

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56879

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 06.IV.1966 (P 113 906)

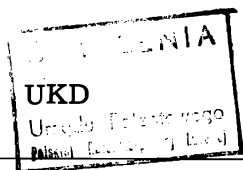
Pierwszeństwo: 08.IV.1965 Szwajcaria

Opublikowano: 10.III.1969

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c

63/54



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

Sposób wytwarzania nowych podstawionych kwasów fenylooctowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych kwasów fenylooctowych o ogólnym wzorze 1 w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, atom chlorowca o liczbie atomowej nie większej niż 35, albo grupę trójfluorometylową, R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, albo atom chlorowca o liczbie atomowej nie większej niż 35. W zakres wynalazku wchodzi również wytwarzanie soli związków o wzorze 1 z zasadami nieorganicznymi i organicznymi.

Związki o wzorze 1 nie były dotychczas znane i jak stwierdzono mają cenne właściwości farmakologiczne zwłaszcza przeciwzapalne, przeciwbulowe i przeciwgorączkowe, a równocześnie wykazują korzystny wskaźnik terapeutyczny. Można je podawać doustnie, doodbytniczo albo zwłaszcza w postaci wodnych roztworów ich soli, także pozajelitowo, korzystnie domięśniowo, w leczeniu schorzeń reumatycznych, artretycznych i innych stanów zapalnych. Działanie przeciwzapalne tych związków zostało wykazane w wyniku badań na zwierzętach, na przykład w przypadku rumienia, wywołanego promieniami nadfioletowymi u świńek morskich i w przypadku obrzęku, wywołanego u szczurów gliną odbarwiającą.

Poza tym związki te mają zdolność pochłaniania promieni nadfioletowych o długości fali 290 — 300 milimikronów, toteż nadają się do celów kosmetycznych, na przykład do wyrobu kremów prze-

2

ciwstonecznych, gdyż pochłaniając promienie wywołujące szkodliwe zaczerwienienie, przepuszczają równocześnie promienie o długości fal powyżej 315 milimikronów, powodujące pożądane brunatnienie skóry.

W związkach o ogólnym wzorze 1 i w substancjach wyjściowych podstawniki R_1 , R_2 i R_3 są niezależnie od siebie niższymi rodnikami alkilowymi, takimi jak rodnik metylowy lub etylowy, a mogą też oznaczać rodnik n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, II-rzęd. butylowy lub III-rzęd. butylowy. Niższymi rodnikami alkoksylowymi R_1 — R_3 mogą być rodniki takie, jak rodnik metoksylowy, etoksylowy, n-propoksylowy, izopropoksylowy, n-butoksylowy lub izobutoksylowy, a atomami chlorowca — atom chloru, fluoru lub bromu.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, z wodorotlenkiem lub węglanem metalu alkalicznego albo z wodorotlenkiem metalu ziem alkalicznych, w podwyższonej temperaturze, a z otrzymanych soli ewentualnie wydziela się wolny kwas, który można następnie przeprowadzić w inną sól za pomocą zasady organicznej lub nieorganicznej. Proces prowadzi się w środowisku wodnoalkoholowym, przy czym korzystnie stosuje się niższe alkanole, na przykład etanol, metanol lub n-butanol. Hydrolizę prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika lub nieco niższej, za pomocą co

najmniej jednego równoważnika wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego albo wodorotlenku metalu ziem alkalicznych, zwłaszcza za pomocą wodorotlenku sodowego lub potasowego.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na reakcji związku o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane wyżej, R oznacza resztę acylową, zwłaszcza niższą resztę alkanoilową, a R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, z wodorotlenkiem, węglanem lub kwaśnym węglanem metalu alkalicznego albo z wodorotlenkiem metalu ziem alkalicznych, w podwyższonej temperaturze. Z otrzymanej soli ewentualnie uwalnia się kwas i przeprowadza go w sól z inną zasadą nieorganiczną lub organiczną. Jako środowisko dla procesu hydrolizy stosuje się korzystnie zawierające wodę niższe alkanole, na przykład metanol, etanol lub n-butanol. Hydrolizę prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej lub w temperaturze nieco niższej, stosując co najmniej 2 równoważniki zasady.

Według jeszcze innego sposobu związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i A mają wyżej podane znaczenie, z wodorotlenkiem metalu alkalicznego w rozpuszczalniku zawierającym wodę, w podwyższonej temperaturze. Reakcję tę prowadzi się zwłaszcza w środowisku zawierającego wodę niższego alkanolu, takiego jak etanol, metanol lub n-butanol, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej lub nieco niższej, stosując co najmniej 2 równoważniki wodorotlenku metalu alkalicznego, zwłaszcza wodorotlenku sodowego lub potasowego.

Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 2, stanowiące 1-arylo-2-indolinony, 1-arylooksyindole albo laktamy kwasów 2-aryloaminofenylooctowych, są związkami nowymi. Wytwarza się je w sposób analogiczny do stosowanego przy wytwarzaniu znanego 1-fenilo-2-indolinonu z odpowiednio niesymetrycznie podstawionych dwufenyloamin przez chloroacetylowanie do podstawionych 2-chloro-N-fenyloacetanilidów i ogrzewanie ich z chlorkiem glinowym w temperaturze 160°C lub przez ogrzewanie z chlorkiem glinowym w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak czterochloroetan lub nitrobenzen, w temperaturze 100 — 150°C. Część dwufenyloamin podstawionych odpowiednio do definicji R_1 — R_3 jest znana, a inne wytwarza się analogicznie do znanych, na przykład według metody A. W. Chapman'a (J. Chem. Soc. 1929, 569-572) na drodze ogrzewania estru N,O-dwuaryloiminoowego, albo według metody R. B. Moffett'a [J. Am. Chem. Soc. 82, 1605 (1960)], wychodząc z ewentualnie podstawionych kwasów o-chlorobenzoesowych lub o-bromobenzoesowych i podstawionych anilin i odkarboksylowanie powstałych kwasów o-anilinobenzoesowych.

Szczególnie korzystną metodą wytwarzania podstawionych dwufenyloamin jest metoda Goldberga [Ber. 40, 4541, (1907)]. Jeszcze inna metoda wytwarzania związków o ogólnym wzorze 2 polega na zmydłaniu w kwaśnym środowisku związków o ogólnych wzorach 3 i 4, przy czym następuje zamknięcie pierścienia.

Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 3, w którym R_4 oznacza niższą grupę alkilową, a A oznacza grupę acylową, otrzymuje się na przykład przez przeprowadzanie odpowiednich związków cyjanowych w chlorowodorki iminoeteru i rozkład tych ostatnich za pomocą wody. Związki te otrzymuje się także z kwasów o ogólnym wzorze 1 przez traktowanie ich w znany sposób środkami alkilującymi, takimi jak dwuazoalkany lub siarczany dwualkilu.

Niższe estry alkilowe o ogólnym wzorze 3 można także otrzymywać znanymi sposobami estryfikacji, na przykład sposobem podanym przez H. Büchi, K. Steen i A. Eschenmeser [Ang. Chemie 75 (1963) 1176] w przypadku acetalu N,N-dwumetyloformamidodwuneopentylowego albo przez reakcję z chlorkiem tionylu w temperaturze — 10°C w bezwodnym alkoholu alkilowanym lub aralkilowanym, metodą Brennera [Helv. Chim. Acta 34 (1953) 1114].

Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 4 otrzymuje się przez reakcję α -chlorowco-N-arylo-o-toluidyn lub α -chlorowco-N-arylo-o-toluidydów z cyjankiem sodowym lub potasowym α -chloro-o-toluidyny lub α -chloro-o-toluidydy powstają nieoczekiwanie w reakcji jednostopniowej z alkoholi o-aryloaminobenzylowych, przez ogrzewanie do wrzenia tych ostatnich z chlorkiem acetylu. Niektóre alkohole o-aryloaminobenzylowe, podstawione odpowiednio do definicji R_1 — R_3 , są znane, a inne wytwarza się na przykład przez redukcję estrów alkilowych kwasu N-aryloantranilowego za pomocą wodoru litowoglinowego w eterze lub czterowodorofuranie lub borowodoru sodowego w metanolu albo borowodoru sodowego i bromku litowego w eterze dwumetylowym glikolu dwumetylenowego.

Podstawione kwasy fenylooctowe o ogólnym wzorze 1 i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi zasadami stosuje się doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo, zwłaszcza domięśniowo. Znajdują one również zastosowanie do użytku zewnętrznego, w postaci maści lub jako podstawy olejów przeciwsłonecznych. Sole związków o wzorze 1 znajdują zastosowanie lecznicze wówczas, gdy wytwarza się je z nieorganicznymi i organicznymi zasadami farmakologicznie dopuszczalnymi, to znaczy z zasadami, które w wchodzących w grę dawkach nie wykazują żadnego działania fizjologicznego albo też wykazują działanie pożądane, na przykład działanie miejscowo znieczulające przy stosowaniu pozajelitowym. Odpowiednimi do stosowania solami są na przykład sole sodowe, potasowe, litowe, magnezowe, wapniowe i amonowe, jak również sole z etyloaminą, trójetyloaminą, etanoloaminą, dwuetanoloaminą, etylenodwuaminą, benzyloaminą, prokainą, pirolidyną, piperydyną, morfoliną, 1-etylopiperydyną lub 2-piperydynoetanolem.

Dzienne dawki do użytku wewnętrznego wolnych kwasów o ogólnym wzorze 1 albo ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, w przypadku schorzeń reumatycznych, artretycznych i innych stanów zapalnych wynoszą 50 — 1500 mg dla dorosłych. Dawki znormalizowane w postaci draz-

tek, tabletek, czopków lub ampulek zawierają korzystnie 25 — 300 mg wolnego kwasu albo jego farmakologicznie dopuszczalnej soli. Preparaty do doustnego stosowania zawierają jako substancję czynną 1 — 90% kwasu o ogólnym wzorze 1 lub jego farmakologicznie dopuszczalnej soli. Tabletki i rdzenie drażetek wytwarza się przez zmieszanie substancji czynnej ze stałym, sproszkowanym nośnikiem, takim jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia ziemniaczana lub kukurydziana, amylopektyna, sproszkowany blaszeniec, pulpa cytrusowa, pochodne celulozy lub żelatyna, ewentualnie z dodatkiem stearynianu magnezowego, stearynianu wapniowego lub poliglikolu etylenowego o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym. Rdzenie drażetek powleka się na przykład stężonym roztworem cukru, zawierającym ewentualnie gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu, albo też lakierem rozpuszczonym w lotnym rozpuszczalniku organicznym albo w mieszaninie rozpuszczalników. Powłoki te mogą też zawierać barwniki, służące do odróżniania dawek substancji czynnej.

Preparaty do podawania doodbytniczego, na przykład czopki, zawierają kwas o wzorze 1 lub jego sól oraz podłoże z obojętnego tłuszczu. Żelatynowe kapsułki doodbytnicze wytwarza się z mieszaniny kwasu o wzorze 1 lub jego soli z glikolami polietylenowymi o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Ampułki do stosowania pozajelitowego, zwłaszcza domięśniowego, zawierają korzystnie rozpuszczalną w wodzie sól na przykład sól sodową, kwasu o ogólnym wzorze 1 w roztworze wodnym o stężeniu 0,5 — 5%, ewentualnie z dodatkiem odpowiednich środków stabilizujących i substancji buforowych.

Sposób według wynalazku jest bliżej opisany w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Kwas [0-(2,6(dwuchloro-m-toluidyno)-fenylo]-octowy.

Roztwór 40 g 1-(2,6(dwuchloro-m-tolilo)-2-indolinonu w 280 ml 1-n ługu sodowego i 420 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Klarowny roztwór ochładza się, a etanol odparowuje w temperaturze łaźni 40°C pod ciśnieniem 11 mm Hg. Pozostałość wodną ekstrahuje się 100 ml eteru, fazę eterową oddziela, a roztwór wodny ochładza dodając około 50 g lodu i ochładzając z zewnątrz do temperatury 5°C. Następnie mieszając, dodaje się 2-n kwasu solnego do wartości pH roztworu wynoszącej około 6. Wytrącony kwas rozpuszcza się w 400 ml eteru, roztwór eterowy oddziela, a roztwór wodny ekstrahuje raz jeszcze 200 ml eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się 50 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod ciśnieniem 11 mm Hg bez odziewania. Po dodaniu do stężonego roztworu eterowego eteru naftowego krystalizuje kwas [0-(2,6 -dwuchloro-m-toluidyno) -fenylo] -octowy który po przekrystalizowaniu z eteru/eteru naftowego wykazuje temperaturę topnienia 146 — 149°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się kwas [2-(2',6' -dwuchloroanilino)-5-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 156—158°C oraz kwas [0-(2,6-

-dwumetyloanilino)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 120—127°C.

Stosowane substancje wyjściowe otrzymuje się następująco:

a) 2,6-dwuchloro-N-fenylo-m-toluidyna

7 g kwasu N-(2,6-dwuchloro-m-tolilo)-antranilowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 280°C. Ochłodzoną, roztopioną substancję rozpuszcza się w 30 ml benzenu i roztwór benzenowy ekstrahuje 5 ml 2-n węglanu sodowego i 5 ml wody. Otrzymany roztwór suszy się siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość destyluje się, przy czym otrzymuje się 2,6-dwuchloro-N-fenylo-m-toluidynę w postaci żółtego oleju o temperaturze wrzenia 115 — 120°/0,001 mm Hg.

Analogicznym sposobem otrzymuje się: 2,6-dwumetylodwufenyloaminę o temperaturze wrzenia 123 — 125°/0,01 mm Hg;

N-fenylo-2,3-ksylidynę o temperaturze wrzenia 100 — 102°C/0,005 mm Hg;

N-fenylo- α , α , α -trófluoro-m-toluidynę o temperaturze wrzenia 94 — 96°C/0,001 mm Hg,

2,6-dwuchlorodwufenyloaminę o temperaturze wrzenia 109 — 111°C/0,008 mm Hg.

2,6-dwuchlorodwufenyloamina

15 g 2,6-dwuchloroacetanilidu rozpuszcza się w 150 ml bromobenzenu. Dodaje się 5,5 g wyprążonego węgla potasowego i 0,5 g miedzi w proszku. Następnie mieszaninę ogrzewa się w ciągu 4 dni z chłodnicą zwrotną, przy czym powstającą wodę oddziela się za pomocą oddzielacza wody. Po ochłodzeniu mieszaninę poddaje się destylacji z parą wodną. Pozostałość ekstrahuje się 200 ml eteru. Roztwór eterowy przesącza się przez ziemię okrzemkową i zateża do suchości pod ciśnieniem 11 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w 60 ml 10% etanolowego roztworu wodorotlenku potasowego i roztwór ogrzewa w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór zagęszcza się do suchości w temperaturze 40°C pod ciśnieniem 11 mm Hg. Do pozostałości dodaje się 10 ml wody i ekstrahuje 100 ml eteru. Roztwór eterowy oddziela się i ekstrahuje 20 ml wody. Roztwór eterowy suszy się siarczanem sodowym i zateża pod ciśnieniem 11 mm Hg do suchości. Pozostałość destyluje się pod silnie obniżonym ciśnieniem, przy czym 2,6-dwuchlorodwufenyloamina przechodzi w temperaturze 115°C/0,01 mm Hg w postaci żółtego oleju. Wydajność wynosi 43% wydajności teoretycznej.

Analogicznie wytwarza się następujące związki: 2,6-dwuchloro-N-fenylo-m-toluidynę, temperatura topnienia 117 — 120°C/0,001 mm Hg;

N-fenylo-2,3-ksylidynę, temperatura topnienia 100 — 102°C/0,005 mm Hg; i

N-fenylo-2,6-ksylidynę, temperatura topnienia 125°C/0,01 mm Hg.

2,6-dwuchloroacetanilid otrzymuje się w ten sposób, że do roztworu z 81 g 2,6-dwuchloroaniliny w 30 ml kwasu octowego lodowatego wkrapla się powoli 40 ml chlorku acetylu, po czym roztwór ogrzewa na łaźni wodnej do chwili zakończenia wydzielania się chlorowodoru. Mieszaninę ochładza się w temperaturze pokojowej, po czym wylewa na lód. Wydzielone kryształy odsącza się i prze-

krystalizowuje z kwasu octowego lodowatego. 2,6-dwuchloroacetanilid topnieje w temperaturze 180 — 181°C. Wydajność wynosi 70% wydajności teoretycznej.

Analogicznie wytwarza się:

2,6 -dwuchloroaceto-m-toluidyd, temperatura topnienia 179 — 181° z kwasu lodowatego octowego i wody;

aceto-2,3-ksylidyd o temperaturze topnienia 175 — 177°C z kwasu lodowatego i wody;

aceto-2,6-ksylidyd o temperaturze topnienia 181°C z kwasu octowego lodowatego i wody.

Związki te są częściowo znane.

b) N-fenilo-2,2',6' -trójchloroaceto-m-toluidyd 4 g 2,6-dwuchloro-N-fenilo-m-toluidyny ogrzewa się do wrzenia w 40 ml świeżo destylowanego chlorku chloroacetyl w czasie 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym ciemny roztwór odparowuje się pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze łaźni 50°C. Pozostałość rozpuszcza się w 70 ml octanu etylu i eteru (1 : 1). Roztwór ten ekstrahuje się 10 ml 2-n roztworu węglanu potasowego i 10 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod ciśnieniem 11 mm Hg.

Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu otrzymuje się N-fenilo-2,2',6'-trójchloroaceto-m-toluidyd o temperaturze topnienia 117 — 118°C.

Analogicznie wytwarza się:

2-chloro-N-feniloaceto-2',3'-ksylidyd; temperatura topnienia 124 — 126°C z cykloheksanu;

2,2',6'-trójchloroacetylodwufenyloaminę, temperatura topnienia 143 — 144°C z metanolu oraz 2-chloro -2',6' -dwumetyloacetylodwufenyloaminę o temperaturze topnienia 94 — 96°C z etanolu.

c) 1-(2,6-dwuchloro-m-tolilo)-2-indolinon

4 g N-fenilo-2,2',6'-trójchloroaceto-m-toluidydu i 4 g chlorku glinowego dokładnie zmieszanych ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 160°C. Substancję roztopioną ochładza się i wylewa na około 50 g lodu. Wydzielony olej rozpuszcza się w 50 ml chloroformu, roztwór chloroformowy przemycza 10 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod ciśnieniem 11 mm Hg. Pozostałość destyluje się. 1-(2,6-dwuchloro-m-tolilo)-2-indolinon wrze w temperaturze 128 — 130°C/0,001 mm Hg. Otrzymany olej, który krystalizuje przy staniu, topnieje w temperaturze 129 — 132 °C.

Analogicznie wytwarza się 1-(2,6-dwuchlorofenilo)-2-indolinon o temperaturze topnienia 126 — 127°C z metanolu.

Przykład II. Kwas [o-(α, α, α -trójfluoro-m-toluidyno-fenilo)-octowy 9,5 g α -cyano-N-(α, α, α -trójfluoro-m-tolilo)-aceto-o-toluidydu rozpuszcza się w 100 ml etanolu i 90 ml 1-n wodorotlenku sodowego. Roztwór ogrzewa się w ciągu nocy pod chłodnicą zwrotną, po czym ochładza się i zatęża do około 70 ml pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 40°C. Wodny, alkaliczny roztwór ekstrahuje się 50 ml eteru, roztwór eterowy oddziela i fazę wodną zakwasza 2-n kwasem solnym, wytrząsa z 50 ml eteru, wyciąg eterowy przemycza wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zatęża pod ciśnieniem 11 mm Hg bez ogrzewania. Pozostałość krystalizuje z eteru/eteru naftowego.

Po przekrystalizowaniu z eteru/eteru naftowego temperatura topnienia kwasu [o-(α, α, α -trójfluoro-m-toluidyno)-fenilo]-octowego wynosi 112 — 114°C. Wydajność wynosi 35% teoretycznej.

Substancję tę można także wytwarzać następująco.

Roztwór 16,4 g estru etylowego kwasu o-[N-(α, α, α -trójfluoro-m-tolilo)-acetamido]-fenilo-octowego w 225 ml 95% etanolu i 67 ml 2-n wodorotlenku sodowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Następnie etanol oddestylowuje się pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 40°C i pozostały wodny roztwór ekstrahuje za pomocą 40 ml eteru. Fazę octową oddziela się, a fazę wodną ochładza do temperatury 0 — 5°C przez dodatek lodu i zakwasza 2-n kwasem solnym do wartości pH = 6. Wydzielony olej rozpuszcza się w 200 ml eteru, roztwór eterowy przemycza 20 ml wody i suszy nad siarczanem sodowym, po czym zatęża bez ogrzewania pod ciśnieniem 11 mm Hg. Po dodaniu do roztworu eteru naftowego krystalizuje kwas [o-(α, α, α -trójfluoro-m-toluidyno)-fenilo]-octowy o temperaturze topnienia 112—114°C.

Substancje wyjściowe stosowane w tym przykładzie można na przykład wytwarzać w następujący sposób:

a) alkohol o-(α, α, α -trójfluoro-m-toluidyno)-benzylowy

Do roztworu 3,8 g borowodoru sodowego w 160 ml bezwodnego eteru dwumetylowego glikolu dwumetylenowego dodaje się 8,7 g bromku litowego, przy czym miesza się w ciągu pół godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się kroplami roztwór 14,8 g estru metylowego kwasu N-(α, α, α -trójfluoro-m-tolilo)-antranilowego w 40 ml bezwodnego eteru dwumetylowego glikolu dwumetylenowego, po czym całość ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 100°C, następnie ochładza się i wylewa na mieszaninę składającą się z 300 g lodu i 30 ml stężonego kwasu solnego. Po krótkim mieszanu wydzielony olej ekstrahuje się 300 ml octanu etylu. Roztwór ten przemycza się roztworem 2-n kwaśnego węglanu potasowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 40°C. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji za pomocą krótkiej kolumny Vigreux. Otrzymuje się alkohol o-(α, α, α -trójfluoro-m-toluidyno)-benzylowy o temperaturze wrzenia 127—129°C/0,001 mm Hg. Wydajność wynosi 75% teoretycznej.

9,97 g wodoru litowo-glinowego przeprowadza się w zawiesinę w 100 ml absolutnego eteru i miesząc ochładza do temperatury 5°C. Następnie wkrapla się powoli w atmosferze azotu, ochładzając lodem z zewnątrz roztwór 36,8 g estru metylowego kwasu N-(α, α, α -trójfluoro-m-tolilo)-antranilowego w 140 ml absolutnego etanolu. Wreszcie całość miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej. Do mieszaniny ochłodzonej do temperatury 0°C dodaje się kroplami mieszając 10 ml wody, 10 ml 15% wodorotlenku sodowego i znowu 30 ml wody, potem miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej

i przesącza. Przesącz odparowuje się pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 40°C. Pozostałość poddaje się frakcjonowaniu za pomocą krótkiej kolumny Vigreux, przy czym otrzymuje się alkohol o-(α , α , α -trójfluoro-m-toluidyno)-benzylowy w postaci żółtego oleju o temperaturze wrzenia 130 — 131°C/0,001 mm Hg.

Analogicznie otrzymuje się alkohol o-(2,3-ksylidyno)-benzylowy o temperaturze wrzenia 136 — 141°C/0,005 mm Hg. alkohol o-(6-metoksy-m-toluidyno)-benzylowy o temperaturze topnienia 138 — 139°C z metanolu oraz alkohol o-(α , α , α -trójfluoro-6-chloro-m-toluidyno)-benzylowy o temperaturze topnienia 100 — 101°C z eteru naftowego.

Roztwór 7 g estru metylowego kwasu N-(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-antranilowego w 60 ml metanolu wkrapla się do 9 g borowodoru sodowego. Następnie zawieszinę miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 80 ml wody i ekstrahuje 300 ml octanu etylu. Roztwór octanu etylowego oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod ciśnieniem 11 mm Hg. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji. Otrzymany alkohol o-(α , α , α -trójfluoro-m-toluidyno)-benzylowy wrze w temperaturze 128 — 131°C/0,001 mm Hg. Wydajność wynosi 55% wydajności teoretycznej.

b) α -chloro-N-(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-aceto-toluidyd

Roztwór 23 g alkoholu o-(α , α , α -trójfluoro-m-toluidyno)-benzylowego w 70 ml chlorku acetylu ogrzewa się w atmosferze azotu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Zabarwiony pomarańczowo roztwór zateża się następnie pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 40°C. Pozostałość rozpuszcza się w 150 ml octanu etylu i eteru (1 : 1). Fazę organiczną przemywa się w 20 ml 2-n roztworu węgla potasowego i 20 ml wody, suszy na siarczanem sodowym i zateża pod próżnią. Pozostaje jasny olej, który krystalizuje z eteru/eteru naftowego. Otrzymany α -chloro-N-(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-aceto-o-toluidyd topnieje w temperaturze 83 — 85°C.

c) α -cyjano-N-(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-aceto-m-toluidyd

Do zawiesziny 2,2 g cyjanku sodowego w 20 ml sulfotlenku metylu dodaje się w temperaturze 40°C mieszając w ciągu 10 minut roztwór 11,6 g α -chloro-N-(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-aceto-o-toluidydu w 60 ml sulfotlenku metylu. Temperatura nie powinna przekraczać 40°C. Następnie mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 40°C, ochładza do 10°C i rozcieńcza 200 ml wody. Roztwór ekstrahuje się 4-krotnie za pomocą 150 ml octanu etylu. Roztwór octanu etylu wytrząsa się z 200 ml 6-n kwasu solnego i następnie z 30 ml wody, po czym suszy siarczanem sodowym i zateża pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 40°C. Pozostały w postaci żółtego oleju α -cyjano-N-(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-aceto-o-toluidyd można bezpośrednio przerabiać dalej. Analogicznie otrzymuje się: α -cyjano-N-(6-metoksy-m-tolilo)-aceto-tolu-

idyd o temperaturze topnienia 108—109°C, z cykloheksanonu.

d) ester etylowy kwasu o-N-(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-acetamido-fenylooctowego.

Roztwór 50 g α -cyjano-N-(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-aceto-o-toluidydu w 550 ml absolutnego eteru i 375 ml absolutnego etanolu, mieszając, z wyłączeniem wilgoci ochładza się do temperatury 0—5°C. Do roztworu doprowadza się suchy chlorowódor w ciągu 4 godzin, przy czym temperatura nie powinna przekroczyć 5°C. Chlorowódor doprowadza się w ciągu następnych 5 godzin w temperaturze pokojowej, roztwór pozostawia na noc w temperaturze pokojowej i wreszcie odparowuje do suchości pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 40°C. Pozostałość rozpuszcza się w 140 ml wody, dodaje 150 ml eteru i całość ogrzewa na łaźni parowej pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie ochładza się fazę eterową oddziela i wodny roztwór ekstrahuje ponownie 200 ml eteru. Połączone roztwory eterowe suszy się nad siarczanem sodowym i stęża pod ciśnieniem obniżonym za pomocą pompy wodnej strumieniowej w temperaturze 40°C. Pozostałość frakcjonuje się pod silnie obniżonym ciśnieniem za pomocą kolumny Vigreux. Otrzymany ester etylowy kwasu o-[N-(α , α , α -trójfluoro-m-tolilo)-acetamido]-fenylooctowego wrze w temperaturze 110—115°C/0,001 mm Hg.

Przykład III. Kwas [o-(3-trójfluorometylo-6-chloroanilino)-fenylo]-octowy.

Roztwór 18,4 g α -cyjano-N-(3-trójfluorometylo-6-chlorofenylo)-o-toluidyny w 120 ml 1-n wodorotlenku sodowego i 120 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór reakcyjny zateża się w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 80 ml i wodny roztwór ekstrahuje za pomocą 100 ml eteru. Wodno — alkaliczną fazę zakwasza się w temperaturze 5°C 2-n kwasem solnym i wydzielony olej rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża bez ogrzewania pod zmniejszonym ciśnieniem. W czasie dodawania eteru naftowego wykrystalizowuje kwas [o-(3-trójfluorometylo-6-chloroanilino)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 94—96°C. Wydajność 55% teoretycznej.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

kwas o-(2,6-ksylidyno)-fenylooctowy o temperaturze topnienia 120—127°C,

kwas o-(2,3-ksylidyno)fenylooctowy o temperaturze topnienia 112—113°C,

kwas o-(2-metylo-3-chloroanilino)-fenylooctowy o temperaturze topnienia 124—125°C i

kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 156—158°C.

Materiał wyjściowy w postaci α -cyjano-N-(3-trójfluorometylo-6-chlorofenylo) - o - toluidyny otrzymuje się w następujący sposób.

a) α -chloro-N-(3-trójfluorometylo-6-chlorofenylo)-o-toluidyna

Roztwór 20,0 g alkoholu o-(3-trójfluorometylo-6-chloroanilino)-benzylowego w 70 ml chlorku acetylu ogrzewa się w atmosferze azotu w ciągu

16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Potem roztwór odparowuje się w temperaturze około 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 40 ml benzenu i zateża ponownie. Pozostałość pobiera się 200 ml eteru, roztwór eterowy przemycia roztworem 2-n węglanu sodowego i wodą suszy nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej destyluje się w wysokiej próżni, temperatura wrzenia 120°/0,001 mm Hg. Otrzymaną α -chloro-N-(3-trójfluorometylo-6-chlorofenilo)-o-toluidynę można krystalizować z eteru naftowego. Temperatura topnienia 50—51°C. Wydajność wynosi 32% wydajności teoretycznej.

Analogicznie otrzymuje się: chlorek 4-chloro-2-(2', 6'-dwuchloroanilino)-benzylu oraz chlorek 4-chloro-2-(2', 6'-dwumetyloanilino)-benzylu o temperaturze topnienia 113—117°C.

b) α -cyjano-N-(3-trójfluorometylo-6-chlorofenilo)-o-toluidyna

Zawiesinę 6 g cyjanku sodowego w 120 ml sulfotlenku metylowego ogrzewa się w temperaturze 40°C, następnie dodaje mieszając 33 g α -chloro-N-(3-trójfluorometylo-6-chlorofenilo)-o-toluidyny w 150 ml sulfotlenku metylowego, przy czym temperatura nie powinna przekraczać 40°C. Całość miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze 40°C i potem rozcieńcza 600 ml wody. Roztwór ekstrahuje się trzykrotnie po 1000 ml octanu etylu. Połączone wyciągi przemycia się 6-n kwasem solnym i 100 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni. α -cyjano-N-(3-trójfluorometylo-6-chlorofenilo)-o-toluidyna wrze w temperaturze 122—126°C/0,01 mm Hg i można ją wykrystalizować z eteru naftowego. Po przekrystalizowaniu temperatura topnienia wynosi 58—59°C. Wydajność wynosi 74% teoretycznej.

Przykład IV. Kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowy

Roztwór 1 g estru metylowego kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego w 20 ml metanolu i 5 ml 2-n roztworu kwaśnego węglanu potasowego ogrzewa się w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną zateża się do suchości pod próżnią, rozcieńcza 70 ml wody i roztwór wodny ekstrahuje 20 ml eteru. Roztwór wodny zakwasza się 2-n kwasem solnym, wydzielony olej ekstrahuje eterem, roztwór eterowy przemycia wodą, suszy siarczanem sodowym i zateża pod ciśnieniem 11 mm Hg na zimno. Kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowy krystalizuje z eteru/eteru naftowego temperatura topnienia 156 — 158°C. Wydajność wynosi 75% teoretycznej.

W podobny sposób można zmydlić ester etylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 50 — 52 °C.

Estry otrzymuje się w niżej podany sposób.

a) Ester metylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego

Do roztworu 10 g kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego (temperatura topnienia 156 — 158°C) w 150 ml absolutnego eteru wkrapla się powoli 100 ml 2% eterowego roztworu dwuazome-

tanu. Roztwór pozostawia się na przeciąg nocy w temperaturze pokojowej, po czym zateża pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 40°C do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml eteru. Roztwór eterowy ekstrahuje się w 50 ml 1-n roztworu kwaśnego węglanu potasowego i wody, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 40°C. Pozostałość krystalizuje z eteru/eteru naftowego. Ester metylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego topnieje w temperaturze 101—102°C. Wydajność wynosi 72% teoretycznej.

b) Ester etylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego.

Roztwór 16 g kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego w 1600 ml wody i 40 ml 2-n ługu sodowego ochładza się do temperatury 5°C. Miesząc dodaje się 10 ml siarczanu etylu, przy czym roztwór ochładza się lodem. Miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 5 — 10°C i jeszcze raz dodaje 20 ml 2-n ługu sodowego i 10 ml siarczanu etylu. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrącone kryształy odsącza się, przemycia dokładnie wodą i rozpuszcza w 100 ml etanolu. Roztwór eterowy ekstrahuje się w 30 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C. Ester etylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego krystalizuje z eteru/eteru naftowego, temperatura topnienia 50 — 52°C. Wydajność wynosi 15% teoretycznej.

Przykład V. Kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowy.

W kolbie kulistej miesza się roztwór 0,5 g estru metylowego kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego (temperatura topnienia 101 — 102°C) w 40 ml 75% etanolu z 12 g wymiennicza jonowego Dowex 1 (postać OH, 20 — 50 oczek) w ciągu 15 godzin w temperaturze 50°C. Potem filtruje się. Pozostałość przeprowadza się w zawiesinę w 20 ml wody i zakwasza 1-n kwasem solnym w temperaturze 5°C. Dodaje się 30 ml eteru, wytrząsa i roztwór eterowy oddziela się. Roztwór eterowy przemycia się 10 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i zateża na zimno pod ciśnieniem 11 mm Hg. Kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowy krystalizuje z mieszaniny eteru i eteru naftowego, temperatura topnienia 156 — 158°C. Wydajność wynosi 45% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. Sól sodowa kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego

Roztwór 186 g 1-(2,6-dwuchlorofenilo)-2-indolinonu w 660 ml etanolu i 660 ml 2-n ługu sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Otrzymany roztwór ochładza się i pozostawia na przeciąg 4 godzin w temperaturze 0 — 5°C. Wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z wody. Sól sodowa kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego topnieje w temperaturze 283 — 285°C. Wydajność wynosi 97% wydajności teoretycznej.

Analogicznie wytwarza się sól sodową kwasu [5-chloro-2-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 296°C z wody.

Przykład VII. Sól potasowa kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego

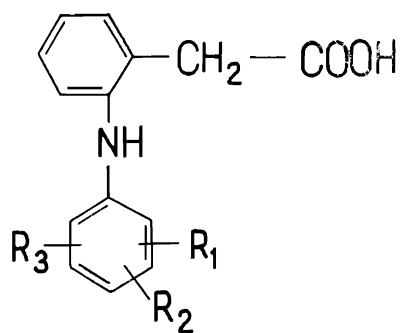
Do roztworu 8,9 g kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego w 50 ml etanolu dodaje się 20 ml 8% etanolowego roztworu wodorotlenku potasowego. Roztwór ogrzewa się do wrzenia z węglem aktywnym w ciągu 10 minut, przesącza i zależa pod ciśnieniem 11 mm Hg. W czasie dodawania eteru krystalizuje sól potasowa kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 300 — 330°C z rozkładem.

Zastrzeżenia patentowe

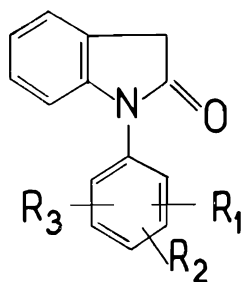
1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych kwasów fenylooctowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy albo alkoksylowy, atom chlorowca o liczbie atomowej nie większej niż 35 albo grupę trójfluorometylową, R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy albo atom chlorowca o liczbie atomowej nie większej niż 35 oraz ich soli z zasadami nieorganicznymi i organicznymi, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z wodorotlenkiem lub węglanem metalu alkalicznego lub z wodorotlenkiem metalu ziem alkalicznych w podwyższonej temperaturze

rze i otrzymaną sól metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych ewentualnie przeprowadza w wolny kwas, który ewentualnie przeprowadza się w inną sól za pomocą nieorganicznej lub organicznej zasady.

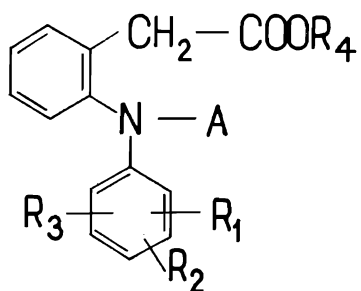
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, zaś A oznacza rodnik acylowy, zwłaszcza niższy rodnik alkanilowy, poddaje się reakcji z wodorotlenkiem metalu alkalicznego, z węglanem metalu alkalicznego albo z kwaśnym węglanem metalu alkalicznego lub z wodorotlenkiem metalu ziem alkalicznych i otrzymaną sól metalu alkalicznego lub metali ziem alkalicznych ewentualnie przeprowadza w wolny kwas, który za pomocą nieorganicznej lub organicznej zasady przeprowadza się ewentualnie w inną sól.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym A, R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z wodorotlenkiem metalu alkalicznego w środowisku zawierającego wodę rozpuszczalnika organicznego w temperaturze podwyższonej i otrzymaną sól metalu alkalicznego przeprowadza się ewentualnie w wolny kwas, który za pomocą zasady nieorganicznej lub organicznej przeprowadza się następnie w inną sól.



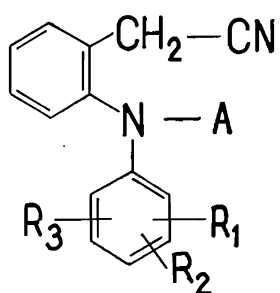
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4