



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

210640
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 57/38

(22) Přihlášeno 19 07 79
(21) (PV 5072-79)

(40) Zveřejněno 30 04 81

(45) Vydáno 15 06 84

(72)

Autor vynálezu

ZUPANČIČ BORIS dr. ing., LJUBLJANA a JENKO BRANKO dipl. ing.,
LJUBLJANA-POLJE (Jugoslávie)

(73)

Majitel patentu

LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMIČNIH IZDELKOV, N. SOL. O.,
LJUBLJANA (Jugoslávie)

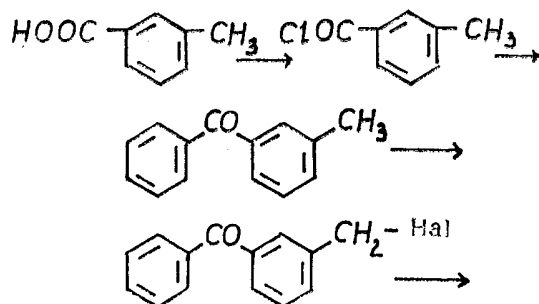
(54) Způsob výroby kyseliny 2-(3-benzoylfenyl)propionové

1

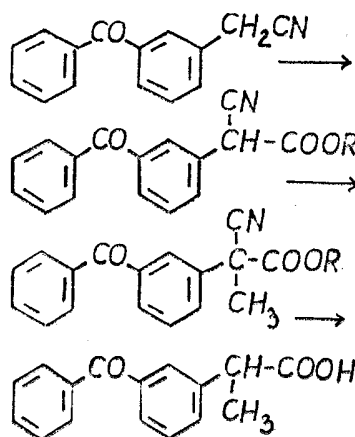
Vynález se týká způsobu výroby kyseliny 2-(3-benzoylfenyl)propionové a jejích z farmaceutického hlediska přijatelných solí. Tyto látky mají cenné protizánětlivé účinky.

Kyselina 2-(3-benzoylfenyl)propionová a její farmakologické vlastnosti byly poprvé popsány ve francouzském patentu číslo 1 546 478. V tomto spisu i v prvním dodatku č. 94 930 byly popsány také dva způsoby syntézy podle těchto reakčních schémat:

a)

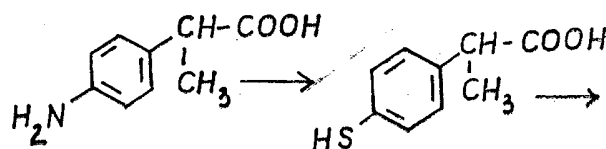


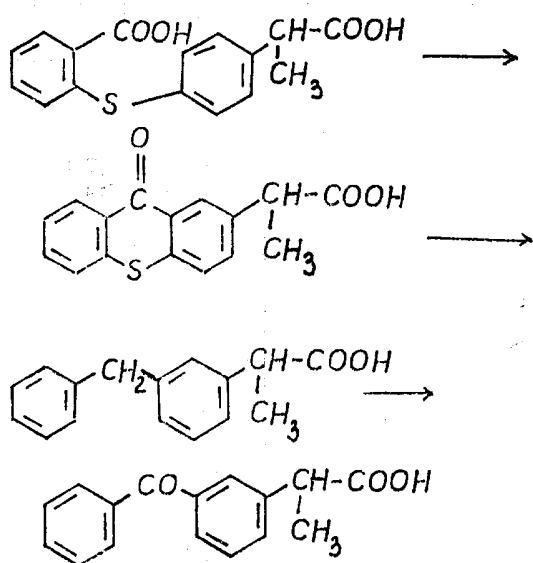
2



Ve schématu znamená Hal atom halogenu (chloru nebo bromu) a R znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku.

b)

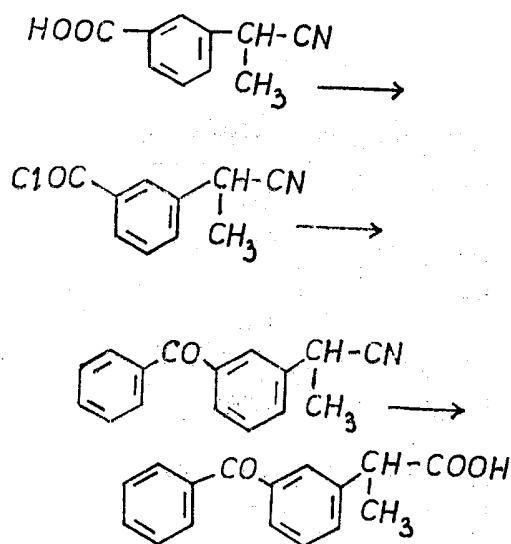




Výchozí amin je možno získat způsobem podle publikace F. Nerdel a L. Fischer, Ber. 87, 217 (1954).

Syntéza kyseliny 2-(3-benzoylphenyl)propionové podle výše uvedeného patentu se provádí v 7 stupních, přičemž celkový výtěžek je 1,8 %.

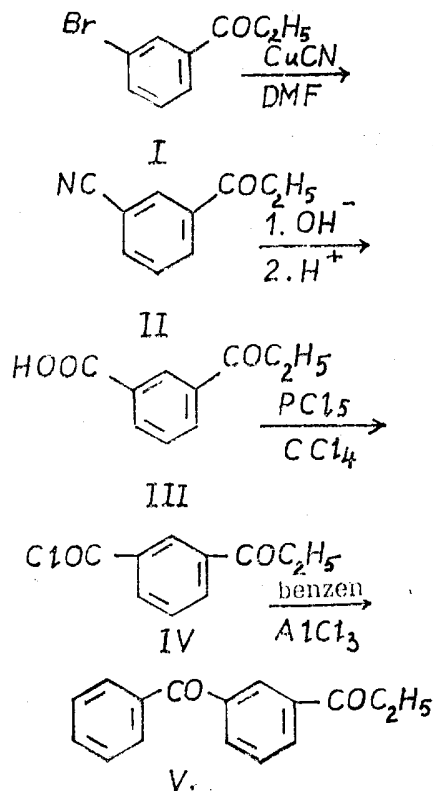
Jiný způsob popsáný ve francouzském patentu č. 2 163 875 je kratší a probíhá podle reakčního schématu:



Výchozí nitril je možno získat kondenzací propionitrilu s kyselinou 2-chlorbenzovou způsobem podle publikace E. R. Biehl, J. Org. Chem. 31, 602 (1966), tato syntéza je však prakticky omezena na laboratorní měřítko. Průmyslová produkce výchozí látky a z toho důvodu i způsob výroby kyseliny 2-(3-benzoylphenyl)propionové podle výše uvedeného patentu není tedy možno provádět ve větším měřítku a je velmi obtížná. Již při malém překročení navážky udávané autorem dochází k velkým ztrátám výtěžku

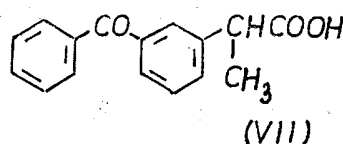
a znečištění produktu, protože se tvoří pryskyřice. Mimoto je nutno postup provádět v kapalném amoniaku při teplotě -40°C a za přidávání kovového sodíku za současně tvorby amidu sodíku, takže je nutno pracovat ve zvláštním zařízení za velmi energického chlazení.

Nyní byl zjištěn nový způsob výroby kyseliny 2-(3-benzoylphenyl)propionové, jehož výchozí látkou je nová sloučenina 3-propionylbenzofenon. Tuto syntézu je možno znázornit reakčním schématem:

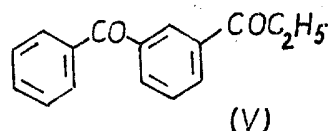


Jako výchozí látka pro výrobu nového 3-propionylbenzofenonu slouží 3-bromopropiophenon, který je možno získat způsobem podle publikace J. Org. Chem. 23, 1412 (1958).

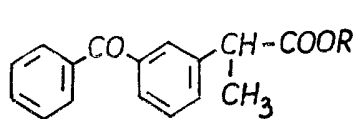
Předmětem vynálezu je způsob výroby kyseliny 2-(3-benzoylphenyl)propionové vzorce VII



a jejích farmaceuticky přijatelných solí, který se provádí tak, že se 3-propionylbenzofenon vzorce V



oxiduje při teplotě varu pod zpětným chladičem za použití solí trojmocného thalia v inertním rozpouštědle, a to trialkylorthoformiátu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, který obsahuje popřípadě až 50 % hmot. alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo hexanu pyridinu a tetrachlormethanu, takto získaný ester obecného vzorce VI



(VI)

kde

R znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, se hydrolyzuje a takto získaná sloučenina výše uvedeného vzorce VII se popřípadě převede na některou ze svých farmaceuticky přijatelných solí.

Z těchto solí je možno uvést zejména soli s kovy nebo adiční soli s dusíkatými zásadami.

Solí trojmocného thalia je s výhodou dusičnan thalitý.

Z rozpouštědel padá v úvahu zejména trialkylorthoformiát a alkylovou částí s 1 až 4 atomy uhlíku za případné přítomnosti až 50 procent hmotnostních alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Reakce trvá 0,5 až 6 hodin a je možno ji příznivě ovlivnit tak, že se použije soli trojmocného thalia na vhodném nosiči, například na kyselém montmorillonitu (K-10), na této hlince je sůl fixována, současně se použije rozpouštědla ze skupiny hexan, pyridin a tetrachlormethan. V tomto případě trvá reakce 5 minut až 2 hodiny.

Reakce s trojmocnou solí thalia se provádí při teplotě 0 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, přičemž výhodná je horní část teplotního rozmezí.

Hydrolýza esteru vzorce VI se provádí běžným způsobem silnou bází nebo silnou kyselinou, s výhodou při mírně zvýšené teplotě, například 20 až 80 °C. Za těchto podmínek trvá reakce až 5 hodin.

S výhodou se způsob podle vynálezu provádí tak, že se sloučenina vzorce VI zahřívá při teplotě varu, tj. 65 až 70 °C, ve směsi methanolu a vody za přítomnosti báze, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, nebo za přítomnosti kyseliny, například kyseliny sírové. Při této teplotě je reakce skončena v průběhu 2 hodin.

Surová kyselina 2-(3-benzoylphenyl)propionová se získá ve formě zbarvené olejovité kapaliny a je možno ji čistit běžným způsobem, například překrystalováním z acetonitrilu nebo ze směsi petroletheru a benzenu, acetonu a vody nebo ethanolu a vody.

Reakce trihydrátu dusičnanu thalitého s trimethylorthoformiátem vede k oddělení

hydratační vody, takže vlastním reakčním činidlem je bezvodý dusičnan thalitý a methanol, které jsou adsorbovány na povrchovou vrstvu kyselého montmorillonitu.

Způsob oxidativní přeměny při použití reakce s thaliem prostřednictvím dusičnanu thalitého na nosné hlince již byl popsán [E. C. Taylor, C. S. Chiang, A. Mc Killop, J. F. White, JACS. 98, 6750, 1976 a J. A. Walker, M. D. Pillai, Tetrahedron Letters, 42, 3707, 1977], tyto reakce však byly popsány pro acetofenon, propiofenon a některé p-alkylfenylalkylketony nebo halogenfenylalkylketony.

Při pokusu s oxidační reakcí za použití thalia v případě 3-propionylbenzofenonu, který je sloučeninou s dvěma karbonylovými skupinami v molekule, bylo neočekávaně zjištěno, že reakce probíhá selektivně pouze na propionylové skupině, kdežto karbonylová skupina, která nenese v poloze α žádný atom vodíku nereaguje. Možnost oxidační reakce působením thalia na sloučeninu s dvěma nebo větším počtem karbonylových skupin v jádře je zcela nová a znamená podstatně zlepšení metody, která byla uvedena ve svrchu dotovaných publikacích.

Reakce probíhá prakticky kvantitativně a výtěžek oxidace 3-propionylbenzofenonu působením thalia je 98 %.

Způsob podle vynálezu pro oxidaci 3-propionylbenzofenonu thaliem ve formě dusičnanu thalitého na nosiči, kterým je kyselý montmorillonit, je podobný dříve popsanému způsobu, který byl prováděn působením trihydrátu dusičnanu thalitého v methanolvém roztoku, při němž však ještě zbývalo malé množství thalia ve výsledném produktu, takže bylo možno při atomové absorpci zjistit až 9 ppm thalia, při použití nosiče však je výše uvedeným způsobem možno prokázat nepřítomnost thalia ve výsledném produktu.

Celkový výtěžek kyseliny 2-(3-benzoylphenyl)propionové při provádění způsobu podle vynálezu je 21 %, kdežto při provádění způsobu, který byl popsán ve francouzském patentu č. 1546 478, je možno dosáhnout pouze výtěžku 1,8 %.

Vynález bude osvětlen dále v příkladech provedení.

Příklad 1

Způsob výroby výchozího 3-propionylbenzofenonu vzorce V

Do baňky o obsahu 500 ml se vloží 54 g CuCN, 106,5 g 3-propiofenonu a 75 ml dimethylformamidu a směs se míchá při teplotě 155 až 170 °C. Po 6 hodinách se vlije reakční směs do roztoku 200 g FeCl₃ · 6 H₂O ve 300 ml vody, směs se okyselí 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a potom se 20 minut míchá při teplotě 60 až 70 °C. Poté se směs extrahuje 4 × 200 ml toluenu, extrakty se slíjí a promyjí se 125 ml

kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 20 % objemových, 125 ml vody a 125 ml hydroxidu sodného o koncentraci 10 % hmotnostních. Potom se extrakty vysuší síranem sodným a odpaří dosucha. Tímto způsobem se ve výtěžku 78,3 % teoretického množství získá 62,3 g 3-kyanopropiofenonu vzorce II o teplotě tání 47 až 51 °C.

50 g takto získaného nitrilu se rozpustí v 539 ml směsi ethanolu a vody v objemovém poměru 1 : 1 a poté se za stálého míchání přidá 36,6 g hydroxidu draselného. Posléze se směs 24 hodin vaří pod zpětným chladičem při teplotě 82 °C, načež se odpaří dosucha, rozpustí se v 900 ml vody, míchá se 15 minut s 5 g aktivního uhlí a po odstranění aktivního uhlí se přidáním kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 5 % objemových upraví pH na hodnotu 1, čímž vznikne sraženina. Po oddělení této sraženiny filtrací a sušením ve vakuu při teplotě 50 °C se tímto způsobem ve výtěžku 75,2 % získá 42,1 gramu 3-karboxypropiofenonu vzorce III s teplotou tání 119 až 124 °C.

Suspenze 40 g 3-karboxypropiofenonu ve 150 ml tetrachlormethanu se smísí se 4,68 gramu 3-karboxypropiofenonu vzorce III s hřeje na 40 °C. Po 30 minutách se tetrachlormethan a oxychlorid fosforečný odpaří a odparek se vloží do destilačního přístroje. Hlavní frakce destiluje při teplotě 125 až 133 °C při tlaku 65 Pa. Tímto způsobem se získá 28,1 g 3-propionylbenzoylchloridu vzorce IV s teplotou tání 73 až 76 °C. Výtěžek je 63,6 procent.

27 g 3-propionylbenzoylchloridu se rozpustí v 50 ml benzenu a k suspenzi se po kapkách přidá 36,7 g práškového bezvodého chloridu hlinitého ve 120 ml benzenu. Teplota nesmí překročit rozmezí 0 až -5 °C. Po skončení přidávání se reakční směs zahřeje na teplotu 80 °C, po hodině se zchladí a hydrolyzuje se 500 g ledu s obsahem 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, potom se směs 2 hodiny míchá, vrstvy se oddělí, organická vrstva se promyje 50 ml vody, vysuší síranem sodným a odpaří. Ve výtěžku 96,3 % se získá 31,5 g výše uvedeného 3-propionylbenzofenonu vzorce V. Po překrystalování má tato látka teplotu tání 28 až 25 °C.

Analýza: 1_H : NMR ($CDCl_3$ /TMS)

δ ($-COCH_2CH_3$) : 6,90 (q)
 δ ($-COCH_2CH_3$) : 8,78 (t)
 δ (9H) 1,50 až 2,60 (m).

Příklad 2

Způsob podle vynálezu

Do baňky o obsahu 100 ml opatřené míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem se vloží 9,0 g $Tl(NO_3)_3 \cdot 3 H_2O$ ve 30 ml tri-

methylortoformiátu a methanolu v poměru 1 : 1 a potom se získaný roztok smísí s roztokem 4,76 g 3-propionylbenzofenonu ve stejném množství rozpouštědla. Směs se zahřívá za stálého míchání pod zpětným chladičem až na teplotu varu 60 °C, po 3 hodinách se zchladí a vysrážený dusičnan thalický se oddělí filtrací. Filtrát se zředí 150 ml vody, vysuší síranem sodným, znovu zfiltruje a odpaří.

Ve výtěžku 93,3 % se získá 5,0 g světle žlutého produktu vzorce VI s obsahem 91 % (plynová chromatografie) a 9 ppm Tl.

Sloučeninu vzorce VI je možno získat také při použití $Tl(NO_3)_3/K-10$ [E. C. Taylor, C. S. Chiang, A. Mc Killop, J. F. White, JACS, 98, 6750 (1976)], a to tak, že se v baňce o obsahu 500 ml adsorbuje roztok 10 g 3-propionylbenzofenonu ve 170 g tetrachlormethanu a 72 g dusičnanu thalického na montmorillonit (K-10), přičemž se směs míchá pod zpětným chladičem při teplotě varu 76 °C. Po hodině se reakční směs zfiltruje, filtrát se promyje dvakrát 50 ml vody, vysuší se síranem sodným a odpaří dosucha. Tímto způsobem se ve výtěžku 91,5 % získá 10,3 gramu olejovitého, intenzivně žlutého methyl-2-(3-benzoylphenyl)propionátu vzorce VI. Látka obsahuje 90 % (plynové chromatografie) a 0 ppm Tl (atomová absorpce).

5,0 g získaného esteru vzorce VI se rozpustí v 53 ml směsi methanolu a vody v poměru 10 : 1, za stálého míchání se přidá 3,26 g hydroxidu draselného a směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu varu 65 až 70 °C. Po 2 hodinách se směs odpaří dosucha, odparek se rozpustí v 50 ml vody, extrahuje se 25 ml etheru a vodná vrstva se okyslí kyselinou chlorovodíkovou o koncentraci 5 % objemových na pH 1. Pryskyřičný produkt se extrahuje dvakrát 40 ml etheru, promyje se vodou a vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se ve výtěžku 80,2 % teoretického množství získá 3,8 g pryskyřičného produktu, který po 24 hodinách vykristalizuje a má teplotu tání 89 až 93,5 °C. Tento produkt se nechá překrystalovat z acetonitrilu, který se použije v množství 1,3 ml/g produktu, čímž se ve výtěžku 80 % získá 3,04 g kyseliny 2-(3-benzoylphenyl)propionové vzorce VII s teplotou tání 92,5 až 95 °C. Produkt neobsahuje stopy thalia při atomové absorpci, při chromatografii na tenké vrstvě však obsahuje stopy nečistot.

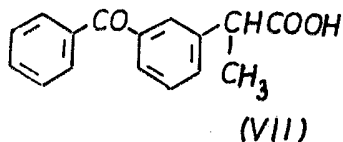
Obsah: 99,7 % (titračně)

Analýza: 1_H : NMR ($CDCl_3$ /TMS)

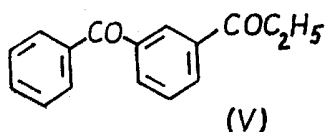
δ ($-CH_3$): 8,40 ppm (d)
 δ ($-CH-$): 6,05 (q)
 δ (9 H): 2,70 (m)
 δ ($-OH$): 0,5 (s).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby kyseliny 2-(3-benzoylphenyl)propionové vzorce VII

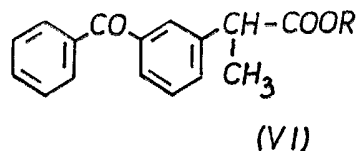


a jejích farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se 3-propionylbenzofenon vzorce V



oxiduje při teplotě varu pod zpětným chladičem za použití solí trojmocného thalia v inertním rozpouštědle typu trialkylortoformiátu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, který obsahuje popřípadě až 50 % hmot.

alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo hexanu pyridinu a tetrachlormethanu, takto získaný ester obecného vzorce VI



kde

R znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, se hydrolyzuje a takto získaná sloučenina výše uvedeného vzorce VII se popřípadě převede na některou ze svých farmaceuticky přijatelných solí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako thalité soli použije dusičnanu thalitého.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se thalité soli použije na nosiči.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako nosiče použije kyselého montmorillonitu.