potvrzena pomocí hmotnostního a infračerveného spektra.

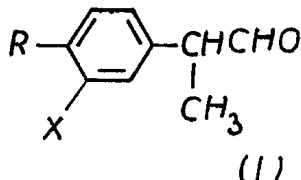
Příklad 4

2-(4-bifenylyl)-3-kyan-2-methyloxiran
(III, R = C₆H₅; X = H)

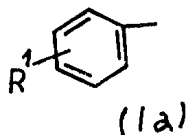
Ke směsi 14,3 g acetyl-bifenyly, 14 ml 50% louhu sodného, 0,3 g methyltrioktylamoniumchloridu, 30 ml benzenu a 7 ml acetonitrilu byla za intenzivního míchání při teplotě reakční směsi přidáno 6,1 g chloracetonnitrilu během 25 minut. Po dalších 40 minutách míchání při této teplotě byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1. Krystalizací zbytku bylo získáno 12,6 g produktu t. t. 72 až 94 °C (směs geometrických isomerů). Tuto směs se podařilo rozdělit pomocí chromatografie na sloupci silikagelu na isomer s t. t. 104 až 105 °C a na isomer t. t. 86,5 až 88,0 °C. Spektrální charakteristiky jsou v soulase s navrženou strukturou.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-(substituovaných fenyl)propionaldehydů obecného vzorce I,



kde R značí vodík nebo alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce Ia,



kde R¹ značí vodík nebo alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atom halogenu jako fluor, chlor nebo trifluormethylovou skupinu,

X značí vodík, fluor, chlor nebo trifluormethylovou skupinu, vyznačený tím, že se na substituovaný acetofenon obecného vzorce II,

Příklad 5

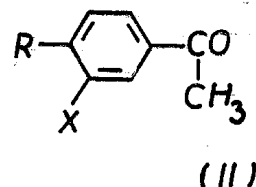
2-(4-isobutylfenyl)propionaldehyd
[I; R = (CH₃)₂CHCH₂, X = H]

K 12,4 g oxiramu III, R = (CH₃)₂CHCH₂, X = H, bylo přidáno 50 ml 10% louhu sodného, 60 ml ethanolu a reakční směs zahřívána 12 hodin k varu. Po analogickém zpracování jako v příkladu 2 bylo frakcionací získáno 6,25 g produktu t. v. 85 až 87 °C při 93 Pa, který obsahuje podle chromatografie plynové 98,4 % látky. Hmotnostní spektrum je v soulase s navrženou strukturou.

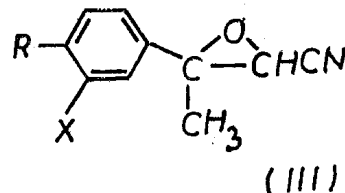
Příklad 6

2-(3-fluorfenyl)-3-kyan-2-methyloxiran
(III; R = H, X = F)

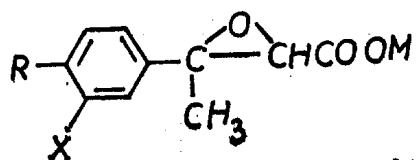
Ke směsi 15,2 g 3-fluoracetofenonu (t. v. 80 až 82 °C/1,2 kPa), 20 ml 50% louhu sodného, 0,5 g trioktylmethylamonium chloridu ve 30 ml toluenu bylo po kapkách za intenzivního míchání přidáno 8,6 g chloracetonnitrilu při teplotě reakční směsi 10 až 15 °C. Potom bylo pokračováno jako v příkladu 1. Destilací bylo získáno 12,5 g produktu t. v. 140 až 143 °C/2,1 kPa, jehož struktura je v soulase se spektrálními údaji.



kde R a X mají shora uvedený význam, působí chloracetonnitrilem v alkalickém prostředí v dvoufázovém systému vodná fáze — organická fáze za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu při teplotě 25 až 70 °C a získaný glycidonitril obecného vzorce III,



kde R a X mají shora uvedený význam, se hydrolyzuje vodně alkoholickým roztokem hydroxidu na sůl glycidokyseliny obecného vzorce IV,



(IV)

kde R a X mají shora uvedený význam a M značí kov ze skupiny alkalických kovů nebo alkalických zemin, která po okyselení silnou anorganickou kyselinou a následující dekarboxylací poskytne žádaný aldehyd obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že k vytvoření alkalického prostředí se po-

užije hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako organická fáze použije odpovídající acetofenon nebo organické rozpouštědlo jako benzen, toluen, acetonitril, dichlormethan.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako katalyzátor fázového přenosu použijí kvartérní soli jako triethylbenzylamoniumchlorid, trioktylmethylamoniumchlorid nebo tributylcetylfosfoniumbromid.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se hydrolysa glycidonitrilu provádí hydroxidem sodným, draselným nebo vápenatým.

6. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že jako silná anorganická kyselina se použije kyselina chlorovodíková nebo sírová.