



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 07.XI.1964 (P 106 192)

Pierwszeństwo: 15.XI.1963 Stany Zjednoczone Ameryki

Opublikowano: 10.VIII.1967

Kl. 12 q, 14/04

MKP ~~8-10 g~~

C07C 59/26

UKD

Twórca wynalazku Everett Maynard Schultz

Właściciel patentu: Merck & Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania kwasów [(2-metylenoacylo) fenoksy]- -octowych

1

Wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania kwasów [(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R^2 oznacza wodór lub alkil, np. metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl itp., R^3 oznacza wodór, chlorowiec, np. chlor, fluor itp., niższy alkil np. metyl, etyl, propyl, butyl, izopropyl itp., niższą grupę alkoksylową, np. metoksyłową, etoksyłową, propoksyłową itp. albo trójfluorometyłową, przy czym dwa rodniki R^3 przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienowy ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), a m oznacza liczbę całkowitą 1—4.

Związki te mają właściwości moczopędne oraz powodują wydalanie z organizmu jonów sodu i chloru. Stosuje się je dzięki temu przy leczeniu wielu stanów chorobowych wywołanych nadmiernym zatrzymywaniem elektrolitów, zwłaszcza jonów sodowych i chlorkowych, na przykład przy leczeniu nadciśnienia, obrzęku i innych stanów związanych z zatrzymywaniem elektrolitów i płynów w organizmie.

Według wynalazku kwasy (2-metylenoacylo)-fenoksyoctowe wytwarza się poddając reakcji kwas fenoksyoctowy o wzorze 2, w którym Y oznacza grupę o wzorach $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CON/R}^{1/2}$ lub $-\text{CN}$, w których R oznacza jednowartościowy rodnik węglowodorowy, na przykład niższy alkil, niższy alkenyl, jak allil, itp., aryl jak fenyl, tolil itp., lub aralkil jak benzyl, fenyletyl itp., R^1 oznacza

2

wodór lub niższy alkil, przy czym oba rodniki R^1 wraz z atomem azotu, z którym są związane mogą tworzyć pierścień heterocykliczny jak 1 — piroolidynowy, piperydynowy lub morfolinowy, a R^3 i m mają znaczenie wyżej podane z halogenkiem winylomagnezowym lub winylolitem o wzorze 3, w którym M oznacza halogenek magnezowy lub lit a R^2 ma znaczenie wyżej podane i hydrolizując pośredni związek metaloorganiczny. W warunkach reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku grupy Y zostają przeprowadzone w grupę karbonyłową.

Halogenek winylomagnezowy i winylolit o wzorze 3, stosowane jako reagenty w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku, są znanymi związkami, które wytwarza się wieloma znanymi sposobami. Jeden z nich polega na reakcji odpowiedniego halogenku winylu z magnezem w środowisku czterowodorofuranu lub na reakcji odpowiedniego halogenku winylu z litem. (Braude, Journal of the Chemical Society, 1956, str. 3333—3337); [Ramsden, Journal of Organic Chemistry, t. 22, str. 1602 (1957)].

Kwasy fenoksyoctowe o wzorze 2 wytwarza się znanymi sposobami, na przykład przez przeprowadzenie kwasu benzoesowego podstawionego grupą hydroksylową w odpowiedni amid, nityl lub ester, a następnie poddanie otrzymanej w ten sposób pochodnej reakcji z kwasem 2-chlorowcoctowym w roztworze wodnym lub alkoholowym.

Kwas benzoesowy podstawiony grupą hydroksylową wytwarza się ze znanych związków drogą reakcji fenolu z bezwodnym kwasem cyjanowodorowym w obecności chlorowodoru i chlorku glinowego.

Korzystnie, gazowy chlorowodór dodaje się do benzenowego roztworu fenolu, kwasu cyjanowodorowego i chlorku glinowego w temperaturze około -10°C , po czym lekko ogrzewa się mieszaninę i destyluje, a osad ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy łączy się z nasyconym roztworem kwasu siarczyny sodowego, a uzyskany addukt poddaje się reakcji z kwasem solnym, w wyniku której zostaje uwolniony odpowiedni 4-hydroksybenzaldehyd o podstawionym lub niepodstawionym pierścieniu. Wytworzony związek utlenia się następnie do kwasu benzoesowego podstawionego grupą hydroksylową działając na 4-hydroksybenzaldehyd trójtlenkiem chromowym w obecności mieszaniny acetonu, wody i kwasu siarkowego.

Powyższa metoda jest najodpowiedniejszą metodą wytwarzania podstawionych kwasów fenoksyoctowych o wzorze 2, przy czym można również stosować inne metody.

Korzystnie kwas [(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowy o wzorze 6, w którym R^2 oznacza wodór lub niższy alkil, R^3 oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil lub niższą grupę alkoksylową, przy czym dwa rodniki R^3 przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienyłowy, wytwarza się drogą reakcji halogenku winylomagnezowego o wzorze 4, w którym R^2 ma znaczenie wyżej podane, a X oznacza chlorowiec z kwasem karbamylfenoksyoctowym o wzorze 5, w którym R^1 i R^3 mają znaczenie wyżej podane.

Szczególnie odpowiednim rozpuszczalnikiem organicznym w przypadku stosowania halogenku winylomagnezowego jest czterowodorofuran. Natomiast w przypadku stosowania winylolitu równie jak czterowodorofuran odpowiednim rozpuszczalnikiem jest eter.

Temperatura reakcji zależy głównie od rodzaju zastosowanego reagentu, w zasadzie jednak ustala się ją tak, by uzyskać odpowiednią prędkość reakcji. Na ogół halogenki winylomagnezowe i związki litowe reagują egzotermicznie w roztworze i zachodzi zwykle konieczność regulowania szybkości reakcji przy pomocy ochładzania, na przykład przez zanurzenie kolby reakcyjnej w kąpiel lodowej. Stwierdzono, że maksymalną wydajność w przypadku syntezy z zastosowaniem halogenków magnezowych uzyskuje się w temperaturze około $-10^{\circ}\div 20^{\circ}\text{C}$.

Reakcję halogenku winylomagnezowego lub winylolitu z podstawionym kwasem fenoksyoctowym o wzorze 2, prowadzi się w obecności co najmniej dwóch molowych równoważników halogenku winylomagnezowego lub związku winylolitu, a uzyskany pośredni związek metaloorganiczny przeprowadza się następnie w żądany kwas [(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowy drogą hydrolizy. Hydrolizę prowadzi się korzystnie pod-

dając utworzony pośrednio związek metaloorganiczny reakcji z nasyconym wodnym roztworem chlorku amonowego, przy czym zamiast tego roztworu można również zastosować inne znane środki. W przypadku zastosowania w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku kwasu fenoksyoctowego podstawionego grupą cyjanową, w wyniku hydrolizy pośredniego związku metaloorganicznego uzyskuje się ketiminę, która wymaga dalszej hydrolizy w obecności kwasu organicznego.

Otrzymane sposobem według wynalazku kwasy [4-(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowe można następnie przeprowadzić w sole drogą reakcji tych kwasów z zasadą zawierającą nietoksyczny, dopuszczalny farmakologicznie kation, przy czym odpowiednimi zasadami są na przykład wodorotlenki, węglany itp. metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, amoniak, pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe aminy na przykład monoalkiloaminy, dwualkiloaminy, trójkalkiloaminy heterocykliczne na przykład piperydyna itp.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek.

Przykład I. A. Wytwarzanie chlorku 2-propenylomagnezowego.

W kolbie wyposażonej w chłodnicę chłodzoną mieszaniną lodu z acetonem, wkraplacz, rurkę doprowadzającą azot i mieszadło, umieszcza się 6 g (0,25 mola) magnezu, po czym przepuszcza się azot przez reaktor i utrzymuje się powolny strumień azotu podczas przebiegu reakcji. Do magnezu dodaje się 0,5 ml bromku etylu i 5 ml roztworu 19 g (0,25 mola) 2-chloropropenu w 100 ml czterowodorofuranu. Po rozpoczęciu reakcji dodaje się pozostałą ilość roztworu 2-chloropropenu w takim tempie, aby utrzymać temperaturę reakcji około 50°C . Następnie ogrzewa się mieszaninę w temperaturze 50°C w ciągu 0,75 godziny i ochładza do temperatury $0^{\circ}\div 10^{\circ}\text{C}$, otrzymując roztwór chlorku 2-propenylomagnezowego.

B. Wytwarzanie kwasu [2-(2-metylenopropionylo)-fenoksy]-octowego.

Do wytworzonego w przykładzie I A roztworu chlorku 2-propenylomagnezowego dodaje się, mieszając, roztwór 18 g kwasu 2-(dwumetylokarbamilo)-fenoksy-octowego w 50 ml czterowodorofuranu z taką prędkością, aby utrzymać temperaturę $0^{\circ}\div 10^{\circ}\text{C}$. Przez następną godzinę miesza się całość, po czym wlewa się mieszaninę, mieszając i ochładzając, do 200 ml nasyconego roztworu chlorku amonowego. Po wyosobnieniu warstwy czterowodorofuranowej, wysuszeniu jej nad siarczanem sodowym i odparowaniu czterowodorofuranu, otrzymuje się kwas [2-(2-metylopropionylo)-fenoksy]-octowy.

Przykład II. Wytwarzanie kwasu [4-(2-metylenopropionylo)-fenoksy]-octowego.

Do wytworzonego w przykładzie I A roztworu chlorku 2-propenylomagnezowego dodaje się kwas 4-cyjanofenoksyoctowy, mieszając całość i utrzymując temperaturę $0^{\circ}\div 10^{\circ}\text{C}$. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 1 godziny, a następnie, mieszając, wlewa się mieszaninę do 200 ml ochłodzonego nasyconego roztworu chlorku amonowego. Po wyosob-

nieniu warstwy czterowodorofuranowej, wysuszeniu jej nad siarczanem sódowym i odparowaniu czterowodorofuranu, otrzymuje się kwas [4-(1-imino-2-metylenopropionylo)-fenoksy]-octowy. Po rozpuszczeniu tego kwasu w 6N kwasie solnym i ogrzaniu roztworu w łaźni parowej, otrzymuje się kwas 4-[(2-metylenopropionylo)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 124–126°C.

Postępując jak w przykładzie I B, lecz zastępując stosowane w nim kwas [(2-karbamilo)-fenoksy]-octowy i chlorek 2-propenylomagnezowy odpowiednim kwasem fenoksyoctowym i halogen-

wzorze 6, w którym R² oznacza wodór lub niższy alkil, a R³ oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil lub niższą grupę alkoksylową, przy czym dwa rodniki R³ przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienylowy, wytwarza się na drodze reakcji kwasu fenoksyoctowego o wzorze 5, w którym R¹ oznacza wodór lub niższy alkil, przy czym dwa rodniki R¹ wraz z atomem azotu, z którym są związane, mogą tworzyć heterocykliczny pierścień 1-pirolidynowy, piperidynowy lub morfolinowy a R³

Tablica

Przykład	R ¹	X	Y	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	Temperatura topnienia °C
III	-C ₂ H ₅	Cl	-CN	H	Cl	H	H	109 —111
IV	-C ₂ H ₅	Cl	-CO-N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	Cl	H	H	121 —122
V	-C ₂ H ₅	Br	-CN	CH ₃	CH ₃	H	H	83,5 — 84,5
VI	-C ₂ H ₅	Cl	-CN	-CH=CH-CH=CH-		H	H	106 —109
VII	-C ₂ H ₅	Br	-CO ₂ C ₂ H ₅	Cl	CH ₃	H	H	89 — 91
VIII	-C ₂ H ₅	Cl	-CON(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	H	H	113 —114
IX	-C ₂ H ₅	Cl	-CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	76,6 — 77,6

kiem winylomagnezowym otrzymuje się odpowiednie kwasy [(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowe.

Reakcje te przebiegają według schematu 1, przy czym znaczenia poszczególnych podstawników oraz temperatury topnienia wytworzonych kwasów [(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowych zebrane są w tablicy.

Powyższe przykłady nie ograniczają zakresu wynalazku, który obejmuje stosowanie wszystkich podanych wyżej halogenków winylomagnezowych, związków winylolityowych oraz podstawionych kwasów fenoksyoctowych.

Zastrzeżenia patentowe

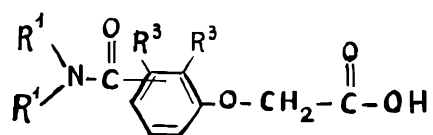
1. Sposób wytwarzania kwasów [(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R² oznacza wodór lub alkil, R³ oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową lub trójfluorometylową, przy czym dwa rodniki R³ przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego mogą tworzyć łańcuch 1,3-butadienylowy, a m oznacza liczbę całkowitą 1–4, **znamienny tym**, że kwas fenoksyoctowy o wzorze 2, w którym Y oznacza grupę o wzorze -CO₂R, -CON(R¹)₂ lub -CN, w których R oznacza jednowartościowy rodnik węglowodorowy, R¹ oznacza wodór lub niższy alkil, przy czym dwa rodniki R¹ wraz z atomem azotu, z którym są związane mogą tworzyć pierścień heterocykliczny 1-pirolidynowy, piperidynowy lub morfolinowy a R³ i m mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R² ma znaczenie wyżej podane, a M oznacza halogenek magnezowy lub lit, a następnie otrzymany pośredni związek metaloorganiczny poddaje się hydrolizie.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [(2-metylenoacylo)-fenoksy]-octowy o

ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze 4, w którym R² ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza chlorowiec, po czym uzyskany związek pośredni poddaje się hydrolizie.

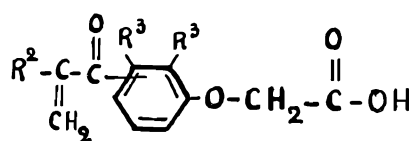
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2-(2-metylenopropionylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze reakcji kwasu [(2-dwumetylokarbamilo)-fenoksy]-octowego z chlorkiem 2-propenylomagnezowym, po czym otrzymany związek pośredni poddaje się hydrolizie.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze reakcji kwasu (3-chloro-4-cyjanofenoksy)-octowego z chlorkiem 1-etylowinylomagnezowym, po czym otrzymany związek pośredni poddaje się hydrolizie.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze reakcji kwasu (2,3-dwuchloro-4-dwuetylokarbamiofenoksy)-octowego z chlorkiem 1-etylowinylomagnezowym, po czym otrzymany związek pośredni poddaje się hydrolizie.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwumetylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze reakcji kwasu (2,3-dwumetylo-4-cyjanofenoksy)-octowego z bromkiem 1-etylowinylomagnezowym, po czym otrzymany związek poddaje się hydrolizie.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenobutyrylo)-1-naftoksy]-octowy, wytwarza się na drodze reakcji kwasu (4-cyano-1-naftoksy)-octowego z chlorkiem 1-etylowinylomagnezowym, po czym otrzymany związek pośredni poddaje się hydrolizie.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2-chloro-3-metylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy, wytwarza się na drodze reakcji kwasu [2-chloro-3-metylo-4-(etoksykarbonylo)-fenoksy]-octowego z bromkiem 1-etylowinylo-magnezowym, po czym otrzymany związek pośredni poddaje się hydrolizie.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2-metylo-3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy, wytwarza się na drodze reakcji kwasu [2-metylo-3-chloro-4-(dwumetylokarbamylo)-fenoksy]-octowego z chlorkiem 1-etylowinylo-magnezowym, po czym otrzymany związek pośredni poddaje się hydrolizie.

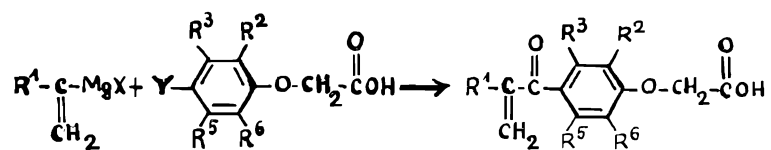
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3,5-dwumetylo-4-(2-metylenobutyrylo)-fenoksy]-octowy, wytwarza się na drodze reakcji kwasu [3,5-dwumetylo-4-(metoksykarbonylo)-fenoksy]-octowego z chlorkiem 1-etylowinylo-magnezowym, po czym otrzymany związek pośredni poddaje się hydrolizie.
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenopropionylo)-fenoksy]-octowy, wytwarza się na drodze reakcji kwasu 4-cyjanofenoksy-octowego z chlorkiem 2-propenylo-magnezowym, po czym otrzymany związek pośredni poddaje się hydrolizie.



WZÓR 5



WZÓR 6



Schemat 1