

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66735

Patent dodatkowy
do patentu _____

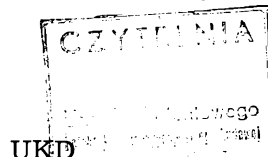
Kl. 12o,11

Zgłoszono: 25.I.1968 (P 124 898)

Pierwszeństwo: 27.I.1967 dla zastrz. 1
15.XII.1967 dla zastrz. 2
Francja

MKP C07c 63/54

Opublikowano: 31.III.1973



Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S.A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-benzoilofenylooctowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-benzoilofenylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomy węgla, R₁ oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomy węgla i R' oznacza atom wodoru albo grupę metoksy lub grupę wodorotlenową, jak również ich soli.

Według wynalazku nowe pochodne kwasu 3-benzoilofenylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla wytwarza się wychodząc z pochodnych kwasu 3-benzoilofenylooctowego o wzorze ogólnym 2, w którym R' oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R₁ i R'₁ mają wyżej podane znaczenie a R₂ oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, stosując zwykle metody hydrolizy i dekarboksylacji estrów kwasu cyjanooctowego oraz ewentualną hydrolizę grupy metoksylowej.

Reakcję tę przeprowadza się korzystnie przez ogrzewanie związku o ogólnym wzorze 2 w wodzie albo w rozpuszczalniku organicznym, takim jak etanol w obecności zasady, takiej jak węglan potasowy albo węglan sodowy albo kwasu takiego, jak kwas siarkowy. Korzystnie jest pracować w atmosferze obojętnej, takiej jak atmosfera azotu.

Pochodne kwasu 3-benzoilofenylooctowego o wzorze ogólnym 2 można otrzymać przez alkilowanie pochodnej kwasu 3-benzoilofenylooctowego o wzorze ogólnym 3, w którym R₁, R'₁ i R₂ mają wyżej

2

podane znaczenie, za pomocą zdolnego do reakcji estru o wzorze ogólnym R'—X, w którym R' oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomy węgla, a X oznacza resztę reaktywnego estru taką jak atom chlorowca, w obecności alkalicznego środka kondensującego, takiego jak etanolan sodowy albo potasowy.

Korzystnie jest wytworzyć najpierw pochodną alkaliczną związku o wzorze ogólnym 3, po czym poddać reakcji reaktywny ester o wzorze ogólnym R'—X w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak etanol, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Związki o wzorze ogólnym 3 można otrzymać wychodząc z pochodnych 3-benzoilofenyloacetonitrylu o wzorze ogólnym 4, w którym R₁ i R'₁ mają wyżej podane znaczenie, stosując zwykle metody karbalkoksylowania nitrylów zawierających atom wodoru zdolny do reakcji.

Reakcję tę przeprowadza się korzystnie stosując węglan alkaliu o wzorze ogólnym R₂—O—CO—O—R₂, w którym R₂ oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, w obecności alkalicznego środka kondensującego, takiego jak etanolan albo amidek sodowy.

Pochodne 3-benzoilofenyloacetonitrylu o wzorze ogólnym 4 można otrzymać wychodząc z 3-chlorowcometylobenzofenonów o wzorze ogólnym 5, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, korzystnie atom bromu, stosując

zwykle metody przeprowadzenia pochodnej chlorowcowej w odpowiadający nitryl.

Reakcję tę przeprowadza się korzystnie stosując cyjanek metalu alkalicznego w środowisku wodno-organicznym i w temperaturze wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną.

3-chlorowcometylobenzofenony o wzorze ogólnym 5 można otrzymać wychodząc z 3-metylobenzofenonów o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 oznacza atom chlorowca albo rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R'_1 oznacza atom wodoru albo grupę wodorotlenową lub metoksyłową, stosując zwykle metody chlorowcowania łańcuchów bocznych pochodnych aromatycznych. Szczególnie korzystnie jest stosować brom przy użyciu rozpuszczalnika organicznego, takiego jak bromek etylenu w temperaturze wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną i w obecności światła nadfioletowego.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, R_1 oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a R'_1 oznacza atom wodoru albo grupę wodorotlenową lub metoksyłową, otrzymuje się wychodząc z pochodnych 3-benzoiłofenyloacetonitrylu o wzorze ogólnym 4, stosując zwykle metody przeprowadzenia nitrylu w odpowiadający kwas i ewentualnie przeprowadzenia rodnika metoksyłowego w grupę wodorotlenową. Korzystnie jest ogrzewać związek o wzorze ogólnym 4 w wodzie albo w rozpuszczalniku organicznym, takim jak etanol, w obecności zasady, takiej jak węglan sodowy albo potasowy, albo w obecności kwasu, takiego jak kwas siarkowy. Korzystnie jest pracować w atmosferze obojętnej takiej jak atmosfera azotu.

Wynalazek dotyczy również odmiany sposobu otrzymywania związków o wzorze ogólnym 1 w postaci ich izomerów optycznych. Według tej odmiany izomery D i L związków o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a R_1 oznacza atom wodoru, jak również odpowiadające im racematy, otrzymuje się przez utlenienie związków o wzorze ogólnym 7, w którym R' oznacza rodnik alkilowy i 1—4 atomach węgla, ewentualnie optycznie czynny, stosując zwykle metody utleniania grupy metylenowej na grupę karbonylową.

To utlenianie przeprowadza się korzystnie za pomocą nadmanganianu potasowego w środowisku alkalicznym w temperaturze 20°C.

Związki o wzorze ogólnym 7 można otrzymać przez odsiarczenie związku o wzorze ogólnym 8, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, ewentualnie optycznie czynnego, stosując zwykle metody.

To odsiarczanie przeprowadza się korzystnie przez ogrzewanie w obecności niklu Raney'a w rozpuszczalniku organicznym takim jak etanol.

Związki o wzorze ogólnym 8 optycznie czynne otrzymuje się przez rozdzielanie związku racemicznego o wzorze ogólnym 8 na drodze wytwarzania soli optycznie czynnej i kolejnych krystalizacji.

To rozdzielanie związku przeprowadza się na ogół za pomocą D- α -fenyloetyloaminy albo L- α -fenyloetyloaminy zależnie od izomeru, jaki chce się otrzymać.

Związki o wzorze ogólnym 8 można otrzymać przez cyklizację siarczku fenyłowego o wzorze ogólnym 9, w którym R' ma wyżej podane znaczenie za pomocą kwasu polifosforowego przez ogrzewanie w temperaturze 80—120°C.

Związki o wzorze ogólnym 9 można otrzymać przez działanie kwasem 2-jodobenzoowym na kwas o wzorze ogólnym 10 w obecności alkalicznego środka kondensującego i w obecności sproszkowanej miedzi jako katalizatora.

Związki o wzorze ogólnym 10 można otrzymać działaniem etyloksantogenianu potasowego na sól dwuazoniową aminy o wzorze ogólnym 11.

Aminy o wzorze ogólnym 11 można otrzymać według metody opisanej przez F. Nerdel'a i L. Fischer'a, Ber. 87, 217 (1954).

Nowe pochodne kwasu 3-benzoiłofenylooctowego o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić w sole metali albo w sole addycyjne z zasadą zawierającą azot stosując metody znane. Sole te można więc wytworzyć działaniem zasady metalu alkalicznego albo metalu ziem alkalicznych, amoniaku albo zasady aminowej na związki o wzorze ogólnym 1 w rozpuszczalniku takim jak alkohol, eter, keton, woda. Wytworzona sól wytrąca się, ewentualnie po zateżeniu roztworu, po czym oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole posiadają interesujące właściwości farmakodynamiczne, szczególnie wykazują aktywność jako środki przeciwzapalne.

Doustnie wykazują aktywność przeciwzapalną w dawkach 2,5—50 mg/kg u świnki morskiej i w dawkach 0,5—15 mg/kg u szczura.

Dożylnie wykazują aktywność przeciwdziałającą zwolnieniu pracy serca (antibradykardia) u świnki morskiej w dawkach 0,015—1 mg/kg.

Do użytku leczniczego można stosować nowe związki o wzorze ogólnym 1 w postaci kwasu, bądź w postaci farmakologicznie dopuszczalnej soli, to znaczy soli nietoksycznej w zastosowanych dawkach.

Jako przykłady farmakologicznie dopuszczalnych soli można wymienić sole metali alkalicznych, takie jak sól sodową, potasową, litową albo sole metali ziem alkalicznych lub sól amonową.

Przytoczone przykłady nie ograniczają zakresu wynalazku ilustrują praktyczne jego zastosowanie.

Przykład I. Mieszaninę 30 g (3-benzoiłofenylo)-acetonitrylu, 60 mg stężonego kwasu siarkowego i 60 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się 100 ml wody i wykrystalizowany produkt oddziela się przez odsączenie. Przemywa się go 100 ml wody. Otrzymuje się 24 g produktu, który rozpuszcza się w 150 ml eteru etylowego. Roztwór eterowy ekstrahuje się 200 ml 1 n roztworu węglanu sodowego. Do roztworu tego dodaje się 1 g węgla aktywowanego, po czym zakwasza 25 ml stężonego kwasu chlorowodorowego. Wydziela się olej. Ekstrahuje się go 450 ml chlorku metylenu. Wyciąg przemyla się 100 ml wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 18 g krystalicznej białej

pozostałości topniejącej w temperaturze 114–115°C. Po przekrystalizowaniu jej w mieszaninie 120 ml benzenu i 130 ml eteru naftowego otrzymuje się 17,3 g kwasu 3-benzoilofenylooctowego o temperaturze topnienia 114–115°C.

(3-benzoilofenylo)-acetonitryl stosowany jako związek wyjściowy wytwarza się następującym sposobem: 160 g 3-bromometylobenzofenonu rozpuszcza się w 300 ml dioksanu po czym dodaje roztwór 125 g cyjanku sodowego w 300 ml wody i ogrzewa w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się 10 g węgla aktywowanego po czym ekstrahuje 800 ml chlorku metylenu. Roztwór w chlorku metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor) i otrzymuje się 119 g brunatnego oleju. Olej ten rozpuszcza się w 300 ml chlorku metylenu i chromatografuje na 450 g tlenku glinowego. Chromatogram eluuje się chlorkiem metylenu i zbiera frakcję 4 litrów, którą zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 109 g (3-benzoilofenylo)-acetonitrylu w postaci oleju.

3-bromometylobenzofenon wytwarza się następującym sposobem: 98 g 3-metylobenzofenonu rozpuszcza się w 200 ml bromku etylenu, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną i dodaje w ciągu 3 godzin w obecności światła nadfioletowego roztwór 79 g bromu w 60 ml bromku etylenu. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu dalszych 30 minut. Mieszaninę reakcyjną zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się tym sposobem 3-bromometylobenzofenon w postaci oleju z wydajnością ilościową.

3-metylobenzofenon wytwarza się metodą podaną przez E. Ador'a i A.A. Rilliet'a, Ber., 12, 2298 (1879).

Przykład II. Mieszaninę 48 g metylo-(3-benzoilofenylo)-cyjanooctanu etylu, 125 ml stężonego kwasu siarkowego i 125 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 4 godzin. Następnie dodaje się 180 ml wody i ekstrahuje 300 ml eteru etylowego. Roztwór eterowy ekstrahuje się 300 ml 1 n roztworu węglanu sodowego i do wyciągu dodaje 2 g węgla aktywowanego, po czym zakwasza 40 ml stężonego kwasu chlorowodorowego; wydziela się olej. Ekstrahuje się go 450 ml chlorku metylenu, wyciąg przemywa 100 ml wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 33,8 brunatnego oleju.

Olej ten rozpuszcza się w 100 ml benzenu i chromatografuje na 430 g krzemionki. Chromatogram eluuje się octanem etylu i zbiera frakcję 21 litrów, którą zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 32,5 g pozostałości krystalicznej. Tę pozostałość przekrystalizowuje się z 100 ml acetonitrylu i otrzymuje się 16,4 g produktu topniejącego w temperaturze 94°C, który przekrystalizowuje się z mieszaniny 60 ml benzenu i 200 ml eteru naftowego. Otrzymuje się ostatecznie 13,5 g kwasu 2-(3-benzoilofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 94°C.

Metylo-(3-benzoilofenylo)-cyjanooctan etylu stosowany jako produkt wyjściowy wytwarza się następującym sposobem: 131 g soli sodowej (3-benzo-

ilofenylo)-cyjanooctanu etylu rozpuszcza się w 2 litrach bezwodnego etanolu. Następnie dodaje się 236 g jodku metylu i ogrzewa w ciągu 22 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (10 tor). Pozostałość rozтворя się 900 ml chlorku metylenu i 500 ml wody, po czym zakwasza 10 ml 4 n kwasu chlorowodorowego. Roztwór w chlorku metylenu dekantuje się, przemywa 400 ml wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i przepuszcza na kolumnie zawierającej 1500 g tlenku glinowego. Chromatogram eluuje się 6 litrami chlorku metylenu i rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (10 tor). Otrzymuje się 48 g metylo-(3-benzoilofenylo)-cyjanooctanu etylu w postaci oleju.

Sól sodową (3-benzoilofenylo)-cyjanooctanu etylu wytwarza się następującym sposobem: 170 g (3-benzoilofenylo)-acetonitrylu rozpuszcza się w 900 g węglanu etylu, po czym dodaje roztwór etanolanu sodowego w ciągu 2 godzin, wytworzonego z 17,7 g sodu i 400 ml bezwodnego etanolu przez ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w temperaturze około 105–115°C oddestylowując przy tym etanol. Produkt wytrąca się. Dodaje się 500 ml toluenu, oddestylowuje 50 ml toluenu i odstawia do ochłodzenia. Następnie dodaje się 600 ml eteru etylowego i miesza w ciągu 1 godziny. Kryształy odsąca się i przemywa 600 ml eteru etylowego. Otrzymuje się 131 g soli sodowej (3-benzoilofenylo)-cyjanooctanu etylu.

Przykład III. Mieszaninę 20 g 3-cyjanometylo-4'-metylotiobenzofenonu, 50 ml stężonego kwasu siarkowego i 50 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Następnie dodaje się 100 ml wody i 300 ml eteru etylowego. Roztwór eterowy ekstrahuje się 200 ml 4 n roztworu węglanu sodowego. Do otrzymanego roztworu dodaje się 2 g węgla aktywowanego, potem zakwasza 80 ml 12 n kwasu chlorowodorowego przy czym wydziela się olej. Olej ten ekstrahuje się 300 ml chlorku metylenu, przemywa 100 ml wody i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Wyciąg ten zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor) i otrzymuje się 6,1 g brunatnego oleju. Olej destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem (temperatura wrzenia 220°C/0,5 tor) i otrzymuje 3,5 g produktu topniejącego w temperaturze 143°C.

Tym samym sposobem wytwarza się 8 g tego produktu.

Obydwie części przekrystalizowuje się w 50 ml benzenu i otrzymuje się ostatecznie 8,3 g kwasu 3-(4-metylotiobenzoi)-fenylooctowego, topniejącego w temperaturze 144°C.

Postępując tak jak podano w przykładzie I w przypadku wytwarzania (3-benzoilofenylo)-acetonitrylu i 3-bromometylobenzofenonu wytwarza się kolejno: 183 g 3-cyjanometylo-4'-metylotiobenzofenonu w postaci oleju działaniem 208 g cyjanku sodowego na 278 g 3-bromometylo-4'-metylotiobenzofenonu w 600 ml dioksanu przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin oraz 3-bromometylo-4'-metylotiobenzofenon w postaci oleju z wydajnością praktycznie ilościową działaniem 138 g bromu na 210 g 3-metylo-4'-metylotiobenzofenonu.

twór ten ekstrahuje
s suszy nad bezwodn
za do sucha pod
Otrzymuje się 4,8 g
propionowego w pos

fenon w 630 ml bromku etylenu przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną i wobec światła nadfioletowego.

3-metylo-4'-metylotiobenzofenon stosowany jako związek wyjściowy wytwarza się następującym sposobem: mieszaninę 272 g kwasu metatoluilowego, 248 g tioanizolu i 2100 g kwasu polifosforowego ogrzewa się mieszając w ciągu 3 godzin w temperaturze 80–90°C. Po ochłodzeniu mieszaniny dodaje się 1,5 litra wody i ekstrahuje 1,7 litra eteru etylowego, roztwór eterowy przemywa 900 ml 2 n roztworu węglanu sodowego, potem 500 ml wody i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Roztwór ten zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor) i otrzymuje się 491 g krystalicznego żółtego produktu. Oczyszcza się go przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (0,1 tora) i otrzymuje się 428 g 3-metylo-4'-metylotiobenzofenonu destylującego w temperaturze 182–184°C.

Przykład IV. 10 g kwasu L-2-(3-benzylfenylo)-propionowego rozpuszcza się w 200 ml 1 n roztworu węglanu sodowego po czym dodaje roztwór 26 g nadmanganianu potasowego w 800 ml wody. Całość miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°C, następnie mieszaninę reakcyjną zakwasza się 40 ml stężonego kwasu siarkowego i dodaje 80 ml roztworu wodorosiarczyny sodowego ($d = 1,24$). Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się 800 ml chlorku metylenu, roztwór w chlorku metylenu przemywa się 200 ml wody i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie zateża się go do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor) i otrzymuje się 10 g żółtego oleju.

Olej ten rozpuszcza się w 300 ml eteru etylowego i ekstrahuje 200 ml 1 n roztworu węglanu sodowego.

Roztwór wodny zakwasza się 20 ml 12 n kwasu chlorowodorowego przy czym wydziela się olej. Ekstrahuje się go 300 ml chlorku metylenu i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Wyciąg ten zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor) i otrzymuje się 5,8 g żółtego oleju. Oczyszcza się go przez krystalizację w mieszaninie 17 ml tlenku izopropylu i 15 ml eteru naftowego (temperatura wrzenia = 40–65°C). Otrzymuje się 3 g kwasu L-2-(3-benzylfenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 72°C.

$$[\alpha]_D^{19} = +42^\circ \pm 1^\circ; \quad [\alpha]_{436}^{19} = +90^\circ \pm 1,5^\circ$$

Kwas L-2-(3-benzylfenylo)-propionowy wytwarza się następującym sposobem: 17,1 g kwasu L-2-(2-tiaksantonylo)-propionowego rozpuszcza się w 1 litrze etanolu, po czym dodaje 200 g niklu Raney'a i ogrzewa 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Nikiel oddziela się przez odsączenie i przemywa go 250 ml etanolu.

Roztwór etanolowy zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor) i otrzymuje się ten roztwarza się w 200 ml su chlorowodorowego. Roz- 400 ml chlorku metylenu, arczanem sodowym i zateżonym ciśnieniem (20 tor). asu L-2-(3-benzylfenylo)-oleju.

Nikiel rozpuszcza się w 1 litrze wody i 250 ml 12 n kwasu chlorowodorowego, dodaje 1,8 litra chlorku metylenu przesącza w obecności środka pomocniczego do filtrowania, dekantuje i roztwór 5 w chlorku metylenu przemywa 600 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 5,8 g kwasu L-2-(3-benzylfenylo)-propionowego.

Połączone obie części stosuje się w stanie surowym.

$$[\alpha]_D^{20} = +50^\circ \pm 1^\circ; \quad [\alpha]_{436}^{20} = +108^\circ \pm 1,2^\circ$$

Kwas L-2-(2-tiaksantonylo)-propionowy wytwarza się następującym sposobem: do zawiesiny 155,6 g racemicznego kwasu 2-(2-tiaksantonylo)-propionowego w 1,5 litra metanolu dodaje się 66,6 g L-fenyl-etyloaminy. Następuje rozpuszczenie. Do roztworu tego dodaje się 2 g węgla odbarwiającego po czym roztwór zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 221 g krystalicznej pozostałości.

Pozostałość tę przekrystalizowuje się cztery razy z 800, 650, 480 i 380 ml metanolu. Otrzymuje się odpowiednio 89,8, 51,8, 31,6 i 24,4 g produktu krystalicznego.

Skręcalności optyczne kwasów 2-(2-tiaksantonylo)-propionowych odpowiadające poszczególnym krystalicznym frakcjom są następujące: $[\alpha]_D^{20} = -43,1^\circ; -54,9^\circ; -72^\circ; -75^\circ \pm 1,5^\circ$. Otrzymuje się tym sposobem 24,4 g soli L-fenyletyloaminy kwasu D-2-(2-tiaksantonylo)-propionowego.

29,1 g tej soli miesza się z 500 ml wody destylowanej, 50 ml 12 n kwasu chlorowodorowego i 2 litrami octanu etylu. Następuje rozpuszczenie. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa 400 ml wody destylowanej, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 20,6 g kwasu D-2-(2-tiaksantonylo)-propionowego topniejącego w temperaturze 192°C, $[\alpha]_D^{19,5} = -73^\circ \pm 1,5^\circ$.

Ługi macierzyste otrzymane po krystalizacji w metanolu zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 206,1 g produktu, który rozpuszcza się w 4 litrach wody, 8 litrach octanu etylu i 200 ml 12 n kwasu chlorowodorowego. Fazę wodną dekantuje się, a fazę organiczną suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor) do objętości 500 ml. Powstałe kryształy odsącza się i przemywa 200 ml octanu etylu. Otrzymuje się 110,1 g kwasu 2-(2-tiaksantonylo)-propionowego wzbogaconego w izomer L.

Do zawiesiny 110,1 g wzbogaconego kwasu w 1 litrze metanolu dodaje się 47 g D-fenyletyloaminy. Następuje rozpuszczenie. Do roztworu dodaje się 2 g węgla odbarwiającego i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor).

Otrzymany produkt przekrystalizowuje się trzy razy w 700, 400 i 400 ml metanolu. Otrzymuje się odpowiednio 52,5, 31,1 i 24,7 g krystalicznego produktu.

Skręcalności optyczne kwasów 2-(2-tiaksantonylo)-propionowych odpowiadających poszczególnym frakcjom krystalicznym są następujące: $[\alpha]_D^{20} = +52; +64; +71 \pm 1,5^\circ$.

Otrzymuje się więc 24,7 g soli D-feniloetyloaminy kwasu L-2-(2-tiaksantonylo)-propionowego.

24,4 g tej soli miesza się z 200 ml wody, 30 ml 12 n kwasu chlorowodorowego i 1,5 litra octanu etylu. Następuje rozpuszczenie. Warstwę organiczną oddziela się, suszy ją nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 17,1 g kwasu L-2-(2-tiaksantonylo)-propionowego o temperaturze topnienia 192°C. $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ \pm 1,5^\circ$.

Kwas 2-(2-tiaksantonylo)-propionowy wytwarza się następującym sposobem: mieszaninę 221 g kwasu 2-[4-(2-karboksyfenylotio)-fenylo]-propionowego i 2 kg kwasu polifosforowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 100°C. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się i wlewa mieszając do 5 litrów wody i 2 kg lodu. Mieszaninę ekstrahuje się 8 litrami octanu etylu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, dodaje 15 g węgla odbarwiającego i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor) do objętości około 1 litra. Wytrąca się produkt. Otrzymane kryształy oddziela się przez odsączenie i przemywa 120 ml octanu etylu. Otrzymuje się 155 g kwasu 2-(2-tiaksantonylo)-propionowego o temperaturze topnienia 191°C.

Kwas 2-[4-(2-karboksyfenylotio)-fenylo]-propionowy wytwarza się następującym sposobem: mieszaninę 156 g kwasu 2-(4-merkaptofenylo)-propionowego, 213 g kwasu 2-jodobenzoesowego, 2 g sproszkowanej miedzi, 1175 ml 2,2 n roztworu etanolowego etanolanu potasowego i 1,5 litra etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,5 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zateża się do sucha pod ciśnieniem 20 tor, a pozostałość rozpuszcza się w 2 litrach wody destylowanej. Z kolei dodaje się 20 g węgla odbarwiającego, przesącza, zakwasza 350 ml 12 n kwasu chlorowodorowego, ekstrahuje 2 litrami octanu etylu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 350 g krystalicznej pozostałości.

Pozostałość tę oczyszcza się przez przekrystalizowanie w mieszaninie 600 ml acetonitrylu i 600 ml kwasu octowego. Otrzymuje się 130 g kwasu 2-[4-(2-karboksyfenylotio)-fenylo]-propionowego topniejącego w temperaturze 191°C.

Ługi macierzyste zateża się do sucha i otrzymuje krystaliczną pozostałość, którą przekrystalizowuje się w 400 ml acetonitrylu. Otrzymuje się 44,9 g kwasu 2-[4-(2-karboksyfenylotio)-fenylo]-propionowego o temperaturze topnienia 190°C.

Kwas 2-(4-merkaptofenylo)-propionowy wytwarza się następującym sposobem: 122 g kwasu 2-(4-aminofenylo)-propionowego rozpuszcza się w 130 ml 12 n kwasu chlorowodorowego i 400 ml wody. Roztwór ochładza się w temperaturze 0°C i dodaje w ciągu 20 minut roztwór 55 g azotynu sodowego w 200 ml wody. Otrzymany roztwór soli dwuazoniowej utrzymuje się w temperaturze 0°C.

128 g etyloksantogenianu potasowego rozpuszcza się w 500 ml wody, dodaje 600 ml octanu etylu, mieszaninę ogrzewa w temperaturze 55°C i dodaje w ciągu godziny roztwór soli dwuazoniowej.

Po ochłodzeniu mieszaniny oddziela się octan etylu a roztwór wodny ekstrahuje ponownie 1 litrem octanu etylu. Otrzymany roztwór przemywa się 500 ml wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor) i otrzymuje 180 g czerwonego oleju.

Olej ten rozpuszcza się w 1 litrze etanolu, dodaje 152 g węglanu potasu w roztworze 500 ml wody i ogrzewa w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor), pozostałość roztwarza w 500 ml wody i dodaje 5 g węgla odbarwiającego. Następnie dodaje się 200 ml 12 n kwasu chlorowodorowego; wydziela się olej. Olej ten ekstrahuje się 700 ml chlorku metylenu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 95 g brunatnego oleju, który oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 45,3 g kwasu 2-(4-merkaptofenylo)-propionowego (temperatura wrzenia 160°C/3,5 tor).

Kwas 2-(4-aminofenylo)-propionowy wytwarza się według F. Nerdela i L. Fischer'a, Ber., 87, 217 (1954).

Przykład V. Postępując jak w przykładzie IV, ale wychodząc z 1,75 g kwasu DL-2-(3-benzylofenylo)-propionowego w roztworze 34,5 ml 0,1 n roztworu węglanu sodowego i 15 ml wody destylowanej oraz 4,62 g nadmanganianu potasu w roztworze 50 ml wody destylowanej, otrzymuje się 0,73 g kwasu DL-2-(3-benzoilofenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 86°C.

3,3 g kwasu DL-2-(3-benzylofenylo)-propionowego w postaci oleju otrzymuje się przez działanie 46 g niktlu Raney'a na 4,6 g kwasu DL-2-(tiaksantonylo)-propionowego w 178 ml 0,1 n roztworu węglanu sodowego przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin.

Przykład VI. Mieszaninę 198 g 3-benzoilu-(2-metoksyfenylo)-acetonitrylu, 600 ml stężonego kwasu siarkowego i 600 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się 1,5 l wody i ekstrahuje 2 litrami eteru etylowego. Roztwór eterowy ekstrahuje się 1,5 litra 4 n roztworu węglanu sodowego. Otrzymany roztwór poddaje się działaniu 50 g węgla odbarwiającego potem zakwasza 11 n kwasem chlorowodorowym; wydziela się olej. Ekstrahuje się go 2 litrami chlorku metylenu. Wyciąg suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 107 g żółtego oleju, który jest mieszaniną kwasu 3-benzoilo-2-hydroksyfenylooctowego i kwasu 3-benzoilo-2-metoksyfenylooctowego.

20 g mieszaniny tych kwasów ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z 200 ml 48%-owego wodnego roztworu kwasu bromowodorowego w 200 ml kwasu octowego. Następnie mieszaninę reakcyjną zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor), potem dodaje 300 ml wody przy czym krystalizuje produkt, który oddziela się przez odsączenie. Kryształy przemywa się 300 ml wody. Otrzymuje się 17 g produktu, który przekrystalizowuje się w 110 ml benzenu.

Otrzymuje się 13,5 g kwasu 3-benzoilo-2-hydroksy-fenyllooctowego o temperaturze topnienia 154°C.

(2-metoksy-3-benzoilofenilo)-acetonitryl wytwarza się następującym sposobem. 509 g 3-bromometylo-2-metoksybenzofenonu rozpuszcza się w 1 litrze dioksanu i dodaje roztwór 246 g cyjaniku sodowego w 1 litrze wody. Całość ogrzewa się w ciągu 2,5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się 2,5 litrami eteru etylowego. Roztwór eterowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, potem zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się 410 g brunatnego oleju. Oczyszcza się go przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 198 g (2-metoksy-3-benzoilofenilo)-acetonitrylu (temperatura wrzenia = 197°C/0,5 tor).

3-bromometylo-2-metoksybenzofenon wytwarza się następująco: 377 g 2-metoksy-3-metylobenzofenonu rozpuszcza się w 1 litrze bromku etylenu. Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i dodaje w ciągu 1 godziny 15,267 g bromu w obecności światła nadfioletowego i ogrzewa się w ciągu dalszych 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 tor). Otrzymuje się z wydajnością ilościową 3-bromometylo-2-metoksybenzofenon, który stosuje się w stanie surowym.

2-metoksy-3-metylobenzofenon można wytworzyć według H. Richtzenhain'a i P. Nippus'a, Ber., 82, 408 (1949).

Przykład VII. Mieszaninę 7,1 g metylo-(3-benzoilo-2-metoksyfenilo) cyjanooctanu etylu, 16 ml stężonego kwasu siarkowego i 16 ml wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie do mieszaniny dodaje się 100 ml wody i ekstrahuje 90 ml eteru anestetycznego. Wyciąg eterowy przemywa się 25 ml wody, a następnie ekstrahuje 60 ml 2 n roztworu węglanu sodowego. Wyciąg alkaliczny zakwasza się za pomocą 11 n kwasu solnego, a wydzielony olej ekstrahuje 70 ml chlorku metylenu. Wyciąg w chlorku metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, traktuje 1 g sadzy odbarwiającej i zateża do sucha pod ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymuje się 4,2 g oleju, który jest mieszaniną kwasu 3-benzoilo-2-metoksyfenylopropionowy-2 i kwasu 3-benzoilo-2-hydroksyfenylopropionowego-2.

4,1 g powyższej mieszaniny kwasów ogrzewa się z 41 ml kwasu octowego i 41 ml 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego w ciągu 6 godzin, pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną zateża się do sucha ciśnieniem zredukowanym do 20 mm Hg, dodaje do niej 19 ml metanolu i 19 ml 4 n roztworu węglanu sodowego i następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut. Otrzymałą mieszaninę zateża się do sucha pod ciśnieniem zredukowanym do 20 mm Hg i dodaje 50 ml wody. Następnie roztwór przemywa się 30 ml eteru etylowego i zakwasza za pomocą 12 n kwasu solnego. Wytrąca się osad, który oddziela się przez odsączenie. Otrzymuje się 3,3 g produktu, który rekrystalizuje się z 10 ml eteru izopropylowego. Otrzymuje się 2,6 g produktu o temperaturze topnienia 106°C. W analogiczny sposób wytwarza się 0,7 g produktu o temperaturze topnienia 108°C. Oba

te produkty łączy się i rekrystalizuje z 9 ml eteru izopropylowego. Otrzymuje się 2,2 g kwasu 3-benzoilo-2-hydroksyfenylopropionowego-2 o temperaturze topnienia 111—112°C.

5 Związek wyjściowy — metylo-(3-benzoilo-2-metoksyfenilo)cyjanooctanu etylu wytwarza się w sposób następujący.

W 73 ml bezwodnego etanolu rozpuszcza się 17 g 3-benzoilo-2-metoksyfenylocyjanooctanu etylu i do otrzymanego roztworu dodaje się roztwór etylanu sodu przygotowany z 1,23 g sodu i 50 ml bezwodnego etanolu, następnie 30 g jodku metylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zateża się do sucha pod ciśnieniem zredukowanym do 20 mm Hg i do pozostałości dodaje 100 ml wody i 180 ml chlorku metylenu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa 50 ml wody, traktuje 2 g sadzy odbarwiającej, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie odparowuje do sucha pod ciśnieniem zredukowanym do 20 mm Hg. Otrzymuje się 17,2 g olejowej pozostałości, którą oczyszcza się przez krystalizację w 50 ml eteru izopropylowego. Otrzymuje się 11,1 g metylo-(3-benzoilo-2-metoksyfenilo)cyjanooctanu etylu o temperaturze topnienia 85—86°C.

3-benzoilo-2-metoksyfenylocyjanooctanu etylu otrzymuje się w sposób następujący.

58,3 g 2-metoksy-3-benzoilofenylacetonytrylu rozpuszcza się w 141 ml węglanu etylu i 187 ml toluenu. Do otrzymanego roztworu dodaje się w ciągu 1 godziny roztwór etylanu sodu, przygotowany z 5,9 g sodu i 92 ml bezwodnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 110°C i w trakcie tego ogrzewania oddestylowuje się etanol. Po oziębieniu pozostałości wytrąca się osad, do którego dodaje się 400 ml eteru etylowego i miesza w ciągu półtorej godziny. Kryształy oddziela się przez przesączenie i przemywa 400 ml eteru anestetycznego. Otrzymuje się 57,7 g pochodnej sodowej 3-benzoilo-2-metoksyfenylocyjanooctanu etylu.

Związek ten poddaje się mieszanii w 750 ml wody i 250 ml stężonego kwasu solnego, a następnie ekstrahuje 500 ml chlorku metylenu. Wyciąg w chlorku metylenu przemywa się 200 ml wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża do sucha pod ciśnieniem zredukowanym do 20 mm Hg. Otrzymuje się 39,6 g brunatnego oleju, który destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Zbiera się frakcję o temperaturze wrzenia 190°C (0,35 tor), która krystalizuje po oziębieniu. Otrzymuje się 17,2 g 3-benzoilo-2-metoksyfenylocyjanooctanu etylu, który po rekrystalizacji z eteru izopropylowego ma temperaturę topnienia 87°C.

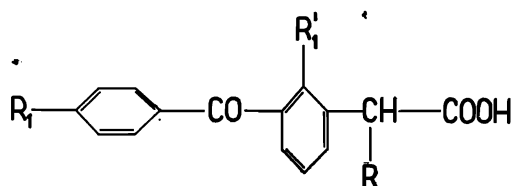
Zastrzeżenia patentowe

60 1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-benzoilofenyllooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a R'₁ oznacza atom wodoru, grupę wodorotlenową

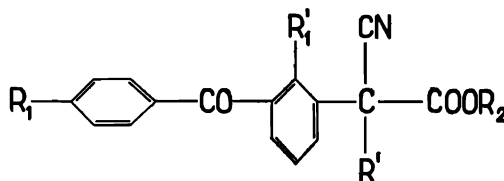
lub metoksyłową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R'_1 mają wyżej podane znaczenie albo bezpośrednio hydrolizuje się za pomocą znanych metod przeprowadzania nitrylu w kwas, a następnie ewentualnie przeprowadza grupę metoksyłową w wodorotlenową, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, albo poddaje karboalkoksylacji, następnie otrzymany nitryl o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R'_1 mają wyżej podane znaczenie, a R_2 ozna-

cza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, który następnie hydrolizuje się i dekarboksyluje, otrzymując związki o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, po czym otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól.

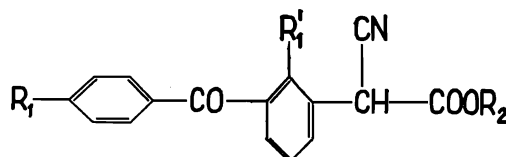
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że utlenia się związek o wzorze ogólnym 7, w którym R' oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla a R_1 i R'_1 oznaczają atomy wodoru.



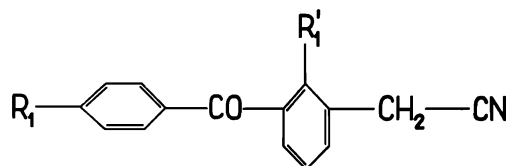
Wzór 1



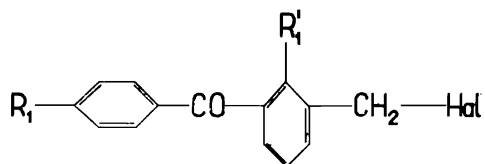
Wzór 2



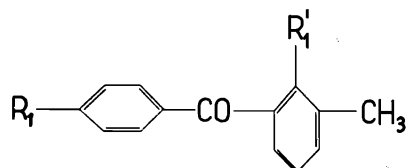
Wzór 3



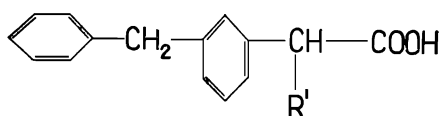
Wzór 4



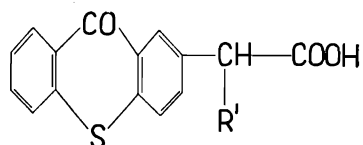
Wzór 5



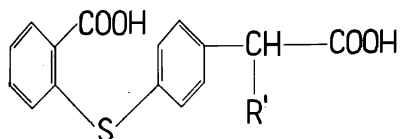
Wzór 6



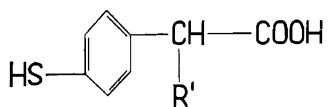
Wzór 7



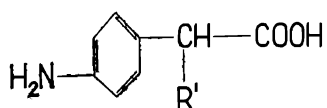
Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11