



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

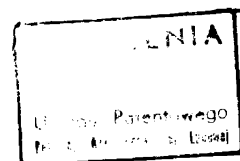
Int. Cl.³ C07C 63/52

Zgłoszono: 83 01 18 (P. 240208)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 83 11 21

Opis patentowy opublikowano: 1986 09 30



Twórca wynalazku: Bogdan Wilk

Uprawniony z patentu tymczasowego: Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego —
Akademia Rolnicza,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania para-podstawionych kwasów 2-fenyloalkanowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania para-podstawionych kwasów 2-fenyloalkanowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza prosty lub rozgałęziony podstawnik alkilowy o 1–4 atomach węgla.

Kwasy te posiadają własności terapeutyczne, a mianowicie przeciwpalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Pochodna kwasu fenylopropionowego, o handlowej nazwie Ibuprofen jest znanym lekiem stosowanym w chorobach gośćcowych.

Istnieje szereg sposobów otrzymywania tych kwasów. Według polskiego opisu patentowego nr 95 673 etylobenzen poddaje się acylowaniu, następnie bromuje N-bromoimidem kwasu bursztynowego, wymienia brom na grupę nitrylową za pomocą cyjanku sodowego, hydrolizuje, zaś grupę acylową redukuje metodą Wolffa-Kischnera do węglowodoru. W japońskim opisie patentowym (77 108 950) opracowano sposób redukcji grupy karbonylowej para-podstawionych kwasów 1-arylokarboksylowych oraz ich estrów, jednak nie podano sposobu otrzymywania związków wyjściowych, które biorąc pod uwagę opis patentowy nie są łatwe do otrzymania.

Stwierdzono, że związki o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie można otrzymać nowym prostym sposobem.

Sposób według wynalazku pozwala uniknąć wieloetapowości syntezy oraz drogich jak N-bromoimid kwasu bursztynowego, bądź niebezpiecznych jak cyjanek sodowy i dwusiarczek węgla substratów. Główne substraty stosowane w syntezie o wzorze 2 takie jak ester metylowy kwasu 2-fenylopropanowego, amid kwasu 2-fenylooctowego, amid kwasu 2-fenylomasłowego czy nitryl kwasu 2-fenylopropanowego są łatwo dostępne na rynku. Sposób według wynalazku umożliwia również pominięcie operacji związanych z wyodrębnianiem i oczyszczaniem produktu przejściowego.

Sposób według wynalazku polega na acylowaniu związków o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę nitrylową, karboalkoksylową lub amidową związkami o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę hydroksylową, atom chlorowca lub resztę RCOO, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Produkt acylowania poddaje się pełnej lub częściowej hydrolizie w zależności od rodzaju grupy X i następnie w tym samym reaktorze redukcji metodą Wolffa-Kischnera w znany sposób.

Acylowanie prowadzi się w środowisku bezwodnym, w obecności katalizatorów — kwasów Lewisa, korzystnie chlorku glinowego, w rozpuszczalnikach typowych dla reakcji Friedel-Craftsa takich jak na przykład dwusiarczek węgla czy 1-2-dwuchloroetan, jak również w chlorku metylenu czy chloroformie. Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Powstające w reakcji niewielkie ilości izomeru meta nie przeszkadzają w dalszym etapie syntezy. W wyniku reakcji powstaje związek o wzorze 4, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, który ewentualnie można oczyścić na przykład przez destylację. Związek ten poddaje się ogrzewaniu z roztworem ługu, a następnie dodaje się do tego samego reaktora wodzian hydrazyny i nadal ogrzewa, otrzymując po zakwaszeniu żądany produkt o ogólnym wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

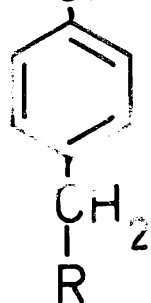
Dla otrzymania czystego kwasu wystarcza dwukrotna krystalizacja. Niekiedy konieczne jest wcześniejsze gotowanie z węglem aktywnym.

Sposób według wynalazku jest bliżej przedstawiony w przykładzie, który jednak nie ogranicza jego zakresu.

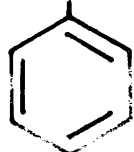
Przykład. Do chłodzonej zawiesiny 29,3 g (0,22 mola) bezwodnego chlorku glinowego w 50 ml suchego chlorku metylenu wkrapla się powoli, mieszając roztwór 12,8 g (0,12 mola) chlorku kwasowego kwasu izomasłowego w 15 ml chlorku metylenu. Mieszanie kontynuuje się przez 30 minut. Następnie wkrapla się powoli, chłodząc nieznacznie 16,4 g (0,10 mola) estru metylowego kwasu 2-fenylpropanowego i miesza dodatkowo 15 minut. Kontynuując mieszanie, ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do wrzenia i utrzymuje w tym stanie przez 5 godzin, do chwili zaprzestania wydzielania się chlorowodoru. Po ochłodzeniu wylewa się do mieszaniny lodu ze stężonym kwasem solnym. Warstwę wodną ekstrahuje się dwukrotnie chlorkiem metylenu, zaś warstwę organiczną oddziela się. Ekstrakty organiczne przemywa się wodą, roztworem wodorowęglanu sodowego i ponownie wodą. Suszy się bezwodnym siarczanem sodowym. Po zateżeniu, destyluje się pod próżnią, zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 125–130°C przy ciśnieniu 316 P. Otrzymuje się 15,9 g estru metylowego kwasu 2-/p-izobutylofenylo/propanowego. Wydajność 68%. 11,7 g (0,05 mola) estru metylowego kwasu 2-/p-izobutylofenylo/propanowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, mieszając z 4,0 g wodorotlenku sodowego i 10 ml wody. Następnie ostrożnie oddestylowuje się wodę i metanol, po czym dodaje 15 ml 85% wodzianu hydrazyny i ogrzewa do wrzenia w ciągu godziny. Chłodzi się nieznacznie, dodaje 4,0 g wodorotlenku sodowego i ponownie ogrzewa do wrzenia przez dodatkową godzinę. Po ochłodzeniu, mieszaninę rozcieńcza się wodą, zakwasza kwasem solnym i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakty organiczne przemywa się dwukrotnie wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodowym, zateża i odstawia do lodówki. Kryształy odsącza się i poddaje krystalizacji z eteru naftowego. Po wysuszeniu w eksykatorze próżniowym nad parafiną otrzymuje się 8,1 g kwasu 2-/4-izobutylofenylo/propanowego o temperaturze topnienia 73–74,5°C. Wydajność 78,6%.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

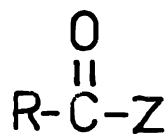
Sposób wytwarzania para-podstawionych kwasów 2-fenylalkanowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza prosty lub rozgałęziony podstawnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę nitrylową, karboalkoksylową lub amidową, poddaje się acylowaniu związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę hydroksylową, atom chlorowca lub resztę RCOO, w której R ma wyżej podane znaczenie, następnie hydrolizuje się i poddaje redukcji, korzystnie w tym samym reaktorze, metodą Wolffa-Kischnera w znany sposób.



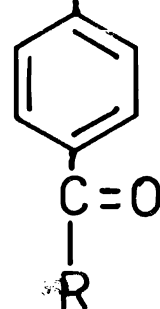
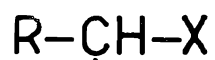
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4