



Patent dodatkowy
do patentu _____

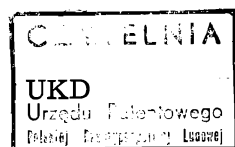
Zgłoszono: 11.I.1966 (P 112 413)

Pierwszeństwo: 27.I.1965 Francja

Opublikowano: 30.I.1969

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c 63/52



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

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 2-benzylofenylooctowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 2-benzylo-fenylooctowego o wzorze 1, w którym X oznacza atom chlorowca lub rodnik alkilowy, alkoksylowy, alkitolio lub trójfliuorometylowy, przy czym rodniki alkilowe i części alkilowe innych rodników zawierają 1—4 atomów węgla.

Według wynalazku, nowe pochodne o wzorze 1, wytwarza się przez przeprowadzenie kwasu orto-benzylobenzoowego o wzorze ogólnym 2 w jego wyższy homolog.

Według wynalazku kwas o wzorze 2 estryfikuje się najpierw przez reakcję z alkoholem metylowym i otrzymany ester redukuje do alkoholu o wzorze 3, który traktuje środkiem chlorowującym, a zwłaszcza środkiem chlorowującym, takim, jak chlorek tionylu, utworzony związek o wzorze 4, w którym Y oznacza atom chlorowca, zwłaszcza atom chloru działaniem cyjanku metalu alkalicznego przeprowadza się w nityl o wzorze 5, którego hydroliza prowadzi do otrzymania pożądanego kwasu o wzorze 1.

Kwasy wyjściowe o wzorze 2 wytwarza się znanymi w zasadzie metodami. Metoda najkorzystniejsza polega na podawaniu reakcji, w warunkach reakcji Friedela-Craftsa, bezwodnika ftalowego ze związkiem o wzorze 6, w którym X ma znaczenie podane poprzednio, w celu utworzenia kwasu orto-aroiobenzoowego o wzorze 7, który następnie redukuje się do pożądanego kwasu o wzorze 2.

2

To ostatnie ogniwo reakcji można przeprowadzić na przykład za pomocą wodoru w obecności katalizatora uwodorniania, takiego jak pallad lub także działaniem środka redukującego, jak cynk w środowisku amoniakalnym.

Pochodne kwasu 2-benzylofenylooctowego o wzorze 1 są półproduktami dla syntezy związków wykazujących właściwości farmakodynamiczne. Mogą być one stosowane do wytwarzania pochodnych dwubenzocycloheptadienu i dwubenzocycloheptatrienu. W tym celu związki o wzorze 1 przeprowadza się najpierw w ketony o wzorze ogólnym 8, w którym X ma znaczenie podane poprzednio, na przykład przez ogrzewanie w obecności polikwasu fosforowego (temperatura w granicach 60—180°C). Przez redukcję, na przykład przez katalityczne uwodornianie przeprowadza się ketony o wzorze 8 w alkohole o wzorze 9, które z kolei można przeprowadzić w zdolne do reakcji estry (halogenek, pochodną p-toluenosulfonyloksy, pochodną metanosulfonyloksylową) o wzorze ogólnym 10, w którym X ma znaczenie podane poprzednio, a Y₁ oznacza atom chlorowca lub rodnik, taki jak p-toluenosulfonyloksylowy lub metanosulfonyloksylowy.

Przez kondensację związków o wzorze ogólnym 9 z aminochloroalkanami lub przez kondensację związków o wzorze ogólnym 10 z pochodnymi piperazyny otrzymuje się związek o łańcuchu aminowym, wykazujący właściwości farmakodynamiczne.

ne, zwłaszcza działanie na centralny system nerwowy.

Przytoczone przykłady bliżej wyjaśniają wyznaczenia nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. a) kwas 2-(4-metoksybenzylo)-benzoesowy

350 g kwasu 2-(4-metoksybenzoilo)-benzoesowego w 2300 cm³ metanolu uwodornia się wodorem pod ciśnieniem 40 kG w temperaturze 70° w obecności 66 g węgla palladowego jako katalizatora (2,8% palladu).

Po ochłodzeniu oddziela się katalizator przez odsączenie i przemywa 800 cm³ metanolu. Po odparowaniu roztworu metanolowego pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 324 g kwasu 2-(4-metoksybenzylo)-benzoesowego, o temperaturze topnienia 111–112°.

Wyjściowy kwas 2-(4-metoksybenzoilo)-benzoesowy o temperaturze topnienia 144–145° wytwarza się według Lin-Che-Kin, Ann. Chimic 13, 317 (1940), przez kondensację bezwodnika ftalowego z anizolem w nitrobenzenie, w obecności chlorku glinowego.

b) 2-(4-metoksybenzylo)-benzoesan metylu

135 cm³ kwasu siarkowego (d = 1,83) dodaje się w ciągu 45 minut do mieszaniny i oziębionej do temperatury 8° mieszaniny, składającej się z 324 g kwasu 2-(4-metoksybenzylo)-benzoesowego i 2.900 cm³ metanolu.

Całość ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Pod normalnym ciśnieniem oddestylowuje się 1.700 cm³ metanolu, po czym po oziębieniu, pozostałość wlewa się mieszając do mieszaniny 3 kg lodu, 900 cm³ wody i 1.800 cm³ chlorku metylenu. Roztwór organiczny dekantuje się i przemywa warstwę wodną dwukrotnie 500 cm³ chlorku metylenu. Połączone roztwory chlorometylenowe przemywa się kolejno 1000 cm³ wody i 300 cm³ 5-procentowego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, odparowuje się rozpuszczalnik, po czym pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 324 g 2-(4-metoksybenzylo)-benzoesanu metylu o temperaturze wrzenia 150–160° pod ciśnieniem 0,3 mm Hg.

c) alkohol 2-(4-metoksybenzylo)-benzylowy

Do zawiesiny 48,1 g wodoru litowoglinowego w 750 cm³ bezwodnego czterohydrofuranu dodaje się mieszając w ciągu 1 godziny 324 g estru wytworzonego pod b). Następnie ogrzewa się przez 1 godzinę na kąpieli olejowej o temperaturze 80°. Mieszaninę reakcyjną ochładza się na kąpieli z lodem i traktuje kolejno 58 cm³ wody, 48 cm³ 20-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 20 cm³ wody. Miesza się w ciągu 1 godziny, przesącza i substancję nierozpuszczalną przemywa 150 cm³ czterohydrofuranu, po czym 3 razy po 200 cm³ eteru etylowego. Przesącz zagęszcza się pod ciśnieniem 20 mm Hg i oleistą pozostałość destyluje pod ciśnieniem 0,2 mm Hg. Otrzymuje się 278,7 g alkoholu 2-(4-metoksybenzylo)-benzylowego (temperatura wrzenia 170–180° (0,2 mm Hg, temperatura zestala się około 30°).

d) chlorek 2-(4-metoksybenzylo)-benzylu

155,5 g chlorku tionyłu dodaje się w ciągu 90 minut do roztworu mieszanego i ochładzanego do temperatury około 20°, składającego się z 278,7 g alkoholu 2-(4-metoksybenzylo)-benzylowego i 700 cm³ chloroformu. Następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do ustania wywiązywania się gazu (4 godziny). Odstawia się do ochłodzenia, dodaje 600 cm³ wody, dekantuje i warstwę organiczną przemywa 200 cm³ 5-procentowego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, a następnie 200 cm³ wody. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się 298 g chlorku 2-(4-metoksybenzylo)-benzylu (temperatura wrzenia 150–158° (0,7 mm Hg; temperatura zestala się około 30°).

e) nityl kwasu 2-(4-metoksybenzylo)-fenylooctowego

Mieszaninę składającą się z 94 g cyjanku potasowego, 400 cm³ wody, 1.500 cm³ etanolu i 298 g chlorku 2-(4-metoksybenzylo)-benzylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Następnie oddestylowuje się pod ciśnieniem 30 mm Hg 1.300 cm³ wodnego etanolu, po czym ochładza się i do pozostałości dodaje 1.850 cm³ wody destylowanej i 850 cm³ chlorku metylenu. Warstwę organiczną dekantuje się, a warstwę wodną ekstrahuje 500 cm³ chlorku metylenu. Ekstrakty chlorometylenowe łączy się i przemywa 1.000 cm³ wody. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, roztwór organiczny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 266,7 g nitylu kwasu 2-(4-metoksybenzylo)-fenylooctowego, topniejącego w temperaturze około 65°.

f) kwas 2-(4-metoksybenzylo)-fenylooctowy

Roztwór 266,7 g nitylu wytworzonego pod e) w 760 cm³ etanolu i 190 g wodorotlenku potasowego w pastylkach w 190 cm³ wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po odparowaniu etanolu pod normalnym ciśnieniem, do pozostałości dodaje się 380 cm³ wody i 500 cm³ chlorku metylenu. Ochładza się na kąpieli z lodem i mieszając dodaje w ciągu 1 godziny 310 cm³ kwasu solnego (d = 1.19). W celu rozpuszczenia soli nieorganicznych dodaje się 150 cm³ wody i następnie 300 cm³ chlorku metylenu. Warstwę organiczną dekantuje się, a warstwę wodną przemywa 400 cm³ chlorku metylenu. Całość roztworu chlorku metylenu przemywa się 400 cm³ wody i suszy nad siarczanem. Pozostałość oleistą przekrystalizowuje się z cykloheksanu i otrzymuje 196 g kwasu 2-(4-metoksybenzylo)-fenylooctowego, topniejącego w temperaturze 70°.

Przykład II. a) 2-(4-chlorobenzylo)-benzoesan metylu

364 g kwasu 2-(4-chlorobenzylo)-benzoesowego rozpuszcza się w 3 litrach metanolu. Ochładza się do temperatury 10° i dodaje w ciągu 1 godziny 150 cm³ kwasu siarkowego (d = 1.83). Następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin i mieszaninę reakcyjną traktuje jak w przykładzie I pod b). Na koniec po destylacji otrzymuje się 373,3 g 2-(4-chlorobenzylo)-benzoesanu metylu w postaci przezroczystego żółtego oleju, destylującego w temperaturze 170–175° pod ciśnieniem 0,3 mm Hg.

Kwas 2-(4-chlorobenzyl)-benzoesowy o temperaturze topnienia 130°, służący za substancję wyjściową wytwarza się według W. Bradley J.J. Watkinson, J. Chem. Soc. str. 323 (1956) przez redukcję kwasu 2-(4-chlorobenzyl)-benzoesowego, który z kolei wytwarza się P. H. Grogins i H. P. Newton, Ind. Eng. Chem. 21, 369 (1929).

b) alkohol 2-(4-chlorobenzyl)-benzylowy

Do zawiesiny z 54 g wodoru litowoglinowego w 700 cm³ bezwodnego czterohydrofuranu, dodaje się mieszając w ciągu 40 minut 373 g 2-(4-chlorobenzyl)-benzoesanu metylu. Całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin i mieszaninę reakcyjną traktuje jak opisano w przykładzie I pod c). Otrzymuje się 306 g alkoholu 2-(4-chlorobenzyl)-benzylowego, destylującego w temperaturze 180—184° pod ciśnieniem 0,35 mm Hg.

c) bromek 2-(4-chlorobenzyl)-benzylu

Mieszaninę 305 g alkoholu 2-(4-chlorobenzyl)-benzylowego i 750 cm³ kwasu bromowodorowego (d = 1,49) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się 300 cm³ chlorku metylenu. Warstwę wodną dekantuje się i przemywa czterokrotnie 150 cm³ chlorku metylenu. Roztwory chlorometylenowe łączy się i przemywa kolejno 300 cm³ wody, 150 cm³ 5% wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i 600 cm³ wody. Roztwór chlorometylenowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu pozostałości olejowej z heptanu otrzymuje się 338 g bromku 2-(4-chlorobenzyl)-benzylu, topniejącego w temperaturze 58°.

d) nitryl kwasu 2-(4-chlorobenzyl)-fenylooctowego

305 g bromku 2-(4-chlorobenzyl)-benzylu rozpuszcza się w 1.300 cm³ etanolu. Następnie dodaje się roztwór 91 g cyjanku potasowego w 400 cm³ wody i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Mieszaninę reakcyjną traktuje się następnie jak w przykładzie I c). Otrzymuje się 272 g nitrylu kwasu 2-(4-chlorobenzyl)-fenylooctowego w postaci brązowego oleju destylującego w temperaturze 168—170° pod ciśnieniem 0,3 mm Hg.

e) kwas 2-(4-chlorobenzyl)-fenylooctowy

Mieszaninę utworzoną z 272 g nitrylu wytworzonego pod d), 1.000 cm³ etanolu, 170 g wodorotlenku potasowego w pastylkach i 200 cm³ wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin, po czym odparowuje się etanol na łaźni wodnej pod normalnym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje się 600 cm³ wody i 4 litry chlorku metylenu. Ochładza się w kąpeli z lodem i dodaje kwas solny (d = 1,19) do uzyskania wartości pH = 1 (300 cm³). Dekantuje się i warstwę wodną przemywa się 750 cm³ chlorku metylenu. Warstwy organiczne łączy się i przemywa 1.250 cm³ wody. Roztwór organiczny traktuje się 750 cm³ 1 normalnego roztworu wodorotlenku sodowego. Warstwę wodną zawierającą zasadę przemywa się 450 cm³ chlorku metylenu i wlewa ją do roztworu 170 cm³ kwasu solnego (d =

= 1,19) i 230 cm³ wody, oziębianego na kąpeli z lodem. Wytrącony kwas odsącza się i przemywa wodą, po czym suszy w temperaturze 55° pod ciśnieniem 2 mm Hg i otrzymuje 279 g kwasu 2-(4-chlorobenzyl)-fenylooctowego, topniejącego w temperaturze 140°.

Przykład III. a) 2-(4-bromobenzyl)-benzoesan metylu

Do mieszaniny 5.600 cm³ metanolu i 760 g kwasu 2-(4-bromobenzyl)-benzoesowego, oziębionej do temperatury około 8°C dodaje się w ciągu 10 minut, w trakcie mieszania 278 cm³ kwasu siarkowego (d = 1,83). Następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, cały czas mieszając. Pod ciśnieniem normalnym oddestylowuje się 3.000 cm³ metanolu, po czym po ochłodzeniu, pozostałość wlewa się podczas mieszania do mieszaniny 7 kg lodu, 2 litrów wody i 4 litrów chlorku metylenu. Roztwór organiczny dekantuje się, a warstwę wodną przemywa dwukrotnie 500 cm³ chlorku metylenu. Roztwory chlorometylenowe łączy się i przemywa kolejno 2 litrami wody, 1 litrem 5% roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodowego i 3 litrami wody. Po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym odparowuje się rozpuszczalnik, po czym pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 789 g 2-(4-bromobenzyl)-benzoesanu metylu, topniejącego w temperaturze 56°C.

Wyjściowy kwas 2-(4-bromobenzyl)-benzoesowy o temperaturze topnienia 137°C wytwarza się w sposób opisany przez E. D. Bergmann i E. Loewenthal, Bull. Soc. Chim, str. 70 (1952).

b) alkohol 2-(4-bromobenzyl)-benzylowy

Do zawiesiny 154 g bromowodoru potasowego w 1.400 cm³ bezwodnego czterohydrofuranu dodaje się w ciągu 5 minut w trakcie mieszania, 120 g sproszkowanego chlorku litowego i miesza jeszcze przez 1 godzinę, po czym odstawia na noc. Następnie miesza się jeszcze przez 2 godziny, po czym dodaje w ciągu 15 minut w trakcie mieszania 789 g 2-(4-bromobenzyl)-benzoesanu metylu.

Całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do temperatury 95°C stale mieszając w ciągu 7 godzin, po czym odstawia do ochłodzenia i dodaje 4 litry wody i po trochu 215 cm³ kwasu solnego (d = 1,18) w celu rozłożenia związku kompleksowego. Następnie dodaje się 300 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33), dekantuje i warstwę wodną przemywa trzykrotnie 500 cm³ chlorku metylenu. Połączone warstwy organiczne przemywa się 1 litrem wody, a następnie 3 razy po 500 cm³ wody. Suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Pozostałość olejową destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem (0,2 mm Hg). Otrzymuje się 702 g alkoholu 2-(4-bromobenzyl)-benzylowego o temperaturze wrzenia 165—167°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg.

c) bromek 2-(4-bromobenzyl)-benzylu

Mieszaninę 702 g alkoholu 2-(4-bromobenzyl)-benzylowego i 1.800 cm³ kwasu bromowodorowego (d = 1,49) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 i 1/2 godziny. Po ochłodzeniu dodaje się 2

litry chlorku metylenu. Dekantuje się i warstwę organiczną przemywa się 2,25 litrami wody, 500 cm³ 5% wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i 2,25 litrami wody. Roztwór chlorometylenowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 855 g bromku 2-(4-bromobenzyl)-benzylu, topniejącego w temperaturze 72°C.

d) nitryl kwasu 2-(4-bromobenzyl)-fenylooctowego

855 g bromku 2-(4-bromobenzyl)-benzylu rozpuszcza się w 3.150 cm³ etanolu. Dodaje się roztwór 204 g cyjanku potasowego w 735 cm³ wody i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin w trakcie mieszania. Pod zmniejszonym ciśnieniem (30 mm Hg) oddestylowuje się 2700 cm³ wodnego alkoholu, po czym po ochłodzeniu, do pozostałości dodaje się 2 litry wody i 1000 cm³ chlorku metylenu. Warstwę organiczną dekantuje się, a warstwę wodną przemywa 500 cm³ chlorku metylenu. Połączone roztwory chlorometylenowe przemywa się 1,5 litrem wody. Po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym, roztwór organiczny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 713 g nitrylu kwasu 2-(4-bromobenzyl)-fenylooctowego w postaci lekkiej cieczy, którą stosuje się w stanie surowym (temperatura wrzenia 175–178°C/0,5 mm Hg).

e) kwas 2-(4-bromobenzyl)-fenylooctowy

Roztwór 713 g nitrylu kwasu 2-(4-bromobenzyl)-fenylooctowego w 2 litrach etanolu i roztwór 370 g wodorotlenku potasowego w pastylkach w 870 cm³ wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 i 1/2 godzin w trakcie mieszania. Po odparowaniu etanolu pod normalnym ciśnieniem, dodaje się 2 litry wody i przesącza w obecności pomocniczego środka filtracyjnego. Roztwór alkaliczny miesza się oziębiając lodem i dodaje w ciągu 30 minut mieszając 700 cm³ kwasu solnego (d = 1,18) aż do uzyskania wartości pH około 1. Następnie przesącza się, osad przemywa 36 litrami wody, po czym suszy go w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 750 g kwasu 2-(4-bromobenzyl)-fenylooctowego, topniejącego w temperaturze 166°C.

Przykład IV. a) kwas 2-(4-metylotiobenzyl)-benzoesowy

520 g kwasu 2-(4-metylotiobenzyl)-benzoesowego rozpuszcza się mieszając w 1.620 cm³ wody, 180 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i 1.150 cm³ amoniaku (d = 0,92). Dodaje się 765 g sproszkowanego cynku i roztwór 20 g uwodornionego siarczany miedzi w 90 cm³ wody. Całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się 120 cm³ butanolu i utrzymuje pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 20 godzin. Przesącza się na gorąco i przemywa cynk mieszaniną 680 cm³ amoniaku (d = 0,92) i 2.720 cm³ wody, po czym 1700 cm³ gorącej wody. Przesącza wodny ochładza się lodem i dodaje do niego w ciągu 1 godziny mieszając 1200 cm³ kwasu solnego (d = 1,80). Pozostawia się na lodzie przez 2 godziny, po czym przesącza. Otrzymany osad przemywa się 6

litrami wody, a następnie suszy w temperaturze 45°C pod zmniejszonym ciśnieniem (30 mm Hg). Otrzymuje się 460 g kwasu 2-(4-metylotiobenzyl)-benzoesowego, topniejącego w temperaturze 129°C.

Wyjściowy kwas 2-(4-metylotiobenzyl)-benzoesowy o temperaturze topnienia 154°C wytwarza się według F. C. Hahn i E. E. Reid, J. Am. Chem. Soc. 46, 1650 (1924).

b) 2-(4-metylotiobenzyl)-benzoesan metalu

Postępuje się jak w przykładzie III pod a) lecz wychodzi z 870 g kwasu 2-(4-metylotiobenzyl)-benzoesowego i otrzymuje 855 g 2-(4-metylotiobenzyl)-benzoesanu metylu, który stosuje się w postaci surowej (temperatura wrzenia 182°C/1,5 mm).

c) alkohol 2-(4-metylotiobenzyl)-benzylowy

Postępuje się jak w przykładzie III pod b), lecz wychodzi z 855 g 2-(4-metylotiobenzyl)-benzoesanu metylu i otrzymuje 708 g alkoholu 2-(4-metylotiobenzyl)-benzylowego, topniejącego w temperaturze 70°C.

d) chlorek 2-(4-metylotiobenzyl)-benzylu

Do mieszanego i oziębianego lodem roztworu, składającego się z 708 g alkoholu 2-(4-metylotiobenzyl)-benzylowego i 1740 cm³ chloroformu dodaje się w ciągu 1 godziny 380 g chlorku tionylu. Następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin do ustania wywiązywania się gazu. Odstawia się do ochłodzenia, po czym dodaje 1500 cm³ wody. Dekantuje się i warstwę wodną przemywa 300 cm³ chloroformu. Połączone warstwy chloroformowe przemywa się 600 cm³ 5% wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, a następnie 600 cm³ wody. Po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 780 g chlorku 2-(4-metylotiobenzyl)-benzylu, który stosuje się w stanie surowym (temperatura zestalania się wynosi około 37°).

e) nitryl kwasu 2-(4-metylotiobenzyl)-fenylooctowego

Mieszaninę 780 g chlorku 2-(4-metylotiobenzyl)-benzylu, 3500 cm³ etanolu, 226,5 g cyjanku potasowego i 900 cm³ wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Następnie oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem (30 mm Hg) 3800 cm³ wodnego etanolu. Pozostałość rozcieńcza się 5 litrami wody w trakcie mieszania. Osad odsącza się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 35°C pod zmniejszonym ciśnieniem (30 mm Hg). Otrzymuje się 720 g nitrylu kwasu 2-(4-metylotiobenzyl)-fenylooctowego, topniejącego w temperaturze 75–76°C.

f) kwas 2-(4-metylotiobenzyl)-fenylooctowy

Postępuje się jak w przykładzie III pod c), lecz wychodzi z 720 g niarylu kwasu 2-(4-metylotiobenzyl)-fenylooctowego i otrzymuje 765 g kwasu 2-(4-metylotiobenzyl)-fenylooctowego, który po przekształtowaniu z acetonitrylu topnieje w temperaturze 138°C.

Przykład V. a) bromek 2-(4-metylobenzyl)-benzylu

Postępuje się jak w przykładzie III pod c), lecz wychodzi z 275 g alkoholu 2-(4-metylobenzyl)-benzylowego i otrzymuje 356 g bromku 2-(4-metylobenzyl)-benzylu, topniejącego po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 64°C.

Wyjściowy alkohol 2-(4-metylobenzyl)-benzylowy o temperaturze topnienia 47–48°C, wytwarza się według S. Mitsui, Nippon Kagaku Zasshi 82, 1382 (1961) (CA 57, 16 453 i (1962).

b) nitryl kwasu 2-(4-metylobenzyl)-fenylooctowego

Postępuje się jak w przykładzie III pod d), lecz wychodzi z 300 g bromku 2-(4-metylobenzyl)-benzylu i otrzymuje 203 g nitrylu kwasu 2-(4-metylobenzyl)-fenylooctowego o temperaturze wrzenia 154–158°C/0,15 mm Hg. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny tlenu izopropylu i eteru naftowego, temperatura topnienia nitrylu w kapilarze wynosi 40°C.

c) kwas 2-(4-metylobenzyl)-fenylooctowy

Postępuje się jak w przykładzie III pod e), lecz wychodzi z 287 g nitrylu kwasu 2-(4-metylobenzyl)-fenylooctowego i otrzymuje 303 g kwasu 2-(4-metylobenzyl)-fenylooctowego topniejącego po przekrystalizowaniu w temperaturze 124°C.

Przykład VI. a) kwas 2-(trójfluorometylobenzyl)-benzoesowy

201 g kwasu 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzoesowego w 1250 cm³ metanolu uwodornia się wodorem pod ciśnieniem 48 barów, w temperaturze 70°C, w obecności 40 g katalizatora z węgla palladowego (2,8% palladu). Po ochłodzeniu oddziela się katalizator przez odsączenie i przemywa 200 cm³ metanolu. Po odparowaniu roztworu metanolowego pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się 189 g kwasu 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzoesowego, topniejącego w temperaturze 124°C. Przez rozpuszczenie w roztworze węglanu sodowego, przemycie eterem i wytrącenie za pomocą kwasu solnego ($d = 1.18$), otrzymuje się 178 g kwasu o temperaturze topnienia 1270°C. Po przekrystalizowaniu z 1000 cm³ heptanu otrzymuje się w końcu 147 g kwasu 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzoesowego, topniejącego w temperaturze 130°C.

Wyjściowy kwas 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzoesowy, o temperaturze topnienia 176–178°C wytwarza się według J. G. Topliss i col. J. Med. Chem. 7, 453 (1964).

b) 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzoesan metylu

Postępuje się jak w przykładzie III pod a), lecz wychodzi z 122,4 g kwasu 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzoesowego i otrzymuje 120 g 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzoesanu metylu w postaci

oleju (temperatura wrzenia 118–120,5°C/0,15 mm Hg, $n_D^{24} = 1,5233$, $d_{24} = 1,2476$).

c) alkohol 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzylowy

Postępuje się jak w przykładzie III pod b), lecz wychodzi z 119 g 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzoesanu metylu i otrzymuje 89,5 g alkoholu 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzylowego (temperatura wrzenia 121,5–123°C/0,2 mm Hg, $n_D^{24} = 1,5352$).

d) bromek 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzylu

Postępuje się jak w przykładzie III pod c), lecz wychodzi z 93,8 g alkoholu 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzylowego i otrzymuje 104,2 g bromku 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzylu o temperaturze wrzenia 135–137,5°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg, który zestala się i topnieje w temperaturze 40,5°C.

e) nitryl kwasu 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-fenylooctowego.

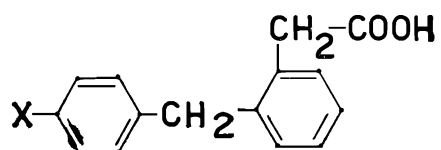
Postępuje się jak w przykładzie III pod d), lecz wychodzi z 103 g bromku 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-benzylu i otrzymuje 78,5 g nitrylu kwasu 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-fenylooctowego (temperatura wrzenia 146–149,5°C/0,25 mm Hg, temperatura topnienia 72°C).

f) kwas 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-fenylooctowy

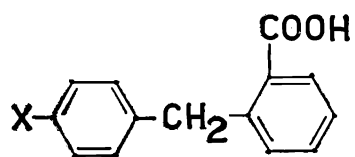
Postępuje się jak w przykładzie III pod e), lecz wychodzi z 104,5 g nitrylu kwasu 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-fenylooctowego i otrzymuje 106,6 g kwasu 2-(4-trójfluorometylobenzyl)-fenylooctowego, który po przekrystalizowaniu z 420 cm³ octanu etylu, topnieje w temperaturze 153°C.

Zastrzeżenie patentowe

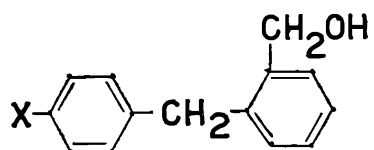
Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 2-benzylfenylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom chlorowca lub rodnik alkilowy, alkoksylowy, akilotio lub trójfluorometylowy, przy czym rodniki alkilowe lub części alkilowe innych rodników zawierają 1–4 atomów węgla **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, estryfikuje się alkoholem metylowym, otrzymany ester redukuje się do alkoholu o wzorze ogólnym 3, który przeprowadza się w odpowiedni halogenek o wzorze ogólnym 4, w którym Y oznacza atom chlorowca, a następnie na otrzymany halogenek działa się cyjankiem metalu alkalicznego i utworzony nitryl o wzorze ogólnym 5, hydrolizuje się do związku o wzorze ogólnym 1.



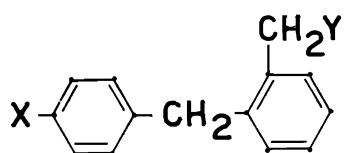
WZÓR 1



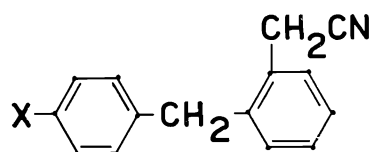
WZÓR 2



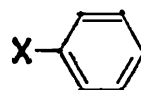
WZÓR 3



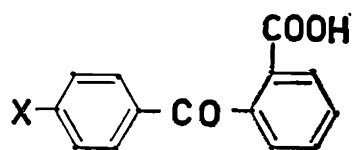
WZÓR 4



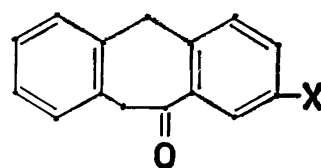
WZÓR 5



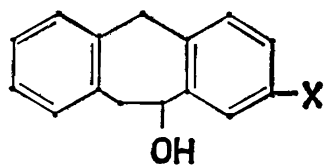
WZÓR 6



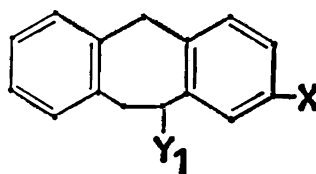
WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10