

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

63002

Patent dodatkowy
do patentu _____

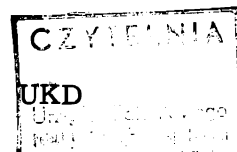
Zgłoszono: 06. X. 1967 (P 122 906)

Pierwszeństwo: 07. X. 1966 Szwajcaria

Opublikowano: 20. VIII. 1971

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c, 63/54



Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania podstawionych kwasów fenylooctowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania podstawionych kwasów fenylooctowych. Wytwarzanie podstawionych kwasów fenylooctowych znane jest np. z opisu patentowego Nr 60218 przy czym otrzymuje się je przez hydrolizę odpowiednio podstawionej α -cyjano-N-fenilo-o-toluidyny.

Stwierdzono, że podstawione kwasy fenylooctowe o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, atom chlorowca do liczby atomowej 17 lub grupę trójfluorometylową, R_2 oznacza wodór lub podstawnik o znaczeniu podanym dla R_1 , R_3 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową albo alkoksylową lub atom chlorowca do liczby atomowej 17, otrzymuje się poddając reakcji związek o wzorze ogólnym 2, z podstawionym chlorowcobenzenem o wzorze ogólnym 3, w którym Hal oznacza brom lub jod, a R_1-R_3 mają wyżej podane znaczenie w obecności środka wiążącego kwas i ewentualnie katalizatora przyspieszającego wymianę chlorowca związanego z pierścieniem aromatycznym.

Według wynalazku reakcja następuje na ogół dopiero w wyższych temperaturach i dlatego prowadzi się ją na przykład w wysokowrzących, obojętnych organicznych rozpuszczalnikach. Można ją jednak prowadzić również w temperaturze wrzenia związku o wzorze ogólnym 3, który stosuje się w nadmiarze i który jednocześnie służy za środowisko reakcyjne. Jako środki wiążące kwasy nadają się na przykład nieorganiczne zasadowe substancje, ta-

2

kie, jak wodorotlenki, węglany lub wodorki sodowe lub potasowe, trzeciorzędowe zasady organiczne, zwłaszcza wysokowrzące, jak na przykład chinolina. Reakcję ewentualnie przyspiesza się stosując katalizatory na przykład sproszkowaną miedź. Spośród substancji wyjściowych o wzorach ogólnych 2 i 3 większa ich część jest znana, a dalsze można wytworzyć analogicznie do znanych.

Otrzymane sposobem według wynalazku kwasy posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza przeciwzapalne, znieczulające i przeciwgorączkowe przy korzystnym wskaźniku terapeutycznym. Można je stosować doustnie lub dożylnie w celu leczenia schorzeń reumatycznych, artretycznych i innych chorób zapalnych. Działanie przeciwzapalne wykazano na zwierzętach, na przykład na świnkach morskich za pomocą próby rumieniowej z nadfioletem oraz na szczurach za pomocą testu z wywołaniem obrzęku przez zastosowanie Bolus alba. Ponadto omawiane kwasy nadają się jako absorbery promieni ultrafioletowych dla celów kosmetycznych, na przykład jako składniki kremów ochronnych przed słońcem, ponieważ absorbują one szkodliwe, powodujące zaczerwienienie promienie o długości fali 290-300 μ , podczas gdy przepuszczają pożądane powodujące zbrązowienie promienie o długości fali ponad 315 μ .

W kwasach o wzorze ogólnym 1 i w odpowiednich poniżej podanych substancjach wyjściowych, rodniki R_1-R_3 jako niższe grupy alkilowe ozna-

czają niezależnie od siebie na przykład grupę metylową lub etylową.

Część wymienionych podstawników może oznaczać także grupę n-propylową, izopropylową, n-butyłową, II-rzęd. butylową lub III-rzęd. butylową. Atomami chlorowca w przypadku rodników R_1 — R_3 są na przykład atomy chloru lub fluoru, R_3 jako niższa grupa alkoksylowa oznacza na przykład grupę metaksylową, etoksylową, n-propoksyłową, n-butoksylową lub izobutoksylową.

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Mieszaninę 13,3 g 2-indolinonu, 50 ml m-bromo- α , α , α -trójfluorotoluenu, 1,0 g pyłu miedziowego i 10,0 g węglanu potasowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 24 godzin, przy czym powoli oddestylowuje się małą ilość bromotrójfluorotoluenu w celu azeotropowego usunięcia powstałej wody. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną odsącza się od nuczcy, osad przez krótki okres czasu ogrzewa do wrzenia w benzenie i ponownie odsącza na filtrze próżniowym. Obydwa przesącze łączy się, po czym odparowuje pod próżnią uzyskaną za pomocą wodnej pompy strumieniowej, a następnie pod wysoką próżnią. Pozostałość roztwarza się w eterze i przemywa trzykrotnie zimnym 1 n roztworem wodorotlenku sodowego. Zasadowy roztwór zakwasza się lekko 1 n kwasem solnym, nasycia chlorkiem sodu i ekstrahuje eterem.

Po odparowaniu roztworu eterowego otrzymuje się czerwony olej, który chromatografuje się na 60-krotnej ilości żelu krzemionkowego. Elucja mieszaniną benzenu, octanu etylu i lodowatego kwasu octowego (94 : 5 : 1) daje w frakcjach 2—7 surowy kwas [o-(α , α , α -trójfluoro-m-toluidyno)-fenylo]-octowy, który oczyszcza się przez ponowną chromatografię i następną krystalizację z mieszaniny eteru i eteru naftowego otrzymując produkt o temperaturze topnienia 113—115°C.

Przykład II. 13,3 g (0,10 mola) 2-indolinonu rozpuszcza się w 50 ml 1-metylo-2-pirolidynonu i w atmosferze azotu zadaje 4,8 g (0,10 mola) 50% zdyspergowanego wodorku sodowego. Po 1 godzinie dodaje się 22,5 g (0,10 mola) m-bromo- α , α , α -trójfluorotoluenu w 20 ml 1-metylo-2-pirolidynonu i 2,0 g pyłu miedziowego. Mieszaninę miesza się w ciągu 22 godzin w temperaturze 150°, a następnie wylewa ją do wody. Roztwór wodno-organiczny zakwasza się do wartości pH = 4, ekstrahuje eterem i roztwór eterowy dokładnie ekstrahuje 2 n roztworem węglanu sodowego.

Przez ostrożne zakwaszanie roztworu węglanu sodowego wytrąca się żółty osad. Otrzymaną zawiesinę ekstrahuje się eterem i roztwór odbarwia się przez dodanie małej ilości węgla aktywowanego w temperaturze pokojowej. Po zagęszczeniu roztworu eterowego w wyparce obrotowej w temperaturze 0—20° i po dodaniu eteru naftowego wytrącają się bezbarwne kryształy kwasu [o-(α , α , α -trój-

fluoro-m-toluidyno)-fenylo]-octowego. Wydajność 2,9 g (10%), temperatura topnienia 113—115° (z mieszaniny eteru i eteru naftowego).

Przykład III. 3,3 g (0,10 mola) 2-indolinonu rozpuszcza się w 50 ml 1-metylo-2-pirolidynonu i w atmosferze azotu zadaje 12,0 g (0,214 mola) wodorotlenku potasowego. Po 1 godzinie dodaje się 22,5 g (0,10 mola) m-bromo- α , α , α -trójfluorotoluenu w 20 ml 1-metylo-2-pirolidynonu i 3,0 g pyłu miedziowego. Mieszaninę miesza się w temperaturze 160° w ciągu 18 godzin, a następnie wylewa ją do wody. Wodno-organiczny roztwór zakwasza się do wartości pH=4, ekstrahuje eterem i roztwór eterowy dokładnie ekstrahuje 2 n roztworem węglanu sodowego.

Przez ostrożne zakwaszenie roztworu węglanu sodowego wytrąca się żółty osad. Otrzymaną zawiesinę ekstrahuje się eterem, a roztwór eterowy odbarwia przez dodanie małej ilości węgla aktywowanego w temperaturze pokojowej. Po zagęszczeniu eterowego roztworu w wyparce obrotowej w temperaturze 0—20° i dodaniu eteru naftowego wytrącają się bezbarwne kryształy kwasu [o-(α , α , α -trójfluoro-m-toluidyno)-fenylo]-octowego. Wydajność 4,2 g (14,5%), temperatura topnienia 113—115° (z mieszaniny eteru i eteru naftowego).

W analogiczny sposób jak w powyższych przykładach można wytworzyć następujące kwasy fenylooctowe:

kwas [o-(2,3-ksylidyno)fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 112°C;

kwas [o-(3-trójfluorometylo-6-chloroanilino)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 94—96°;

kwas [o-(6-metoksy-m-toluidyno)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 105—107°.

Zastrzeżenia patentowe

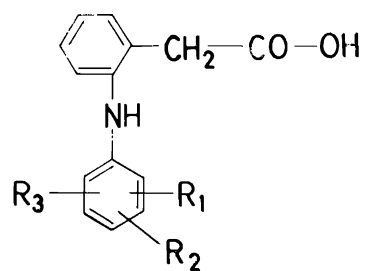
1. Sposób wytwarzania podstawionych kwasów fenylooctowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, atom chlorowca do liczby atomowej 17 lub grupę trójfluorometylową, R_2 oznacza wodór lub podstawnik o znaczeniu podanym dla R_1 , R_3 oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub alkoksylową albo atom chlorowca do liczby atomowej 17, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji z podstawionym chlorowcobenzenem o wzorze ogólnym 3, w którym Hal oznacza brom lub jod, a R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas i ewentualnie katalizatora przyspieszającego wymianę chlorowca związanego z pierścieniem aromatycznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności sproszkowanej miedzi jako katalizatora.

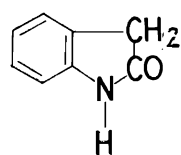
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w nadmiarze związku o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, w temperaturze wrzenia tego związku.

Dokonano jednej poprawki

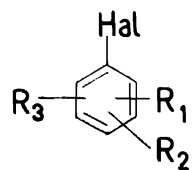




Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3