

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

68998

Patent dodatkowy  
do patentu

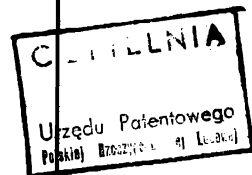
Kl. 12o,11

Zgłoszono: 25.11.1967 (P. 123 732)

Pierwszeństwo: 25.11.1966 Wielka  
Brytania

MKP C07c 63/52

Opublikowano: 09.04.1974



Twórca wynalazku: Raymond Arthur Dytham

Właściciel patentu: Boots Pure Drug Company Limited, Nottingham  
(Wielka Brytania)

## Sposób wytwarzania pochodnych kwasu $\alpha$ -fenylopropionowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego, stanowiących nowe związki lecznicze.

Znany jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego, polegający na reakcji podstawionego acetofenonu z cyjanowodorem, a następnie hydrolizie, odszczepieniu cząsteczki wody i uwodornieniu, zgodnie ze schematem 2.

Inna znana metoda polega na wytworzeniu estru kwasu octowego i jego przetworzenie w ester kwasu malonowego, który następnie poddaje się hydrolizie i dekarboksylacji, otrzymując żądany związek, według schematu 3.

Stwierdzono, że związki te można wytwarzać z podstawionych acetofenonów nowym sposobem. Sposób ten pozwala uniknąć stosowania ciekłego kwasu cyjanowodorowego czy cyanków, stosowanych w znanych sposobach otrzymywania wymienionych pochodnych kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego z podstawionych acetofenonów. Unika on także otrzymywania odpowiedniego estru kwasu octowego i jego przemiany w kwas propionowy, na przykład poprzez ester kwasu malonowego. Sposób według wynalazku składa się z mniejszej liczby etapów, niż znane sposoby oraz umożliwia otrzymywanie pochodnych kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego, z bardzo wysoką wydajnością, w warunkach bardzo dogodnych dla produkcji na skalę przemysłową.

2

Sposobem według wynalazku wytwarza się pochodne kwasu  $\alpha$ -fenylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę o wzorze 2, w którym R<sup>1</sup> oznacza rodnik alkilowy C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alkenylowy C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cykloalkilowy C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, grupę alkoksylową C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alkilotiolową C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alkenyloksylową C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alkenylotiolową C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cykloalkiloksylową C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cykloalkilotiolową C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenoksyłową lub fenylotiolową albo grupę o wzorze 3, w którym R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> mogą być takie same lub różne i oznaczają wodór lub atom chlorowca, rodnik alkilowy lub trójfluorometylowy, grupę alkoksylową lub alkilotiolową.

Sposób według wynalazku polega na tym, że acetofenon o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przeprowadza się w ester kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R<sup>4</sup> oznacza grupę estryfikującą, po czym otrzymany ester kwasu glicydowego przeprowadza się w aldehyd  $\alpha$ -propionowy o wzorze ogólnym 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie albo w jego kwaśny siarczan, bezpośrednio lub po wydzieleniu pośredniej soli kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 7, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a M oznacza jednowartościowy metal tworzący sól. Następnie aldehyd o wzorze ogólnym 6 utlenia się na kwas propionowy o wzorze ogólnym 1.

Estry kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 5, sole kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 7, oraz

aldehydy o wzorze ogólnym 6 są nowymi związkami.

Przemianę acetofenonu o wzorze ogólnym 4 w ester kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 5 prowadzi się korzystnie poprzez kondensację Darzensa z estrem kwasu  $\alpha$ -chlorowcooctowego o wzorze ogólnym 8, w którym  $R^4$  ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru lub bromu.  $R^4$  może być równie dobrze grupą alkilową zawierającą 1—7 atomów węgla, lecz bardziej wskazany jest niższy rodnik alkilowy, szczególnie etyl. Kondensację przeprowadza się w środowisku bezwodnym, w obecności alkalicznego czynnika kondensującego, najlepiej w atmosferze gazu obojętnego. Można stosować każdy czynnik kondensujący, stosowany zwykle przy kondensacji Darzensa, na przykład alkoholany, wodorki i amidki metali alkalicznych, lub same metale alkaliczne w postaci zawiesziny w rozpuszczalnikach obojętnych, takich jak toluen lub sulfotlenek dwumetylowy. Takie typowe czynniki kondensujące to: amidek sodu, amidek potasu, wodorek sodu, metanolan sodu, izopropylan sodu, III-rz.-butylan sodu, III-rz.-amylan sodu, oraz dwuetyloamidek litu. W razie potrzeby, można użyć rozpuszczalnika. Odpowiednimi rozpuszczalnikami, w których można przeprowadzić reakcję są niższe alkohole alifatyczne, takie jak etanol, izopropanol lub butanol, etery czy węglowodory takie jak toluen i benzyna lekka. Pożądanym jest używanie izopropylanu sodu w izopropanolu lub III-rz.-butylanu potasu w toluenie.

Temperatura reakcji może wahać się w zakresie od  $-80^\circ\text{C}$  do temperatury wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną, przy czym temperatura ta zależy od rodzaju użytego czynnika kondensującego i rozpuszczalnika. Produkt reakcji jest względnie czysty, jeżeli grupa estrowa  $R^4$  jest taka sama jak reszta alkoholu, z którego przygotowuje się alkoholany, użyty jako czynnik kondensujący. Jeżeli te dwie grupy są różne, wówczas produkt będzie estrem mieszanym i składniki mogą być rozdzielone na drodze preparatywnej chromatografii gazowej.

Rozdzielanie takie nie jest jednak konieczne, a nawet niecelowe, ponieważ ester mieszanym można z łatwością zhydrolizować do soli kwasu glicydowego.

W sposobie według wynalazku jako podstawiony acetofenon o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie stosuje się 4-izobutyloacetofenon, 4-cykloheksyloacetofenon lub 4-(2-fluorofenylo)acetofenon, otrzymując odpowiednio kwas 2—4'-izobutylofenylopropionowy, 2—4'-cykloheksylofenylopropionowy, lub 2-(2'-fluoro-4-dwu-

fenylo)propionowy. Nowe estry o wzorze 5, utworzone w wyniku tej reakcji, można zhydralizować w obecności zasady, aby otrzymać nowe sole kwasu glicydowego o wzorze 7. Sól sodowa, potasowa i wapniowa są typowymi produktami hydrolizy estrów i mogą być wyodrębnione poprzez wysolenie z roztworów wodnych, lub poprzez wytrącenie z wodnych roztworów alkanoli. Sole kwasu glicydowego o wzorze 7 można przekształcać w aldehydy propionowe o wzorze 6 poprzez dekarboksylację, na przykład

wodny roztwór soli, lub zawiesinę wolnego kwasu można przedestylować z parą wodną, lub wodny roztwór soli można potraktować kwasem mineralnym i poddać ekstrakcji rozpuszczalnikiem. Estry o wzorze 5 można również przekształcić w aldehydy bez wyodrębniania soli kwasu glicydowego, na przykład poprzez ogrzewanie estrów o wzorze 5 z alkanolowo-wodnym roztworem wodorotlenku sodu. Stwierdzono jednakże, że jeśli wyodrębnia się pośrednie sole kwasu glicydowego o wzorze 7, to otrzymuje się aldehydy czystsze i z wyższą wydajnością.

Aldehydy o wzorze 6 wyodrębnia się zwykle w wystarczająco czystej postaci na etapie dekarboksylacji, lecz w razie potrzeby można je wyodrębnić w formie krystalicznych kompleksów z kwaśnym siarczynem sodu. Wreszcie aldehydy te przekształca się w odpowiadające im kwasy o wzorze 1, poprzez utlenianie samego aldehydu lub, co jest mniej wskazane, kompleksu aldehydosiarczynowego. Odpowiednie czynniki utleniające to nadmanganian potasowy, kwas chromowy, dwuchromiany, nadtlenek wodoru lub tlen, w obecności odpowiedniego katalizatora, na przykład tlenku srebrowego. Dla przeprowadzenia reakcji utleniania jako czynnik utleniający wybrano tu tlenek srebrowy w uwodnionym etanolu, w środowisku alkalicznym. Po usunięciu substancji nierozpuszczalnych i etanolu wyodrębnia się pożądanym kwas o wzorze 1, poprzez wytrącenie z roztworu za pomocą kwasu. Reakcja ta przebiega według schematu 1, przy czym symbole R,  $R^4$  oraz X, użyte w tym schemacie, mają wyżej podane znaczenie.

Stwierdzono, że sole kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 7 i aldehydy o wzorze ogólnym 6 posiadają działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwwgorączkowe, przewyższające działanie aspiryny.

W celu wytworzenia sposobem według wynalazku kwasu 2—4'-izobutylofenylopropionowego 4-izobutyloacetofenon kondensuje się z niższym estrem alkilowym kwasu bromo-3-(4-izobutylofenylo)-2,3-epoksymasłowego, po czym ester ten hydrolizuje się za pomocą wodorotlenku sodu lub potasu i wyodrębnia sól sodową lub potasową kwasu 3-(4-izobutylofenylo)-2,3-epoksymasłowego, której roztwór wodny poddaje się destylacji z parą wodną w celu otrzymania aldehydu 2-(4-izobutylofenylo)propionowego, który następnie utlenia się do kwasu 2-4'-izobutylofenylopropionowego.

W celu wytworzenia sposobem według wynalazku kwasu 2-(2'-fluoro-4-dwufenylo)propionowego 4-(2-fluorofenylo)acetofenon kondensuje się z niższym estrem alkilowym kwasu bromo- lub chlorooctowego, otrzymując niższy ester alkilowy kwasu 3-(2'-fluoro-4-dwufenylo)-2,3-epoksymasłowego, który hydrolizuje się wodorotlenkiem sodu lub potasu i wyodrębnia sól sodową lub potasową kwasu 3-(2'-fluoro-4-dwufenylo)-2,3-epoksymasłowego, po czym roztwór wodny tej soli zakwasza się i ekstrahuje rozpuszczalnikiem w celu otrzymania aldehydu 2-(2'-fluoro-4-dwufenylo)propionowego, który następnie utlenia się do kwasu 2-(2'-fluoro-4-dwufenylo)propionowego.

Sposób według wynalazku jest wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Sód metaliczny (21 g) rozpuszcza się w izopropanolu (700 ml) w atmosferze suchego azotu i mieszaninę oziębia się do temperatury 10°C. Dodaje się mieszaninę 4-izobutyloacetofenonu (92 g) z chlorooctanem etylu (120 g) w temperaturze 10°C, w ciągu 30 minut. Pozostawia się mieszaninę do ogrzania do temperatury 20°C w ciągu 5 godzin i następnie ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Oddestylowuje się izopropanol (300 ml), pozostałość oziębia się, dodaje toluen (600 ml), miesza i zbiera warstwę toluenową, którą przemywa się wodą i oddestylowuje toluen, otrzymując pozostałość zawierającą estry kwasu 3-(4-izobutylofenylo)-2,3-epoksymaślowego.

Pozostałość tę rozpuszcza się w etanolu (400 ml), dodaje wodorotlenku sodu (15 g) i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Oddestylowuje się etanol, a koncentrat oziębia do temperatury 0°C. Otrzymuje się kryształy 3-(4-izobutylofenylo)-2,3-epoksymaślanu sodu z wydajnością 85% w stosunku do 4-izobutyloacetofenonu).

Znaleziono: C—65,2%, H—7,0%, Na—8,9% podczas gdy wzorowi  $C_{14}H_{17}O_3Na$  odpowiada zawartość C—65,7%, H—6,5%, Na—9,0%. Powyższy związek (30 g) rozpuszcza się w wodzie (200 ml) i roztwór destyluje z parą wodną. Destylat ekstrahuje się eterem, ekstrakt suszy bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując aldehyd 2-(4-izobutylofenylo)propionowy. Wydajność wynosi 80% w stosunku do wymienionej soli sodowej).

Aldehyd ten identyfikowano poprzez jego 2,4-dwunitrofenylohydrazon o temperaturze topnienia 114—115°C.

Znaleziono: C—61,8%, H—6,2%, N—14,9% podczas gdy wzorowi  $C_{19}H_{22}N_4O_4$  odpowiada skład: C—61,6%, H—6,0%, N—15,1%.

Powyższy aldehyd propionowy (14 g) rozpuszcza się w etanolu (112 ml) dodaje roztwór azotanu srebra (30 g) w wodzie (40 ml) i miesza w temperaturze 20°C. W ciągu 30 minut dodaje się kropłami roztwór wodorotlenku potasu (20 g) w wodzie (50 mililitrów) osiągając końcową temperaturę reakcji 50°C. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin i oddestylowuje etanol (60 ml). Pozostałość oziębia się do temperatury 20°C, filtruje, przesącz miesza z węglem aktywnym, filtruje ponownie i przesącz wlewa do rozcieńczonego kwasu solnego. Wydzielony stały osad oddziela się, przemywa wodą, suszy i przekształca z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 62—68°C, otrzymując kwas 2-4'-izobutylofenylopropionowy o temperaturze topnienia 74—75°C.

Wydajność 80% w stosunku do powyższego aldehydu.

Przykład II. Potas metaliczny (17,9 g) rozpuszcza się w mieszaninie III-rzędowego alkoholu butylowego (370 ml) z bewodnym benzenem (490 ml) w atmosferze suchego azotu. Mieszaninę odparowuje się do sucha, po czym sporządza się zawiesinę pozostałości w mieszaninie benzenu

(370 ml) z toluenem (490 ml). Zawiesinę tę oziębia się do temperatury —5°C i w ciągu 15 minut dodaje mieszaninę 4-izobutyloacetofenonu (48 g) z chlorooctanem etylu 59,3 g). Całość miesza się w ciągu 20 minut, po czym ogrzewa do temperatury 70°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 15 minut, a następnie oziębia szybko do temperatury 20°C. Mieszaninę przemywa się kolejno wodą z lodem, rozcieńczonym kwasem siarkowym i następnie wodą, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik.

Otrzymuje się syropową mieszaninę estrów kwasu 3-(4-izobutylofenylo)-2,3-epoksymaślowego.

Mieszaninę tę przeprowadza się w sól sodową, następnie w aldehyd propionowy, a wreszcie w kwas 2-4'-izobutylofenylopropionowy, jak opisano w przykładzie I, zasadniczo z taką samą wydajnością.

Przykład III. Aldehyd 2-(4-izobutylofenylo)-propionowy (7 g), otrzymany jak opisano w przykładzie I, utlenia się roztworem nadmanganianu potasu (4,16 g) i kwasu siarkowego (4,26 ml) w wodzie (33 ml), w temperaturze 10—16°C. Roztwór miesza się w ciągu 30 minut, a nadmiar nadmanganianu rozkłada przez dodanie kwaśnego siarczynu sodu. Mieszaninę ekstrahuje się benzyną lekką o temperaturze wrzenia 62—68°C, po czym warstwę benzynową ekstrahuje ponownie rozcieńczonym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu. Ekstrakt zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym, zebrany osad przekształca z benzyny lekkiej (temperatura wrzenia 62—68°C), otrzymując kwas 2-(4-izobutylofenylo)-propionowy, o temperaturze topnienia 74—75°C. Kwas ten jest identyczny ze związkiem otrzymanym w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład IV. Sód metaliczny (510 g; 1,7 gramatomu) rozpuszcza się w izopropanolu (21,37 litra), dodając go małymi kawałkami i mieszając w temperaturze 70—80°C, w ciągu 2 godzin. Otrzymany roztwór oziębia się w atmosferze suchego azotu do temperatury 2°C i powoli w ciągu 1 godziny dodaje w temperaturze 0—5°C mieszaninę 4-izobutyloacetofenonu (2230 g=1,0 mol) z chlorooctanem etylu, ciągle mieszając i chłodząc. Całość miesza się w ciągu dalszych 30 minut w temperaturze 0—5°C, po czym pozwala na powolne ogrzanie do temperatury 20°C. Izopropanol oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45—50°C. Pozostałość chłodzi się, rozcieńcza toluenem (9 litrów), przemywa wodą (9 litrów) i popłuczyny odrzuca jako nieprzydatne. Toluene odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem do temperatury wewnętrznej 95°C i pozostałość ochładza do temperatury 20°C. Dodaje się etanol (10,8 litra) oraz wodorotlenek sodu 18 n (1,48 litra), po czym następuje reakcja egzotermiczna. Gdy reakcja ta ustaje, mieszaninę ogrzewa się do temperatury 70°C w ciągu 15 minut, po czym powoli ochładza się do temperatury 0—5°C i miesza w tej temperaturze w ciągu co najmniej 1 godziny. Otrzymaną gęstą zawiesinę odfiltruje się i sól sodową kwasu 3-(4-izobutylofenylo)-2,3-epoksymaślowego przemywa mieszaniną etanol — eter 1:1 (10 litrów) oraz suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C.

(Wydajność 2,772 kg, 85,5% wydajności teoretycznej).

Sól sodową kwasu 3-(4-izobutylofenylo)-2,3-epoksymaślowego (450 g) rozpuszcza się w wodzie (3 litry) i tak otrzymany roztwór destyluje z parą wodną. Aldehyd [2-(4-izobutylofenylo)-propionowy oddziela się w destylacie jako górna warstwa. Wydajność 271,8 g, to jest 81,4% wydajności teoretycznej.

Azotan srebra (188 g 2,1 mola) rozpuszcza się w wodzie destylowanej (220 mililitrów) i traktuje wodorotlenkiem potasu 13,25 n (83,5 ml, 2,1 mola). Otrzymaną zawieszinę tlenku srebra rozcieńcza się etanolem (250 cm<sup>3</sup>) po czym powoli w ciągu 15 minut dodaje się roztwór aldehydu 2-(4-izobutylofenylo)-propionowego (100 g 1,0 mol) w etanolu (470 cm<sup>3</sup>). Następnie bezwzględnie dodaje się kropkami w ciągu 40 minut wodorotlenek potasu 13,5 normalny (50 ml, 1,25 mola) rozcieńczony wodą (50 mililitrów), regulując tak szybkość dodawania, aby temperatura utrzymywała się w zakresie 45—47°C. Mieszaninę miesza się w ciągu dalszych 10 minut w tej temperaturze, po czym odfiltruje wytrącony osad srebra. Srebro przemywa się 70% etanolem (2×100 mililitrów) i wodą o temperaturze 80°C (2×100 ml) po czym z połączonych przesączów odpędza się etanol pod ciśnieniem atmosferycznym. Otrzymany roztwór soli potasowej kwasu 2-(4-izobutylofenylo)propionowego dodaje się powoli do mieszaniny benzyny lekkiej (temperatura wrzenia 62—68°C) (200 ml) kwasu solnego (100 ml) i wody (100 ml), przy ciągłym mieszanii w temperaturze 50—60°C. Oddziela się fazę organiczną, przemywa wodą i powoli ochładza do wykrystalizowania. Kwas 2-(4-izobutylofenylo)propionowy odsącza się, przemywa benzyną lekką (25 ml) i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C. (Wydajność 84,4 g, 78,35% wydajności teoretycznej, temperatura topnienia 74—75°C).

Przykład V. W sposób opisany w przykładzie I otrzymuje się 3-(2'-fluoro-4-dwufenylilo)-2,3-epoksymaślan sodu, poddając reakcji 4-izobutyloacetofenon, zamiast 2-fluorofenylacetofenonu. Epoksymaślan otrzymuje się z wydajnością 90% w stosunku do acetofenonu.

Znaleziono: C—65,5%, H—3,8%, Na—7,3%, podczas gdy wzorowi  $C_{16}H_{12}FO_2Na$  odpowiada skład: C—65,2%, H—4,1%, Na—7,8%.

Związek ten przeprowadza się następnie w sposób opisany w przykładzie I w aldehyd 2-(2'-fluoro-4-dwufenylilo)propionowy. Wydajność tej reakcji wynosi 75% w odniesieniu do użytej soli sodowej. Aldehyd ten identyfikowano poprzez jego 2,4-dwunitrofenylohydrazon o temperaturze topnienia 153—154°C.

Znaleziono: C—62,1%, H—4,0%, N—13,6%, podczas gdy wzorowi  $C_{21}H_{17}FN_4O_4$  odpowiada skład: C—61,8%, H—4,2%, N—13,7%.

Aldehyd 2-(2'-fluoro-4-dwufenylilo)propionowy (1 g, rozpuszcza się w III-rzędowym alkoholu butylowym (15 ml) i wodzie (10 ml), mieszaninę oziębia się mieszając do temperatury 0°C. W godzinowych odstępach czasu dodaje się kolejno 4 porcje nadmanganianu potasu (0,25 g) i całość miesza w ciągu dalszych trzech godzin. Mieszaninę wylewa się do

wody (100 ml), dodaje kwaśny siarczan sodowy i kwas siarkowy, aby rozpuścić wytrącony dwutlenek manganu i ekstrahuje eterem (100 ml). Warstwę eterową ekstrahuje się wodnym roztworem węglanu potasu (100 ml). Po zakwaszeniu otrzymuje się kwas 2-(2'-fluoro-4-dwufenylilo)propionowy, o temperaturze topnienia 91—92°C (0,8 g, 74,7% wydajności teoretycznej).

Przykład VI. W sposób opisany w przykładzie I otrzymuje się jednowodzian 3-(4-cykloheksylofenylo)-2,3-epoksymaślanu sodu, wychodząc z 4-cykloheksyloacetofenonu z wydajnością 85% w stosunku do acetofenonu.

Znaleziono: C—63,7%, H—7,0%, Na—7,7%, podczas gdy wzorowi  $C_{16}H_{18}O_3Na \cdot H_2O$  odpowiada skład: C—64,0%, H—7,0%, Na—7,7%.

Ze związku tego w sposób opisany w przykładzie I wytwarza się aldehyd 2-(4-cykloheksylofenylo)-propionowy z wydajnością 80% w stosunku do soli sodowej. Aldehyd ten identyfikowano poprzez jego 2,4-dwunitrofenylohydrazon o temperaturze topnienia 120—121°C.

Znaleziono: C—63,7%, H—6,5%, N—13,7%, podczas gdy wzorowi  $C_{21}H_{24}N_4O_4$  odpowiada skład C—63,6%, H—6,0%, N—14,1%.

Azotan srebra (18,8 g) rozpuszcza się w wodzie (22 ml) i dodaje roztwór aldehydu 2-(4-cykloheksylofenylo)propionowego (11,3 g) w etanolu (72 ml). Otrzymaną mieszaninę oziębia się do 20°C i wkrapla w ciągu 30 minut roztwór wodorotlenku potasu (13,4 g) w wodzie (26 ml), uzyskując końcową temperaturę 50° C. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, mieszając, a następnie oddestylowuje 50 ml etanolu. Mieszaninę oziębia się do 20°C, odsącza od srebra i przesącza wylewa się do rozcieńczonego kwasu solnego. Wydzielony osad oddziela się, przemywa wodą, suszy i krystalizuje z frakcji ropy naftowej o temperaturze wrzenia 40—120°C. Otrzymuje się kwas 2-(4-cykloheksylofenylo)propionowy o temperaturze topnienia 109—110°C i wydajności 65,5% w stosunku do aldehydu.

Następnie powtarza się wszystkie opisane w powyższych przykładach sposoby wytwarzania estrów podstawionych kwasów glicydowych, stosując następujące środki kondensujące: etylan sodu w etanolu, etylan sodu w toluenie, metylan sodu w toluenie, izopropylan sodu w toluenie, III-rz.-amylan sodu w toluenie oraz sól metaliczny w postaci zawiesiny w toluenie.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu  $\alpha$ -fenylo-propionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę o wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza rodnik alkilowy  $C_{2-6}$ , alkenyloowy  $C_{2-4}$ , cykloalkilowy  $C_{3-7}$ , grupę alkoksylową  $C_{3-4}$ , alkilotiolową  $C_{1-5}$ , alkenyloksylową  $C_{3-4}$ , alkenylotiolową  $C_{2-7}$ , cykloalkoksylową  $C_{3-7}$ , cykloalkilotiolową  $C_{3-7}$ , fenoksylową lub fenylotiolową lub grupę o wzorze 3, w którym  $R_2$  i  $R_3$  mogą być takie same lub różne każdy z nich oznacza atom wodoru, atom chlo-

rowca, rodnik alkilowy lub trójfluorometylowy, grupę alkoksylową lub alkiloliolową, **znamienny tym**, że acetofenon o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, kondensuje się z estrem kwasu  $\alpha$ -chlorowcooctowego o wzorze ogólnym 8, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, a  $R_4$  oznacza niższy rodnik alkilowy, otrzymując ester kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 5, w którym R i  $R_4$  mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany ester kwasu glicydowego przeprowadza się bezpośrednio w aldehyd  $\alpha$ -fenylopropionowy o wzorze ogólnym 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, lub w jego związek z kwasnym siarczynem, albo ester kwasu glicydowego przeprowadza się w środowisku alkalicznym w sól kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 7, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a M oznacza metal jednowartościowy tworzący sól, którą wyodrębnia się ze środowiska, a następnie poddaje hydrolizie kwasowej do aldehydu o wzorze ogólnym 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, po czym aldehyd otrzymany wyżej wymienionymi sposobami utlenia się do kwasu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w izopropanolu w obecności izopropyłanu sodu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 5 hydrolizuje się wodorotlenkiem sodu lub potasu i wyodrębnia pośrednią sól sodową lub potasową o wzorze ogólnym 7, w którym R ma znaczenie podane w 1 zastrz. a M oznacza sól lub potas.

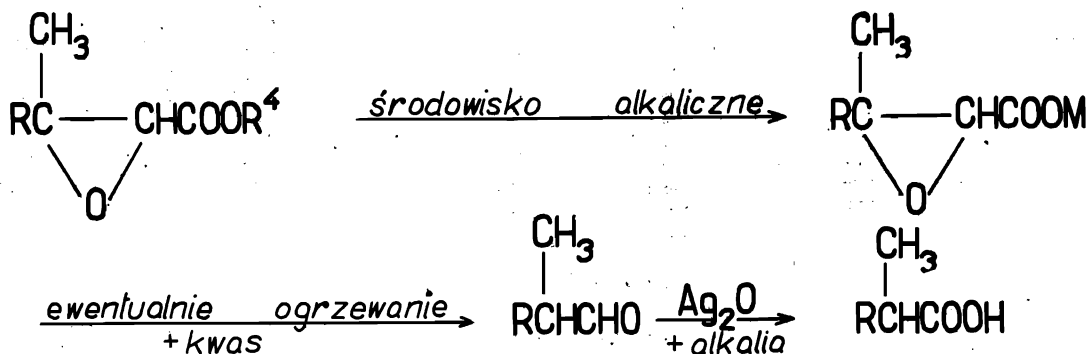
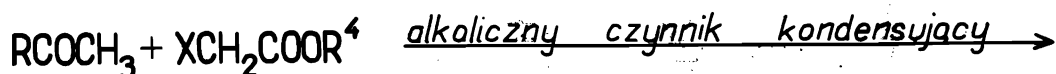
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 5, poddaje się hydrolizie i wyodrębnia otrzymaną sól kwasu glicydowego o wzorze ogólnym 7, w którym R i M mają znaczenie podane w 1 zastrz. i roztwór wodny tej soli poddaje się destylacji z parą wodną.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenianie aldehydu prowadzi się stosując jako czynnik utleniający tlenek srebrowy w środowisku alkalicznym.

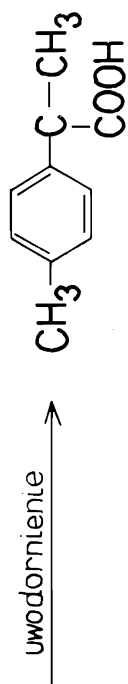
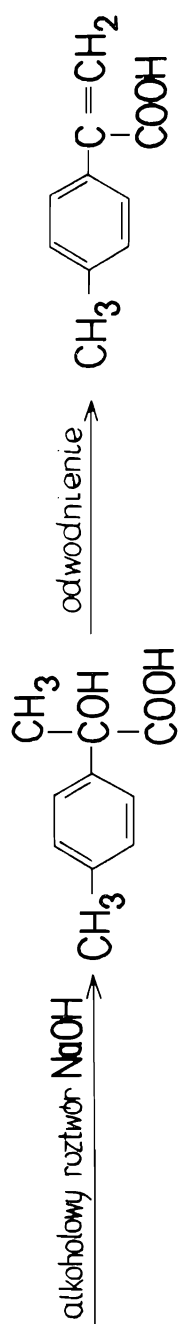
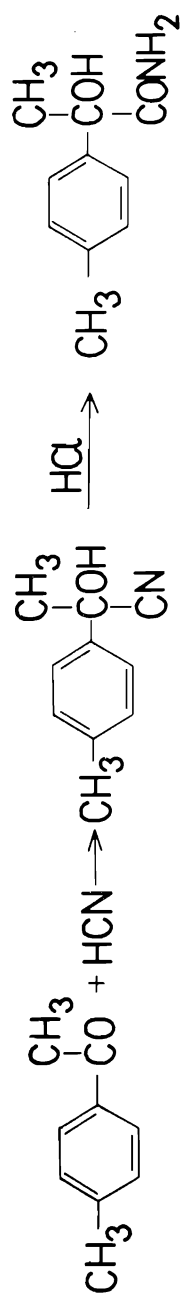
6. Sposób według każdego z zastrzeżeń 1—5, **znamienny tym**, że jako podstawiony acetofenon o wzorze ogólnym 4, w którym R ma znaczenie podane w 1 zastrz. stosuje się 4-izobutyloacetofenon, 4-cykloheksyloacetofenon lub 4-(2-fluorofenilo)-acetofenon, 4-cykloheksyloacetofenon lub 4-(2-fluorofenilo)-acetofenon, otrzymując odpowiednio kwas 2-4'-izobutylofenylopropionowy, 2-4'-cykloheksylofenylopropionowy, lub 2-(2'-fluoro-4-dwufenilo)propionowy.

7. Sposób według zastrz. 1—6, **znamienny tym**, że 4-izobutyloacetofenon kondensuje się z niższym estrem alkilowym kwasu bromo-3-(4-izobutylofenilo)-2,3-epoksymasłowego, po czym ester ten hydrolizuje się za pomocą wodorotlenku sodu lub potasu i wyodrębnia sól sodową lub potasową kwasu 3-(4-izobutylofenilo)-2,3-epoksymasłowego, której roztwór wodny poddaje się destylacji z parą wodną w celu otrzymania aldehydu 2-(4-izobutylofenilo)propionowego, który następnie utlenia się do kwasu 2-4'-izobutylofenylopropionowego.

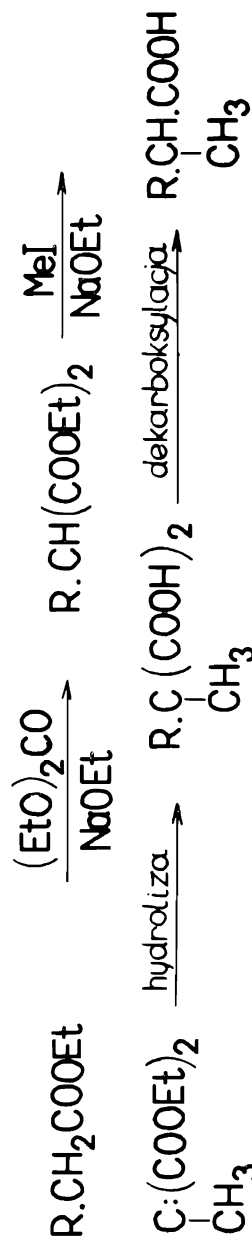
8. Sposób według zastrz. 1—6, **znamienny tym**, że 4-(2-fluorofenilo)acetofenon kondensuje się z niższym estrem alkilowym kwasu bromo-lub chlorooctowego, otrzymując niższy ester alkilowy kwasu 3-(2'-fluoro-4-dwufenilo)-2,3-epoksymasłowego, który hydrolizuje się wodorotlenkiem sodu lub potasu i wyodrębnia sól sodową lub potasową kwasu 3-(2'-fluoro-4-dwufenilo)-2,3-epoksymasłowego, po czym roztwór wodny tej soli zakwasza się i ekstrahuje rozpuszczalnikiem w celu otrzymania aldehydu 2-(2'-fluoro-4-dwufenilo)propionowego, który następnie utlenia się do kwasu 2-(2'-fluoro-4-dwufenilo)propionowego.



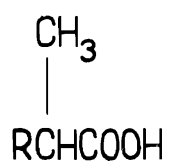
Schemat 1



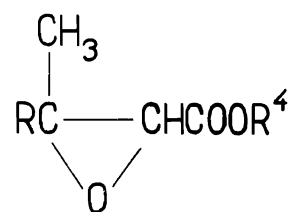
Schemat 2



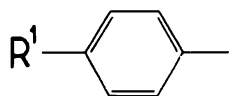
Schemat 3



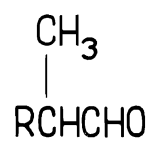
Wzór 1



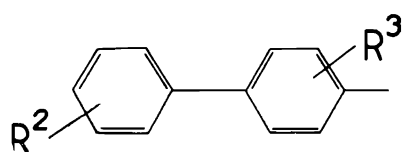
Wzór 5



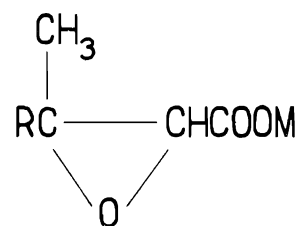
Wzór 2



Wzór 6



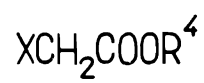
Wzór 3



Wzór 7



Wzór 4



Wzór 8