

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 187 655

A bejelentés napja: (22) 82. 02. 26.

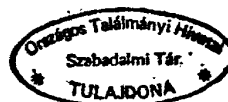
(21) 601/82

A bejelentés elsőbbsége: (33) JP 81. 02. 27. (32) 81. 05. 22. (31) (28 779/81) (78 317/81)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 02. 28.

Megjelent: (45) 1988. 05. 31.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 C 149/40



Feltaláló(k): (72)

INOUE Hirozumi, vegyész, Tokyo-to, HASHIYAMA Tomiki, vegyész, Saitama-ken, JP

Szabadalmaz: (73)

Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Osaka, JP

(54)

ELJÁRÁS

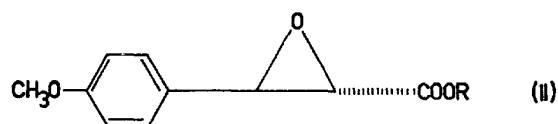
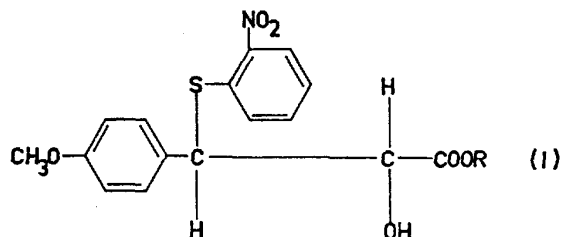
TERO-HIDROXI-3-(4-METOXI-FENIL)-3-(2-NITRO-FENIL-TIO)-PROPIONSAV-ÉSZTER-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű treo-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-(2-nitro-feniltio)-propionsav-észterek előállítására, mely képletben

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, melynek során (II) általános képletű transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidsav-észtert, amelyben R jelentése a fenti, 2-nitro-tiofenollal kondenzáltatunk valamely sav vagy (V) általános képletű vegyület jelenlétében, ahol P értéke 0, 1 vagy 2, q értéke 2 vagy 4, és X halogénatom vagy alkanoilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek koszorúértágító hatóanyag előállításánál fontos intermedierek.



A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű treo-2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-3-(2-nitrofeniltio)-propionsav-észterek előállítására, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-3-(2-nitrofeniltio)-propionsav észter két diasztereomer formában létezhet, azaz eritro- és treo-izomerek formájában a propionsav második és harmadik szénatomján szubsztituált hidroxil és nitrofeniltio csoportok szterikus konfigurációjától függően, és az (I) általános képletű vegyület a treo izomere (azaz az a vegyület, amelyben az említett hidroxil és nitrofeniltio csoportoknak treo-típusa a konfigurációjú) arról ismert, hogy jól használható a diltiazem hidroklorid (kémiái neve: d-3-acetoxi-cisz-2,3-dihidro-5-[2-(dimetilaminoetil)-2-(p-metoxifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on], egy kalcium-ion antagonistá korszorúrtágító szintézisében intermediereként.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására ismert módszer, hogy a transz-3-(4-metoxifenil)-glicidsav-észtert 2-nitrotiofenollal kondenzálják nitrogén-gáz atmoszférában oldószerben, például acetonitrilben [36 221/1974. sz. japán nyilvánosság-razozatali irat, Chem. Pharm. Bull., 18, 2028 (1970)]. Ezzel az eljárással az (I) általános képletű vegyületet 38-56%-os kitermeléssel lehet előállítani. Azonban az (I) általános képletű vegyület ipari méretű előállítására ez az ismert módszer nem kielégítő azért, mert 68-120 óráig igen hosszú reakció-időt igényel az említett kondenzációs reakció teljes lejárásáig.

Másrészről, a Chem. Pharm. Bull., 18, 2284 (1970); cikkben leírják, hogy a transz-3-fenilglicidsav-észter vagy transz-3-(4-metoxifenil)-glicidsav-észter 2-nitrotiofenollal végrehajtott kondenzációs reakciója elvégezhető nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében. Az említett Chem. Pharm. Bull. cikk leírja azt a módszert is, hogy a transz-3-fenilglicidsav-észter és 2-nitrotiofenol kondenzációs reakcióját elvégezhetjük bórt trifluorid jelenlétében. Azonban ezekkel az eljárásokkal a 2-hidroxi-3-(2-nitrofeniltio)-3-fenilpropionsav-észter vagy a 2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-3-(2-nitrofeniltio)-propionsav-észtereknek csak az eritroizomerjét lehet előállítani és az említett módszerekkel a kívánt treo-izomerek egyáltalán nem keletkezik lényeges mennyiség. Ráadásul, ha a transz-3-fenilglicidsav-észter és 2-nitrotiofenol kondenzációs reakcióját bórt trifluorid jelenlétében végezzük az eritro-izomer (azaz eritro-2-hidroxi-3-(2-nitrofeniltio)-3-fenilpropionsav-észter) csak körülbelül 15%-os kitermeléssel keletkezik.

A fent említett Chem. Pharm. Bull. folyóiratban leírt transz-3-fenilglicidsav-észter kondenzációs reakciótól eltérő módon mi úgy találtuk, hogy az (I) általános képletű treo-2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-3-(2-nitrofeniltio)-propionsav-észter sztereoszektív szintézisét sikeresen végrehajthatjuk, ha a kondenzációs reakciót a transz-3-(4-metoxifenil)-glicidsav-észter és a 2-nitrotiofenol között Lewis sav jelenlétében például bórt trifluorid jelenlétében végezzük. Sőt elég meglepő módon a Lewis sav jelenléte ebben a reakciórendszerben nagymértékben meggyorsítja az említett kondenzációs reakciót

és az (I) általános képletű treo-izomer így enyhe körülmények között (például szobahőmérsékleten) és a japán szabadalmi közleményben (vizsgált) [száma: 36 221) 1974.] leírt módszerhez képest jelentősen rövidebb idő alatt nyerhető.

A találmány szerinti eljárásban az (II) általános képletű treo-2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-3-(2-nitrofeniltio)-propionsav-észtert a (II) képletű transz-3-(4-metoxifenil)-glicidsav-észterből kaphatjuk (amelyben R jelentése ugyanaz, mint amit a fentiekben definiáltunk) 2-nitrotiofenollal az alábbi savak jelenlétében történő kondenzációval: bórt trifluorid, ón(II)-halogenid (például: ón(II)-fluorid, ón(II)-klorid, ón(II)-bromid, ón(II)-jodid, ón(IV)-halogenid (például: ón(IV)-fluorid, ón(IV)-klorid, ón(IV)-bromid, ón(IV)-jodid), cink-halogenid (például: cink-klorid, cink-bromid, cink-jodid, cink-fluorid), vas(II)-halogenid (például: vas(II)-klorid, vas(II)-bromid), vas(III)-halogenid (például: vas(III)-klorid, vas(III)-bromid), réz(I)-halogenid (például: réz(I)-klorid, réz(I)-bromid), réz(II)-halogenid (például: réz(II)-klorid, réz(II)-bromid), antimon-trihalogenid (például: antimon-triklorid, antimon-tribromid), antimon-pentahalogenid (például: antimonpentaklorid, antimon-pentabromid), kadmium-halogenid (például: kadmium-klorid, kadmium-bromid), nikkel-halogenid (például: nikkel-klorid, nikkel-bromid), ón(II)-alkanoát (például: ón(II)-acetát, ón(II)-oktanoát, ón(II)-sztearát), ón(IV)-alkanoát (például: ón(IV)-oktanoát), cink-alkanoát (például: cink-acetát, cink-sztearát), cink-szalicilát, cink-oxalát, kénsav, perhalogénsav (például: perklórsav, perbrómsav, perjódsav), karbonsavak (például: ecetsav, trifluor-ecetsav, propionsav), aromás karbonsavak (például: benzoec-sav), szulfonsav (például: metánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav), foszforsav és polifoszforsav. Ezek közül a savak közül előnyösen használható csoportba tartoznak a bórt trifluorid (vagy ennek éterátja) ón(II)-halogenid (például: ón(II)-fluorid, ón(II)-klorid, ón(II)-bromid, ón(II)-jodid), ón(IV)-halogenid (például: ón(IV)-fluorid, ón(IV)-klorid, ón(IV)-bromid, ón(IV)-jodid), cink-halogenid (például: cink-klorid, cink-bromid, cink-fluorid, cink-jodid), ón(II)-alkanoát (például: ón(II)-acetát, ón(II)-oktanoát, ón(II)-sztearát), ón(IV)-alkanoát (például: ón(IV)-oktanoát), cink-alkanoát (például: cink-acetát, cink-sztearát), cink-szalicilát, cink-oxalát, perhalogénsav (például: perklórsav, perbrómsav) és kénsav. Még előnyösebben használható csoportba tartozik bórt trifluorid (vagy ennek éterátja, ón(II)-klorid, ón(II)-fluorid, ón(II)-bromid, ón(II)-jodid, ón(IV)-klorid, ón(IV)-bromid, ón(IV)-jodid, cink-klorid, ón(II)-oktanoát, ón(II)-sztearát, ón(IV)-oktanoát, cink-acetát, perklórsav és kénsav.

A (II) általános képletű vegyület kondenzációját a 2-nitrotiofenollal könnyen végrehajthatjuk oldószerben. Éter, tetrahidrofuran, izopropil-éter, dimetoxi-etán, dioxán, benzol, toluol, acetonitril, kloroform, aceton, széntetraklorid és a hasonló oldószerek megfelelően használhatók. A reakció kivitele során a kiindulási vegyületeket és a Lewis savat bármilyen sorrendben adhatjuk az oldószerbe. Azonban gyakorlati szempontból, azaz például

a reakció végrehajtásának kényelme vagy a nyert treo-izomér kinyerésének fokozása érdekében általában a reakciót úgy hajtják végre, hogy a 2-nitrotiofenolt és a transz-3-(4-metoxifenil)-glicidsav-észtert oldják fel az oldószerben, majd adják hozzá a savat, vagy a 2-nitrotiofenolt és a savat elegyítik az oldószerben majd a keverékhez adják a II általános képletű transz-3-(4-metoxifenil)-glicidsav-észtert. A reakciót előnyösen 0 és 80 °C között végeztük még előnyösebben 10 és 50 °C között. Jóllehet a reakció sebessége függhet különböző feltételektől, például a Lewis savtól, a reakció hőmérsékletétől és így tovább az említett kondenzációs reakció 5 perctől 20 óráig terjedő időtartam alatt teljesen lejátszódik és legtöbb esetben 5 perc és 10 óra közötti időtartam alatt.

Másik módszer szerint: ha SnX_q (ahol X jelentése halogénatom vagy alkanoil csoport és q egész számértéke 2 vagy 4) ön(II)- vagy ön(IV)-vegyületet alkalmazunk Lewis savként, a találmány szerinti fent említett kondenzációs reakciót úgy végezhetjük el, hogy először reagáltatjuk az említett ön(II)-, vagy ön(IV)-vegyületet a 2-nitrotiofenollal és így az (V) képletű vegyületet kapjuk, ahol p jelentése 0, 1 vagy 2, valamint X és q jelentése ugyanaz, mint a fentiekben meghatároztunk, majd ezután használhatjuk az (V) általános képletű vegyületet katalizátorként vagy az egyik kiinduló anyagként 2-nitrotiofenol helyett. Nevezetesen ebben az esetben az (I) általános képletű treo-2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-3-(2-nitrofeniltio)-propionsav-észtert előállíthatjuk két módon: az (V) képletű vegyületet egyenesen reagáltatva a transz-3-(2-metoxifenil)-glicidsav-észterrel, vagy a (II) általános képletű transz-3-(4-metoxifenil)-glicidsav-észtert kondenzáltatjuk 2-nitrotiofenollal az (V) általános képletű vegyület katalitikus mennyiségének jelenlétében.

Az erre a célra használható ön(II)- vagy ön(IV)-vegyület lehet például ön(II)-halogenid [például: ön(II)-fluorid, ön(II)-klorid, ön(II)-bromid, ön(II)-jodid], ön(IV)-halogenid [például: ön(IV)-fluorid, ön(IV)-klorid, ön(IV)-bromid, ön(II)-jodid], ön(II)-alkanoát [például: ön(II)-oktanoát, ön(II)-sztearát] és ön(IV)-alkanoát [például: ön(IV)-oktanoát, ön(IV)-sztearát].

Az ön(II)- vagy ön(IV)-vegyület és a 2-nitrotiofenol reakcióját megfelelő oldószerben végezhetjük. Erre az oldószerre példaként megemlítjük a benzolt, toluolt, xilolt, n-pentánt, n-hexánt, ciklohexánt, cikloheptánt, és ezeknek elegyét. A reakció végrehajtása során előnyösen használhatunk a 2-nitrotiofenolból 2-3 mólt 1 mól ön(II)- vagy ön(IV)-vegyületre számolva. A reakciót előnyösen -30 és +60 °C között hajthatjuk végre, még előnyösebben 0 és +25 °C között. Ha ön(IV)-halogenid vagy ön(IV)-alkanoát vegyületet alkalmazunk, akkor a V-a, V-b, V-c vegyületeket vagy ezeknek a keverékét kapjuk. Különösen akkor, ha ön(IV)-halogenidet alkalmazunk a V-b jelű vegyület, melynek X jelentése halogén keletkezik fő terméként. (A fent említett képletekben X jelentése ugyanaz, mint amit a fentiekben definiáltunk.)

Másrészről (V-d), (V-e) vagy (V-f) vegyületeket vagy ezeknek a keverékét kapjuk, ha ön(II)-halogenidet, vagy ön(II)-alkanoátot használunk. (A fenti-

ekben említett képletekben X jelentése ugyanaz, mint amit a fentiekben meghatároztunk.)

Az (V) általános képletű vegyületnek a (II) általános képletű transz-3-(4-metoxifenil)-glicidsav-észterrel végrehajtott, ezt követő kondenzációs reakcióját oldószerben végezzük. Oldószerként jól használható a benzol, toluol, xilol, ciklohexán, cikloheptán és ezeknek elegye. A reakciót előnyösen 0 és +60 °C közötti hőmérsékleten még előnyösebben 10 és 25 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Általában a reakció 10 perctől 1 óráig terjedő időtartam alatt teljesen lejátszódik. Másrészről a (II) általános képletű transz-3-(4-metoxifenil)-glicidsav-észternek és a 2-nitrotiofenolnak a kondenzációját az (V) általános képletű vegyület katalitikus mennyiségének jelenlétében szintén könnyen végrehajthatjuk oldószerben. Az oldószerre példa benzol, toluol, xilol, ciklohexán, cikloheptán, dioxán, tetrahidrofuran és ezek elegye. Ez utóbbi esetben az (V) általános képletű vegyületből előnyösen 0,005 vagy 0,01 mólt használunk 1 mól 2-nitrotiofenolra. A reakciót előnyösen 0 és +60 °C között még előnyösebben +10 és +25 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakció általában 4-20 óra alatt teljesen lejátszódik.

Az így nyert (I) általános képletű vegyület átalakítható diltiazem-hidrokloriddá például a 27 576/1974 és 18 038/1978 számú japán szabadalmi közleményben leírt módszerek alapján.

Mint az előzőekben említettük, a Chem. Pharm. Bull., 18 2284., 1970. cikkben eljárást közölnek a transz-3-fenilglicidsav-észter és 2-nitrotiofenol kondenzációjára bórt trifluorid jelenlétében. Ez ismert eljárás során az említett transz-3-fenilglicidsav-észternél az oxirán gyűrű transz-felnyílása következik be, és így eritro-izomerhez jutunk, azaz az eritro-2-hidroxi-3-(2-nitrofeniltio)-3-fenilpropionsav-észterhez. A (II) általános képletű transz-3-(4-metoxifenil)-glicidsav-észtert 2-nitrotiofenollal kondenzálva azonban a glicidát cisz-felnyílása játszódik le még bórt trifluorid vagy más Lewis savak jelenlétében is a fenilcsoporton levő szubsztituens elektronszívó hatása következtében, és így majdnem kizárólag treo-2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-3-(2-nitrofeniltio)-propionsav keletkezik. Ráadásul míg az említett irodalomban az eritro-izomert csak körülbelül 15%-os kitermeléssel lehet előállítani, a találmány szerinti eljárásban a treo izomer körülbelül 40-75%-os kitermeléssel állítható elő és ez a kitermelés körülbelül hasonló, vagy valamivel jobb is mint az (I) általános képletű vegyület előállítására leírt 36 221/1974. számú japán szabadalmi leírásban közölt (azaz az a módszer, ahol a kondenzációs reakciót katalizátor jelenléte nélkül viszik végbe). Sőt míg az említett 36 221/1974. számú japán szabadalmi közlésben leírt eljárás egyik technikái hátránya az, hogy igen hosszú reakcióidőt igényel, azaz 68-120 órát a reakció teljes lejátszódásához, a találmány szerinti eljárás alapján a reakciót rövidebb idő alatt le lehet játszani, azaz körülbelül 20 órán belül és a legtöbb esetben 5 perctől 10 óráig terjedő időtartam alatt. A fentiekben már említett Chem. Pharm. Bull. cikkben leírtakkal ellentétben a (II) általános képletű glicidát és a 2-nitrotiofenol kondenzációs reakció rendszerhez hozzáadott Le-

wis sav jelentősen meggyorsítja a reakciót és ugyanakkor a 36 221/1974. számú japán szabadalmi közlésben leírt módszerrel összehasonlítva a találmány szerinti eljárás előnyösebb az (I) általános képletű treo-2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-3-(2-nitrofeniltio)-propionsav-észter előállítására ipari méretben.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati és előnyös megvalósítási módját mutatjuk a következő példákban. A felsorolás és az igénypontok során a „treo” kifejezés azt jelenti, hogy a propionsav második és harmadik szénatomján szereplő hidroxi- és 2-nitrofeniltio-csoportok treo-típusú konfigurációjúak (azaz az említett csoportok a Fisher-féle projekciós formulában szereplő középponti kötésnek ellentétes oldalán foglalnak helyet), és az „eritro” kifejezés azt jelenti, hogy az említett hidroxi- és 2-nitrofeniltio-csoportok eritro típusú konfigurációval rendelkeznek (azaz az említett két csoport a középponti kötésnek ugyanannak az oldalán szerepel).

Ezzel kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy Chem. Pharm. Bull., 18, 2284, 1974; cikkben szereplő sztereokémiai nevezéktan eltér a jelen szabadalmi leírásban szereplő nevezéktantól, mivel az „eritro” és „treo” kifejezések az említett irodalmi hivatkozásban a propionsav második és harmadik szénatomján szereplő hidroxi- és fenil-szubsztituenek relatív konfigurációján alapszanak. Ebből kifolyólag a jelen leírásban és igénypontokban a „treo” kifejezés pontosan megfelel a fent említett irodalomban szereplő „eritro” kifejezésnek, valamint a jelen leírásban és igénypontokban szereplő „eritro” kifejezés megfelel az említett irodalomban szereplő „treo” kifejezésnek.

1. példa

2 g 2-nitro-tiofenolt oldunk vízmentes éterben, majd 0,1 ml bórtrifluorid-éterátot adunk hozzá argongáz atmoszférában. Az oldatot 10 °C-ra hűtjük, majd 3,2 g metil-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidátot adunk az oldathoz cseppenként körülbelül 15 perc alatt, a hőmérsékletet 10 °C-on tartva. Ezután

az elegyet 16 °C–20 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban tartjuk és 20 percig kevertetjük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyből csökkentett nyomáson végzett desztillációval eltávolítjuk az oldószert. 20 ml 1 : 1 arányú etanol-izopropiléter elegyet adunk a kristályos maradékhoz, majd a keveréket jól elkeverjük. A keveréket 20 percig jégben hűtjük. A kapott kristályokat szűrővel összegyűjtjük, mossuk, 10 ml 1 : 1 arányú etanol-izopropiléter eleggyel majd éterrel mossuk és ezután szárítjuk, így 2,39 g metil-treo-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-(2-nitro-feniltio)-propionátot kapunk.

Kitermelés: 51,3%

Olvadáspont 154–156 °C

2. példa

2 g 2-nitro-tiofenolt és 3,2 g metil-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidátot oldunk 10 ml vízmentes éterben, majd 10 ml vízmentes éterben oldott 0,1 ml bórtrifluorid-éterátot adunk 10 °C-os hőmérsékleten az oldathoz argongáz atmoszférában, körülbelül 10 perc alatt. A keveréket ezután ugyanazon a hőmérsékleten 10 percen át kevertetjük. A reakció lejátszódása után az elegyet az 1. példában leírt módon kezeljük. Így 2,435 g metil-treo-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-(2-nitro-feniltio)-propionátot nyerünk. Kitermelés: 52,2%

A termék fizikai-kémiai tulajdonságai megegyeznek az első példában előállított anyaggal.

3–21. példák

2-nitro-tiofenolt reagáltatunk metil-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidáttal Lewis savak és egyéb savak jelenlétében. A reakciót az 1. vagy 2. példában leírt eljárás szerint végezzük. Az így nyert metil-treo-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-(2-nitro-feniltio)-propionát kitermelését az I. táblázatban mutatjuk be.

I. táblázat

Példák száma	Sav	Oldószer	Reakció hőmérséklet	Reakció-idő	Kitermelés %
3.	SnCl ₂	toluol	23	7,5 ó	65,7
4.	SnCl ₂	dioxán	23	21 ó	68,5
5.	SnJ ₂	dioxán	23	17 ó	67,5
6.	SnF ₂	dioxán	23	22,5 ó	71,5
7.	SnCl ₄	dioxán	23	4 ó	63,2
8.	SnCl ₄	dioxán	10	1 ó	68,5
			23	18 ó	
9	SnBr ₄	dioxán	23	20 ó	63,0
10.	SnJ ₄	dioxán	23	22,5 ó	65,2
11.	Sn(C ₇ H ₁₅ COO) ₂	dioxán	23	19 ó	73,6
12.	Sn(C ₇ H ₁₅ COO) ₄	dioxán	23	8 ó	50,4
13.	Sn(C ₁₇ H ₃₅ COO) ₂	dioxán	50	2 ó	66,6
14.	ZnCl ₂	dioxán	10	50 perc	50,1
			15	20 perc	
15.	BF ₃ ·(C ₂ H ₅) ₂ O	benzol	10	15 perc	45,7
16.	BF ₃ ·(C ₂ H ₅) ₂ O	dioxán	10	5 perc	51,0
17.	BF ₃ ·(C ₂ H ₅) ₂ O	toluol	10	15 perc	49,7

I. Táblázat folytatása

Példák száma	Sav	Oldószer	Reakció hőmérséklet	Reakció-idő	Kitermelés %
18.	BF ₃ ·(C ₂ H ₅) ₂ O	dimetoxi-etán	10	5 perc	49,7
19.	BF ₃ ·(C ₂ H ₅) ₂ O	aceton	10	1 ó	43,6
			23	1 ó	
20.	Konc. H ₂ SO ₄	dioxán	10	10 perc	41,3
21.	70% HClO ₄	dioxán	10	10 perc	47,6

22. példa

14 g 2-nitro-tiofenolt oldunk 70 ml toluolban, majd az oldathoz 0,05 g cink-acetát-dihidrárt adunk. A keveréket szobahőmérsékleten 5 percig kevertetjük. Ezután 19,7 g metil-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidátot adunk a keverékhez, és ezt a keveréket szobahőmérsékleten 6–7 órán át kevertetjük. A reakció lejátszódása után a kapott kristályokat szűrővel összegyűjtjük. Az így nyert kristályokat ugyanúgy kezeljük, mint ahogy ezt az 1. példában leírtuk. Így 24,3 g metil-treo-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-(2-nitro-feniltio)-propionátot nyerünk. Kitermelés: 74,1 %

A termék fizikai-kémiai tulajdonságai azonosak az első példában nyert anyaggal.

23. példa

(1) 33,05 g (0,213 mól) 2-nitro-tiofenolt oldunk 30 ml vízmentes benzolban, majd az oldatot 10 °C-ra hűtjük. 25,0 g (0,0968 mól) ón(IV)-klorid 50 ml vízmentes benzolos oldatát adjuk cseppenként az oldathoz 30 perc alatt, és a keveréket 10 °C-on kevertetjük egy órán át. Az oldhatatlan anyagokat szűrővel eltávolítjuk és vízmentes benzollal mosunk. A szűrlet és a mosólé egyesítése után az oldatról az oldószert csökkentett nyomáson végzett bepárlással távolítjuk el. A maradékhoz 100 ml vízmentes benzol és n-hexán 3 : 1 arányú elegyét adjuk, és a kristályos csapadékot szűrővel összegyűjtjük. Ekkor 15,6 g sárga kristályt [olvadáspontja 138–143 °C (bomlik)] nyerünk és vízmentes benzolból újból átkristályosítjuk. Így 8,8 g ón(IV)-klorid és 2-nitro-tiofenol addukt keletkezik.

Elemanalízis C₁₂H₉N₂O₄S₂SnCl₃ vegyületre (%): számított: C, 26,97; H, 1,70; N, 5,24; S, 12,00 talált: C, 27,13; H, 1,71; N, 5,32; S, 12,06

Tömegspektrum (m/e):

379 (VI) képletű csoport, 225 (SnCl₃), 155 (VII) képletű csoport

NMR spektrum (δ, CDCl₃):

4,05 (s, 1H), 7,26–8,35 (m, 8H)

IR spektrum (cm⁻¹, CHCl₃):

2600, 1585, 1570, 1510, 1460, 1340, 1305, 1260, 1140, 1115, 1010, 855

A fizikai-kémiai adatok alapján a kapott addíciós terméknek (VIII) képletű kémiai szerkezete van.

(2) 1,5 g (0,0028 mól) (1) pontban előállított ón(IV)-klorid-2-nitrotiofenol addíciós vegyületet oldunk 10 ml vízmentes benzolban, majd 0,584 g

(0,0028 mól) metil-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidátot adunk a keverékhez szobahőmérsékleten. A keveréket szobahőmérsékleten 10 percig kevertetjük. A reakció lejátszódása után az oldószert eltávolítására a keveréket csökkentett nyomáson bepároljuk. Az így kapott maradékot 60 g, oszlopba töltött szilikagélre adszorbeáljuk, majd az oszlopot benzol és etilacetát 15 : 1 arányú elegyével eluáljuk. Az eluátumokat egyesítjük és az oldószert eltávolítására bepároljuk. Ezután az így nyert 0,69 g kristályt benzollal mossuk. Így 0,48 g metil-treo-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-(2-nitro-feniltio)-propionátot nyerünk. Kitermelés: 47,1 % Olvadáspont 154–156 °C

24. példa

2 g (0,013 mól) 2-nitro-tiofenolt oldunk 20 ml vízmentes toluolban. A 23-(1) példában előállított 0,06 g ón(IV)-klorid-2-nitro-tiofenol addíciós vegyületet hozzáadunk az oldathoz szobahőmérsékleten, majd 3,2 g (0,0155 mól) metil-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidátot adunk az elegyhez szobahőmérsékleten. A keveréket szobahőmérsékleten 17 órán át kevertetjük. A reakció lejátszódása után a kristályos csapadékot szűrővel összegyűjtjük, vízmentes benzollal mossuk, majd szárítjuk. Így 3,18 g metil-treo-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-(2-nitro-feniltio)-propionátot kapunk. Kitermelés: 67,9 % Olvadáspont: 154–156 °C

25. példa

(1) 2-nitro-tiofenolt és ón(II)-kloridot a 23-(1) példában leírt módon kezelünk és így az ón(II)-klorid és 2-nitro-tiofenol addíciós vegyületét nyerjük. (2) 2-nitro-tiofenolt reagáltatunk metil-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidáttal ón(II)-klorid-2-nitro-tiofenol addíciós vegyület jelenlétében, melyet az (1) pontban állítottunk elő. Ezt a reakciót ugyanúgy hajtjuk végre, mint a 24. példában. Így metil-treo-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-(2-nitro-feniltio)-propionátot kapunk. Kitermelés: 63 %

26. példa

(1) 2-nitro-tiofenolt és ón(II)-oktanoátot a 23-(1) pontban leírtak megfelelően kezelünk, és így ón(II)-oktanoát és 2-nitrotiofenol addíciós vegyületet kapunk.

(2) 2-nitro-tiofenolt reagáltatunk metil-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidáttal ön(II)-oktanoát-2-nitro-tiofenol addíciós vegyület jelenlétében. Ezt a reakciót a 24. példában leírt módon hajtjuk végre. Így metil-treo-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-(2-nitro-feniltio)-propionátot kapunk. Kitermelés: 68%.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű treo-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-(2-nitro-feniltio)-propionsav-észterek előállítására, amely képletben

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, melynek során egy (II) általános képletű transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidsav-észtert, amelyben R jelentése a fenti, 2-nitro-tiofenollal kondenzáltatunk, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót bór-trifluorid, ön(IV)-halogenid, ön(II)-halogenid, cink-halogenid, vas(II)-halogenid, vas(III)-halogenid, réz(I)-halogenid, réz(II)-halogenid, antimon-trihalogenid, antimon-pentahalogenid, kadmium-halogenid, nikkel-halogenid, ön(II)-alkanoát, ön(IV)-alkanoát, cink-alkanoát, cink-szalicilát, cink-oxalát, kénsav, perhalogénsav, valamely alkánkarbonsav, aromás karbonsav, szulfonsav, foszforsav és polifoszforsav, vagy (V) általános képletű vegyület jelenlétében végezzük, ahol

p értéke 0, 1 vagy 2, q értéke 2 vagy 4, és X halogénatom vagy alkanoilcsoport, vagy 2-nitro-tiofenolt egy SnX_q általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol X és q a fenti, majd a kapott (V) általános képletű vegyületet, ahol p, q és X a fenti, reagáltatjuk egy (II) általános képletű vegyülettel, ahol R a fenti. (Elsőbbsége: 1982. február 26.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót bór-trifluorid, ön(II)-halogenid, ön(IV)-halogenid, cink-halogenid, vas(II)-halogenid, vas(III)-halogenid, réz(I)-halogenid, réz(II)-halogenid, antimon-trihalogenid, antimon-pentahalogenid, kadmium-halogenid, nikkel-halogenid, ön(II)-alkanoát, ön(IV)-alkanoát, cink-alkanoát, cink-szalicilát, cink-oxalát, kénsav, perhalogénsav, alkánkarbonsav, aromás karbonsav, szulfonsav, foszforsav vagy polifoszforsav jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1981. február 27.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót egy (V) általános képletű vegyület jelenlétében végezzük, ahol

p értéke 0, 1 vagy 2, q értéke 2 vagy 4, és X jelentése halogénatom vagy alkanoilcsoport, vagy 2-nitro-

ro-tiofenolt egy SnX_q általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol X és q a fenti, majd a kapott (V) általános képletű vegyületet, ahol p, q és X a fenti, reagáltatjuk egy (II) általános képletű vegyülettel, ahol R 1-4 szénatomos alkilcsoport. (Elsőbbsége: 1981. május 22.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót bór-trifluorid, ön(II)-halogenid, ön(IV)-halogenid, cink-halogenid, ön(II)-alkanoát, ön(IV)-alkanoát, cink-alkanoát, cink-szalicilát, cink-oxalát, perhalogénsav vagy kénsav jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1981. február 27.)

5. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót bór-trifluorid, ön(II)-klorid, ön(II)-bromid, ön(II)-jodid, ön(IV)-klorid, ön(IV)-bromid, ön(IV)-jodid, cink-klorid, ön(II)-oktanoát, ön(II)-sztearát, ön(IV)-oktanoát, cink-acetát, perklorosav vagy kénsav jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1981. február 27.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a kondenzációs reakciót oldószerben végezzük 0-80 °C közötti hőmérsékleten. (Elsőbbsége: 1981. február 27.)

7. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a kondenzációs reakciót oldószerben végezzük 10-50 °C közötti hőmérsékleten. (Elsőbbsége: 1981. február 27.)

8. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (V) vagy SnX_q általános képletű vegyületet használunk, ahol X halogénatom és q és p az 1. igénypontban megadott. (Elsőbbsége: 1981. május 22.)

9. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (V) illetve SnX_q általános képletű vegyületet használunk, ahol X jelentése halogénatom, p jelentése 1 valamint q jelentése 4. (Elsőbbsége: 1981. május 22.)

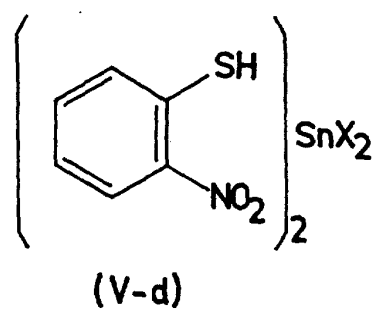
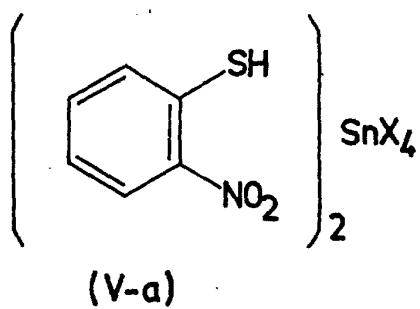
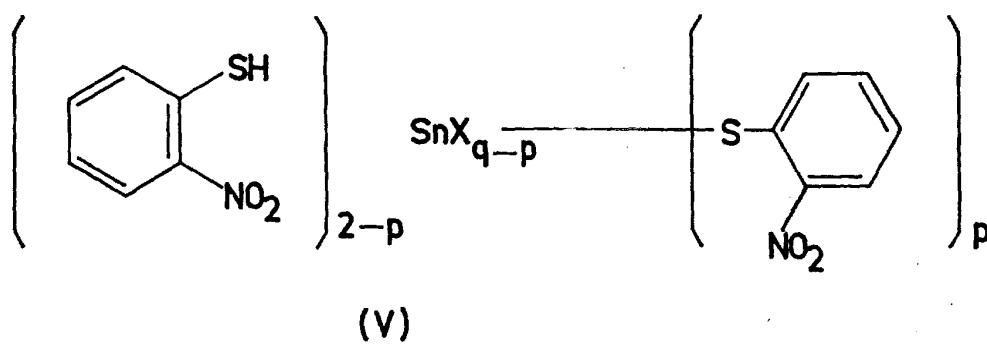
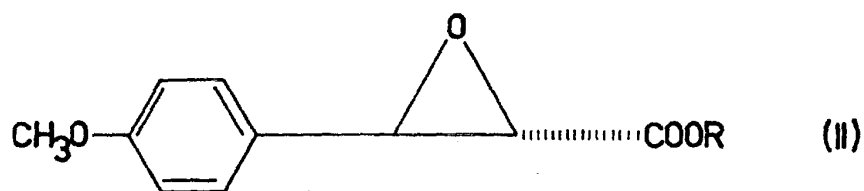
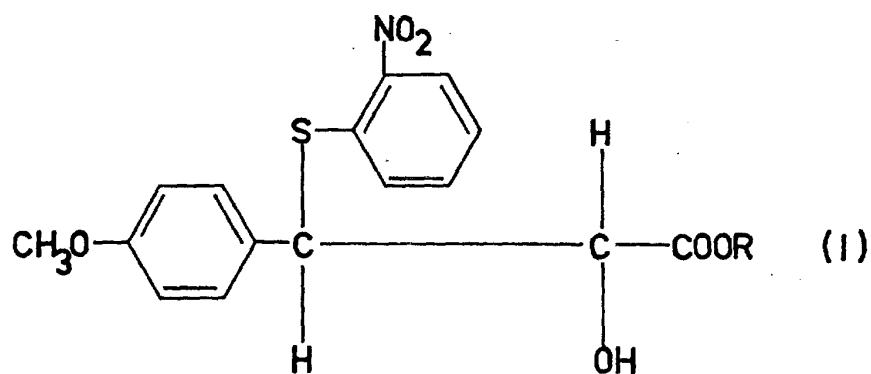
10. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (V) illetve SnX_q általános képletű vegyületet használunk, ahol X jelentése klóratom, p jelentése 1 egész szám és q jelentése 4. (Elsőbbsége: 1981. május 22.)

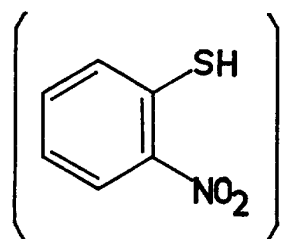
11. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót oldószerben hajtjuk végre 0-60 °C közötti hőmérsékleten. (Elsőbbsége: 1981. május 22.)

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót oldószerben hajtjuk végre 10-25 °C közötti hőmérsékleten. (Elsőbbsége: 1981. május 22.)

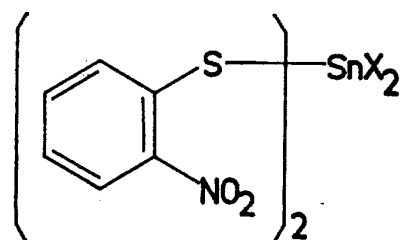
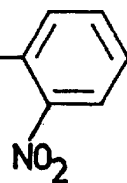
2 oldal rajz

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877658/09)
88-0780 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

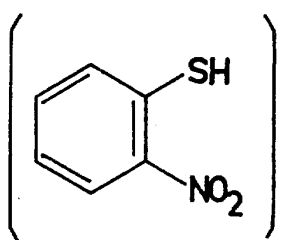




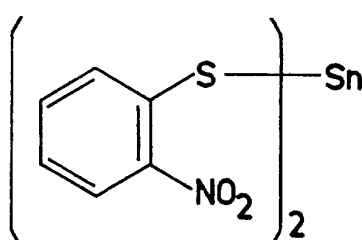
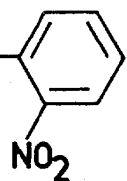
(V-b)



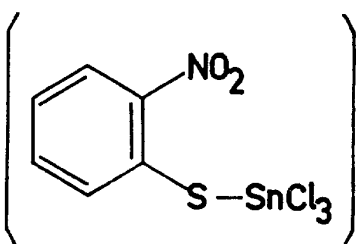
(V-c)



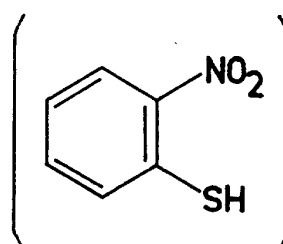
(V-e)



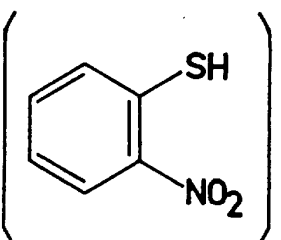
(V-f)



(VI)



(VII)



(VIII)