

**POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA**



**URZĄD  
PATENTOWY  
PRL**

# OPIS PATENTOWY 104823

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

Zgłoszono: 17.12.76 (P. 194473)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 17.07.78

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1979

Int. Cl.<sup>2</sup>. C07C 69/38

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Edward Grochowski, Janusz Jurczak, Marek Chmielewski

Uprawniony z patentu: Instytut Chemii Fizycznej PAN, Warszawa;  
Instytut Chemii Przemysłowej,  
Warszawa (Polska)

## Sposób wytwarzania monoestrów kwasów arylomalonowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania monoestrów kwasów arylomalonowych, będących ważnymi półproduktami do syntezy środków leczniczych a w szczególności półsyntetycznych penicylin.

Monoestry kwasów dwukarboksylowych otrzymuje się zwykle przez działanie odpowiednich bezwodników kwasowych na alkohole w obecności zasad organicznych (np. pirydyny, trójetyloaminy itp). Ten sposób postępowania nie może być zastosowany do otrzymywania monoestrów pochodnych kwasu malonowego, ponieważ nie dają one bezwodników kwasowych. Inne metody, polegające na selektywnej estryfikacji jednej z grup karboksylowych, lub częściowej hydrolizie dwuestru są poważnie ograniczone łatwą dekarboksylacją pochodnych kwasów arylomalonowych.

Znana metoda wytwarzania jednego z monoestrów kwasów arylomalonowych, a mianowicie monoestru benzyloвого kwasu fenylomalonowego polega na estryfikacji kwasu fenylomalonowego alkoholem benzylowym w obecności kompleksu chlorku tionylu z dwumetyloformamidem (opis patentowy RFN nr 1963645). Surowiec wyjściowy w tej syntezie, kwas fenylomalonowy otrzymuje się w reakcji fenylooctanu etylu lub cyjanku benzylu ze szczawianem etylowym lub węglanem etylowym w obecności alkoholanów (Org. Synth. Coll. Vol. II 267 i 268; Org. Synth. 30, 43 (1950), amidków lub wodorotlenku sodowego w ciekłym amoniaku (K. Shimo, S. Wakamatsu, T. Kawasaki i M. Nakamura, J. Chem. Soc. Japan 62, 204, 1959).

Trój etapowa synteza monoestru benzyloвого kwasu fenylomalonowego z fenylooctanu etylowego lub cyjanku benzylu, polegająca na kondensacji estrowej, hydrolizie estru kwasu fenylomalonowego do wolnego kwasu i powtórnej estryfikacji tylko jednej grupy karboksylowej, mimo wysokich wydajności poszczególnych etapów daje końcowy produkt z wydajnością jedynie 18–22% licząc na wyjściowy fenylooctan lub cyjanek benzylu. Ponadto etapy kondensacji estrowej i monoestryfikacji wymagają użycia absolutnie suchych rozpuszczalników i niebezpiecznych reagentów takich jak sól, amidek sodowy i chlorek tionylu, co czyni ten znany sposób uciążliwym przy reakcji na skalę przemysłową.

Celem wynalazku było opracowanie takiej syntezy monoestrów kwasów arylomalonowych, która zachodzi w jednym etapie, nie wymaga stosowania skomplikowanej aparatury a produkt otrzymuje się z dużą wydajnością ponad 60%.

Stwierdzono, że cel ten uzyskuje się, jeżeli ester kwasu arylooctowego o wzorze ogólnym  $\text{Ar CH}_2\text{COOR}$ , w którym Ar oznacza fenyl podstawiony fenyl lub naftyl, a R oznacza alkil, benzyl lub aryl, karboksyluje się za pomocą dwutlenku węgla w obecności czynnika zasadowego, takiego jak aryłan metalu alkalicznego, w roztworze nieprotonowego, polarnego rozpuszczalnika, zwłaszcza dwumetyloformamidu lub dwumetylosulfotlenku, lub w mieszaninie z inertnym rozpuszczalnikiem organicznym, takim jak benzen, toluen, ksylen, po czym produkt wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej w dowolny znany sposób.

Jako aryłany metali alkalicznych według wynalazku stosuje się związki o wzorze  $\text{ArOMe}$ , w którym Ar oznacza grupę fenylową ewentualnie podstawioną niższą grupę alkilową, a Me oznacza metal alkaliczny, taki jak sód, potas lub lit.

Proces według wynalazku prowadzi się przepuszczając suchy, gazowy dwutlenek węgla przez roztwór estru kwasu arylooctowego i aryłanu metalu alkalicznego w nieprotonowym polarnym rozpuszczalniku ewentualnie zmieszany z benzenem, ksylenem lub toluenem, przy czym stosunek molowy estru kwasu arylooctowego do aryłanu waha się w granicach od 1 : 1 do 1 : 3.

Reakcję prowadzi się w ciągu 4–8 godzin w temperaturze od pokojowej do  $50^\circ\text{C}$ . Po zakończeniu procesu, mieszaninę rozcieńcza się wodą, po oddzieleniu warstwy organicznej, produkt wydziela się przez parcjalne wykwaszenie wodnego roztworu soli metalu alkalicznego monoestru i fenolu lub łączne wykwaszenie tych związków a następnie oddzielenie produktu od fenolu np. przez ługowanie roztworem kwaśnego węgla sodowego.

Sposób według wynalazku cechują proste operacje, przygotowanie surców wyjściowych nie nastęrcza większych trudności, a proces jest powtarzalny i zapewnia wysoką wydajność produktu końcowego.

**Przykład I.** W reaktorze zaopatrzonym w mieszałdo i nasadkę azeotropową zabezpieczoną rurką z wodorotlenkiem potasowym umieszczono 600 ml toluenu, 141 g fenolu oraz roztwór 60 g wodorotlenku sodowego w 60 ml wody. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godzin odbierając z nasadki 85–90 ml wody. Następnie oddestylowano 450 ml toluenu, mieszaninę reakcyjną ochłodzono do  $40^\circ\text{C}$ , dodano 200 ml suchego dwumetyloformamidu i mieszano do całkowitego rozpuszczenia fenolanu sodowego, po czym dodano 226 g fenyllooctanu benzylowego i całość ochłodzono do  $25^\circ\text{C}$ .

Następnie wymieniono rurkę z KOH na rurkę z żelazem krzemionkowym i rozpoczęto podczas mieszania przepuszczanie osuszonego w płuczce z kwasem siarkowym dwutlenku węgla. Przepuszczanie dwutlenku węgla kontynuowano w ciągu 4 godzin utrzymując temperaturę  $25\text{--}35^\circ\text{C}$  (początkowo lekki efekt egzotermiczny), po czym mieszano jeszcze przez 2 godziny. Po tym czasie roztwór ochłodzono do temperatury  $20^\circ\text{C}$  i dodano zimny roztwór 20 g wodorotlenku sodowego w 700 ml wody.

Następnie, po oddzieleniu warstwy organicznej, roztwór wodny kilkakrotnie ekstrahowano chlorkiem metylenu (100, 200, 300 ml). Połączone warstwy organiczne poddano rozdestylowaniu oddzielając chlorek metylenu, toluen i dwumetyloformamid, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem przedestylowano nieprzereagowany ester (140–145 g). Warstwą wodną po ekstrakcji chlorkiem metylenu zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 2 i ekstrahowano trzykrotnie chlorkiem metylenu (100, 200, 300 ml). Połączone ekstrakty wytrząsano z 500 ml nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodowego. Z warstwy wodnej po powtórny zakwaszeniu kwasem solnym do pH 2 wydzielono przez ekstrakcję chlorkiem metylenu monoester benzylowy kwasu fenylmalonowego o czystości 90–94% w ilości 105–110 g co stanowi 92–95% wydajności w przeliczeniu na przereagowany fenyllooctan benzylu; produkt po krystalizacji z czterochloroetylenem topi się w temperaturze  $76\text{--}78^\circ\text{C}$ . Z warstwy organicznej regenerowano fenol.

**Przykład II.** Postępowano identycznie jak w przykładzie I zastosowano zamiast fenyllooctanu benzylowego 164 g fenyllooctanu etylu i zamiast fenolu, 108 g p-krezolu. Zregenerowano 118 g nieprzereagowanego fenyllooctanu etylu. Otrzymano monoester etylowy o temperaturze topnienia  $49\text{--}50^\circ\text{C}$  i temperaturze wrzenia  $146\text{--}150/10$  mm Hg w ilości 42 g, co stanowi 69% w przeliczeniu na ester wyjściowy.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania monoestrów kwasów arylooctowych, z n a m i e n n y t y m, że ester kwasu arylooctowego o wzorze ogólnym  $\text{Ar CH}_2\text{COOR}$ , w którym Ar, oznacza fenyl, podstawiony fenyl lub naftyl, R oznacza alkil, benzyl lub aryl, karboksyluje się za pomocą dwutlenku węgla w obecności czynnika zasadowego, takiego jak aryłan metalu alkalicznego, w roztworze nieprotonowego, polarnego rozpuszczalnika, zwłaszcza dwumetyloformamidu lub dwumetylosulfotlenku, lub w mieszaninie z inertnym rozpuszczalnikiem takim jak benzen, toluen, ksylen, po czym produkt wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej w dowolny znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako aryłany stosuje się związki o wzorze  $\text{Ar OMe}$ , w którym Ar oznacza grupę fenylową ewentualnie podstawioną niższą grupę alkilową a Me oznacza metal alkaliczny, taki jak sód, potas, lit.