

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69 010

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12o,11

Zgłoszono: 19.12.1969 (P. 137 659)

Pierwszeństwo: 20.12.1968 Francja

MKP C07c 63/54

Opublikowano: 30.04.1974

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 3-benzoilofenylooctowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu 3-benzoilofenylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R' oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla.

Z belgijskiego opisu patentowego nr 709 964 znany jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu 3-benzoilofenylooctowego o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik tioalkilowy o 1—4 atomach węgla, a R₁' oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową albo metoksyłową oraz ich izomerów optycznych i soli.

Według belgijskiego patentu związki o wzorze ogólnym 2 w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a R₁ i R₁' mają wyżej podane znaczenie, wytwarzano przez hydrolizę pochodnych kwasu 3-benzoilofenylooctowego o wzorze ogólnym 3, w którym R' i R₂ oznaczają rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a R₁ i R₁' mają wyżej podane znaczenie i następną dekarboksylację estrów kwasu cyanooctowego i ewentualną hydrolizę rodnika metoksyłowego.

Związki o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza atom wodoru, a R₁ i R₁' mają wyżej podane znaczenie otrzymano z pochodnych 3-benzoilofenyloacetonitrylu o wzorze ogólnym 4 w którym R₁ i R₁' mają wyżej podane znaczenie, stosując zwykle metody przeprowadzania nitrylu w odpowiedni kwas.

2

Postacie D i L związków o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a R₁ i R₁' oznaczają atomy wodoru oraz odpowiednie związki racemiczne otrzymuje się przez utlenienie związku o wzorze 5, w którym R' oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, stosując zwykle metody utleniania grupy metylowej do grupy karbonylowej.

Sposób według wynalazku wytwarzania pochodnych kwasu 3-benzoilofenylooctowego o wzorze ogólnym 1, polega na tym, że utlenia się związki o wzorze ogólnym 6, w którym R' oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, po czym otrzymany związek odmetylowuje się, a otrzymany kwas ewentualnie przeprowadza się w sól. Proces utleniania prowadzi się za pomocą nadmanganianu potasu w środowisku obojętnym w temperaturze 20°C zaś proces odmetylowania — za pomocą ogrzewania w wodnym środowisku kwasu, korzystnie stosuje się kwas bromowodorowy w środowisku wodno-octowym. Wyjściowy związek 6 otrzymuje się przez hydrolizę i jednoczesne metylowanie związku o wzorze 7, w którym R' oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, ogrzewając go w środowisku alkalicznym ze środkiem metylującym korzystnie z siarczanem metylu w wodnym roztworze wodorotlenku sodowego. Zaś związek o wzorze 7 otrzymuje się z 2-hydroksydwufenylometanu i α-chloroacylooctanu etylu.

W przypadku wytwarzania związku o wzorze 1,

w którym R' oznacza grupę metylową, tzn. kwasu 2-(3-benzoilo-2-hydroksyfenilo)-propionowego, sposób według wynalazku polega na odmetylowaniu związku o wzorze 8, przy czym reakcję prowadzi się przez ogrzewanie w wodnym środowisku kwasu, korzystnie w środowisku kwasu octowego za pomocą kwasu bromowodorowego. Związek o wzorze 8 otrzymuje się przez utlenianie związku o wzorze 9, za pomocą zwykłych metod utleniania grupy metylenowej do grupy karbonylowej, korzystnie działaniem nadmanganianu potasowego w środowisku obojętnym w temperaturze 20°C. Związek o wzorze 9 otrzymuje się przez hydrolizę i jednocześnie metylowanie związku o wzorze 10, ogrzewając związek ten w środowisku alkalicznym z środkiem metylującym, korzystnie z siarczanem metylu w wodnym roztworze wodorotlenku sodowego. Związek o wzorze 10 otrzymuje się przez hydrolizę karbaminianu o wzorze 11, którą prowadzi się w stężonym kwasie nieorganicznym takim jak kwas solny, stosując ogrzewanie. Związek o wzorze 11 otrzymuje się działaniem alkoholu etylowego na azydek o wzorze 12 ogrzewając pod chłodnicą zwrotną. Azydek o wzorze 12 otrzymuje się działaniem chlorku kwasowego o wzorze 13 na azotek sodowy o temperaturze 10°C. Chlorek kwasowy o wzorze 13 otrzymuje się z odpowiedniego kwasu o wzorze 14 przy zastosowaniu zwykłych metod wytwarzania chlorków kwasowych. Korzystnie stosuje się w tym celu chlorek tionylu ogrzewając pod chłodnicą zwrotną. Kwas o wzorze 14 otrzymuje się przez zmydlenie odpowiedniego estru metylowego o wzorze 15 przy zastosowaniu zwykłych metod. Ester o wzorze 15 otrzymuje się przez cyklizację związku o wzorze 16. Cyklizację prowadzi się przez ogrzewanie związku o wzorze 16 w kwasie polifosforowym do temperatury 100°C. Związek o wzorze 16 można otrzymać również działaniem 2-hydroksydwufenylometanu na α -chloroacetylooctan etylu w obecności wodoru sodowego w dwumetyloformamidzie.

Wyżej opisany sposób według wynalazku można zastosować do wytwarzania homologów kasu 2-(3-benzoilo-2-hydroksyfenilo)-propionowego, to jest do wytwarzania kwasu 2-(3-benzoilo-2-hydroksyfenilo)-masłowego i kwasu 2-(3-benzoilo-2-hydroksyfenilo)-walerianowego.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzić w sól metalu alkalicznego lub w sól addycyjną z zasadą zawierającą azot, przy zastosowaniu znanych metod.

Związki o wzorze 1 oraz ich sole posiadają ważne właściwości farmakodynamiczne, zwłaszcza jako leki przeciwpalne. Przy podawaniu per os wykazały one działanie przeciwpalne u świnki morskiej w dawce około 0,5 mg/kg według metody Winder C. V et coll., Arch. Int. Pharmacodyn. 116. 261 (1958).

Przytoczony przykład wyjaśnia sposób według wynalazku. Przykład. Mieszaninę 14,4 g kwasu 2-(3-benzoilo-2-metoksyfenilo)-propionowego, 190 cm³ 48% wodnego kwasu bromowodorowego i 190 cm³ kwasu octowego ogrzewa się w ciągu 17 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się ją do sucha pod zmniejszonym ciśnie-

niem (20 mm Hg), dodaje 100 cm³ metanolu i 100 cm³ 4 n roztworu wodorotlenku sodowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg), dodaje 250 cm³ wody i 3 g węgla aktywowanego, po czym zakwasza do wartości pH=1 za pomocą 12 n kwasu solnego, a wydzielony olej ekstrahuje się 900 cm³ tlenku izopropylu. Roztwór tlenku izopropylu przemywa się 100 cm³ wody i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie traktuje się go 3 g węgla aktywowanego i zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 16,8 g oleju żółtego, który oczyszcza się przez krystalizację w mieszaninie 60 cm³ tlenku izopropylu i 90 cm³ eteru naftowego (o temperaturze wrzenia 40—65°C). W ten sposób otrzymuje się 13 g kwasu 2-(3-benzoilo-2-hydroksyfenilo)-propionowego o temperaturze topnienia 102°C.

Wyjściowy kwas 2-(3-benzoilo-2-metoksyfenilo)-propionowy otrzymuje się w następujący sposób: 19,5 g kwasu 2-(3-benzyl-2-metoksyfenilo)-propionowego rozpuszcza się w 722 cm³ 0,1 n roztworu wodorotlenku sodowego. Następnie dodaje się 1 litr wody i w ciągu 10 minut wlewa roztwór 45,6 g nadmanganianu potasu w 1,9 litra wody. Całość miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°C, zakwasza mieszaninę reakcyjną przez dodanie 200 cm³ 4,5 n kwasu siarkowego, po czym dodaje 50 g pirosiarczyny sodowej. Następnie ekstrahuje się trzykrotnie stosując w całości 900 cm³ chlorku metylenu i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Roztwór chlorku metylenowego traktuje się 5 g węgla aktywowanego i zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 19,4 g kwasu 2-(3-benzoilo-2-metoksyfenilo)-propionowego o temperaturze topnienia 124°C.

Wyjściowy kwas 2-(3-benzyl-2-metoksyfenilo)-propionowy otrzymuje się w sposób następujący: Mieszaninę 18,1 g 2-keto-3-metylo-7-benzyl-2,3-dwuwodorobenzofuranu, 76 cm³ 4 n roztworu wodorotlenku sodowego i 225 cm³ wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. W ciągu 1 godziny dodaje się jednocześnie 77 g siarcznanu metylu i 152 cm³ 4 n roztworu wodorotlenku sodowego utrzymując temperaturę środowiska reakcyjnego w zakresie 50—80°C, po czym w ciągu 3 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się, zakwasza przez dodanie 300 cm³ 4 n kwasu solnego i ekstrahuje trzykrotnie stosując w całości 450 cm³ eteru etylowego. Ekstrakty eterowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, po czym traktuje je 3 g węgla aktywowanego i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). W ten sposób otrzymuje się 19,5 g kwasu 2-(3-benzyl-2-metoksyfenilo)-propionowego w postaci oleju.

Wyjściowy 2-keto-3-metylo-7-benzyl-2,3-dwuwodorobenzofuran wytwarza się w sposób następujący:

63 g 2-etoksykarbonyloamino-3-metylo-7-benzyl-2-benzofuranu w 450 cm³ 12 n kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ochładza się i ekstrahuje

trzykrotnie eterem etylowym stosując w całości 1,5 litra. Roztwory eterowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, po czym traktuje je 3 g węgla aktywowanego. Po przesączeniu i zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) otrzymuje się 52,8 g substancji krystalicznej, którą oczyszcza się przez przekrystalizowanie z 200 cm³ cykloheksanu. W ten sposób otrzymuje się 34 g 2-keto-3-metylo-7-benzylo-2,3-dwuwodorobenzofuranu, o temperaturze topnienia 93°C.

Wyjściowy 2-etoksykarbonyloamino-3-metylo-7-benzylobenzofuran wytwarza się w sposób następujący:

Roztwór 48 g 2-azydokarbonylo-3-metylo-7-benzylobenzofuranu w 500 cm³ etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) i otrzymuje 52 g 2-etoksykarbonyloamino-3-metylo-7-benzylobenzofuranu, o temperaturze topnienia 116–117°C.

Wyjściowy 2-azydokarbonylo-3-metylo-7-benzylobenzofuran wytwarza się następująco:

51,4 g 2-chlorokarbonylo-3-metylo-7-benzylobenzofuranu rozpuszcza się w 900 cm³ acetonu. Otrzymany roztwór dodaje się w ciągu 1 godziny do roztworu 13 g azotku sodowego w 480 cm³ wody, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej na poziomie 10°C. Produkt krystalizuje. Następnie dodaje się 2 litry wody i oddziela kryształy przez odsączenie. Po przemyciu kryształów 1 litrem wody i wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się 48 g 2-azydokarbonylo-3-metylo-7-benzylobenzofuranu, o temperaturze topnienia 88°C.

Wyjściowy 2-chlorokarbonylo-3-metylo-7-benzylobenzofuran wytwarza się w sposób następujący: 127,6 g 2-karboksy-3-metylo-7-benzylobenzofuranu w 350 cm³ chlorku tionylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Następnie dodaje się 200 cm³ benzenu i zagęszcza ponownie do sucha pod ciśnieniem 20 mm Hg. W ten sposób otrzymuje się 125 g 2-chlorokarbonylo-3-metylo-7-benzylobenzofuranu, o temperaturze topnienia 78°C.

Wyjściowy 2-karboksy-3-metylo-7-benzylobenzofuran wytwarza się w sposób następujący:

Mieszaninę 283 g 2-etoksykarbonylo-3-metylo-7-benzylobenzofuranu, 2 litrów etanolu i 120 cm³ 10 n roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (30 mm Hg). Do pozostałości dodaje się 2 litry wody i ekstrahuje trzykrotnie tlenkiem izopropylu stosując w całości 900 cm³. Alkaliczny roztwór wodny zakwasza się przez dodanie 200 cm³ stężonego kwasu solnego (d=1,19), przy czym wydziela się olej. Ekstrahuje się go 2,1 litra chlorku metylenu, ekstrakty chlorometylenowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, traktuje węglem aktywowanym, przesącza i zagęszcza do sucha pod ciśnieniem 20 mm Hg otrzymując 315 g krystalicznej pozostałości, którą oczyszcza się przez przekrystalizowanie z 800 cm³ acetonitrylu. Otrzymuje się 102 g 2-karboksy-3-metylo-7-benzyloben-

zofuranu o temperaturze topnienia 174°C. Przez zagęszczenie ługu pokrystalicznego do 1/3 objętości otrzymuje się w drugim rzucie 45 g 2-karboksy-3-metylo-7-benzylobenzofuranu, o temperaturze topnienia 174°C.

Wyjściowy 2-etoksykarbonylo-3-metylo-7-benzylobenzofuran wytwarza się w sposób następujący: Mieszaninę 360 g α-(2-benzylofenoksy)-acetylooctanu etylu i 3 kg kwasu polifosforowego ogrzewa się mieszając w ciągu 2 godzin do temperatury 100°C. Następnie wylewa się ją do 15 litrów wody z lodem, ekstrahuje 6 litrami tlenku izopropylu, przemywa roztwór organiczny trzykrotnie stosując w całości 2 litry wody i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie traktuje się 50 g węgla aktywowanego, przesącza i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 298 g 2-etoksykarbonylo-3-metylo-7-benzylobenzofuranu w postaci oleju.

Wyjściowy α-(2-benzylofenoksy)-acetylooctan etylu wytwarza się w sposób następujący:

334 g 2-hydroksydwufenylometanu rozpuszcza się w 2,5 litra dwumetyloformamidu. Następnie w ciągu 1 godziny w atmosferze azotu dodaje się 80,5 g wodoru sodowego nasyconego olejkiem bajowym (z liści Pimenta acris) (54% wodorek). Całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, po czym dodaje 298 g α-chloroacetylooctanu etylu i utrzymuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Następnie zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje roztwór 200 cm³ stężonego kwasu siarkowego w 1,5 litra wody. Ekstrahuje się trzykrotnie chlorkiem metylenu stosując w całości 2,5 litra, a ekstrakty suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po przesączeniu i zagęszczeniu do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) otrzymuje się 675 g brązowego oleju. Olej ten rozpuszcza się w 600 cm³ cykloheksanu i poddaje chromatografii na 2 kg krzemionki. Elluje się benzenem i zbiera frakcję o objętości 10 litrów, którą zagęszcza się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. W ten sposób otrzymuje się 513 g α-(2-benzylofenoksy)-acetylooctanu etylu w postaci oleju.

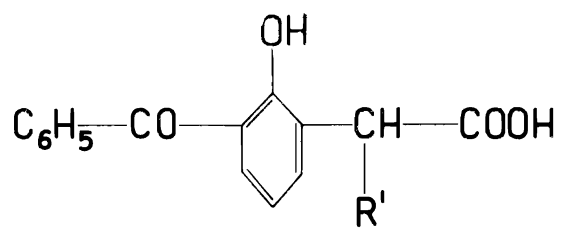
Wyjściowy 2-hydroksydwufenylometan wytwarza się według Claisen'a, *Ann. Chem.* **442**, 210 (1925).

α-chloroacetylooctan etylu otrzymuje się według W. R. Boehme, *20 Org. Synth.*, **33**, 45 (1953).

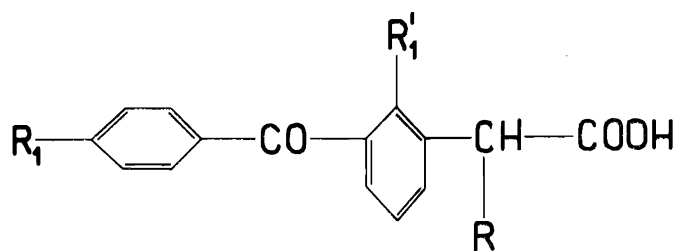
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 3-benzoylofenylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R' oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, **znamienny tym**, że utlenia się związek o wzorze ogólnym 6, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek odmetylowuje się, a otrzymany kwas ewentualnie przeprowadza się w sól.

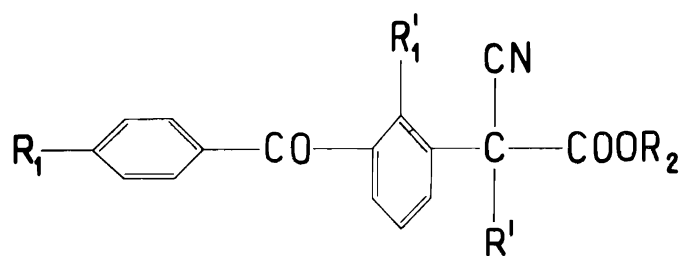
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 6, w którym R ma znaczenie podane w 1 zastrz., otrzymany przez hydrolizę i jednoczesne metylowanie związku o wzorze 7, w którym R' ma znaczenie podane w zastrz. 1.



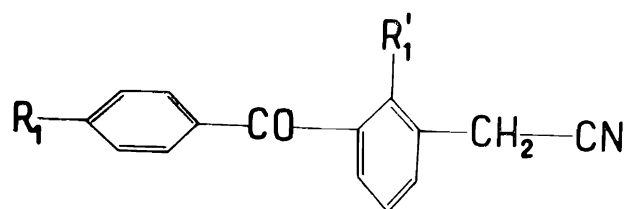
Wzór 1



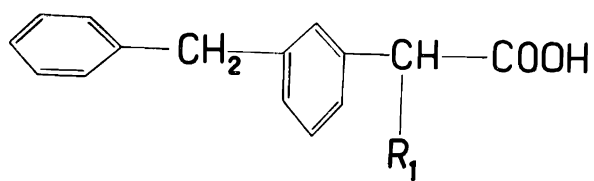
Wzór 2



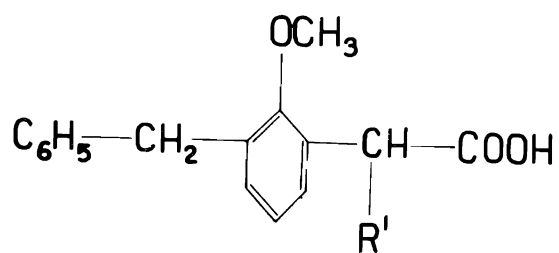
Wzór 3



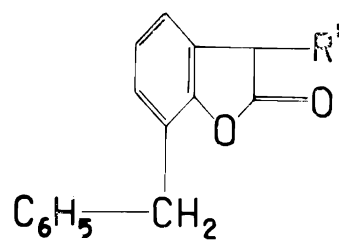
Wzór 4



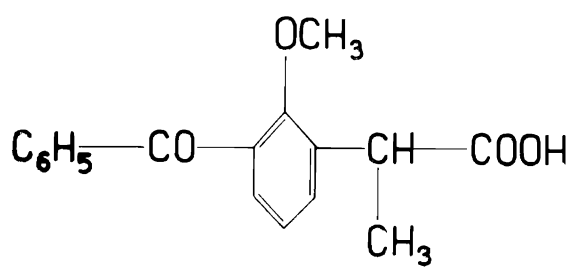
Wzór 5



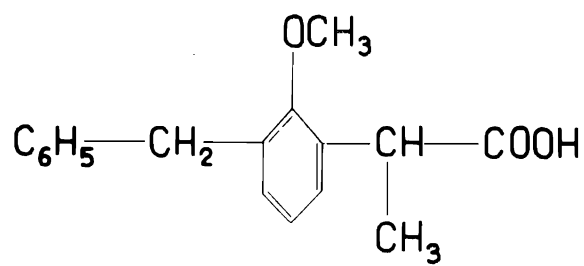
Wzór 6



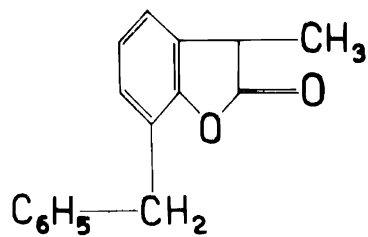
Wzór 7



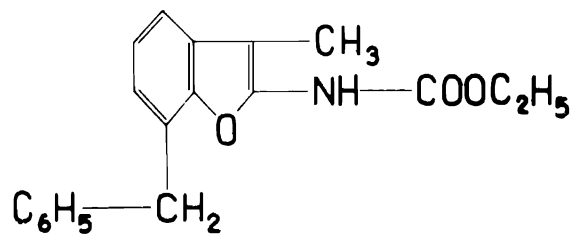
Wzór 8



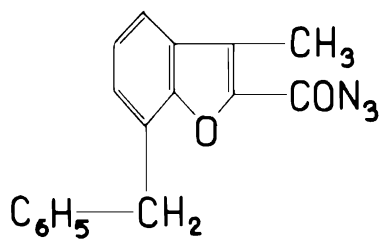
Wzór 9



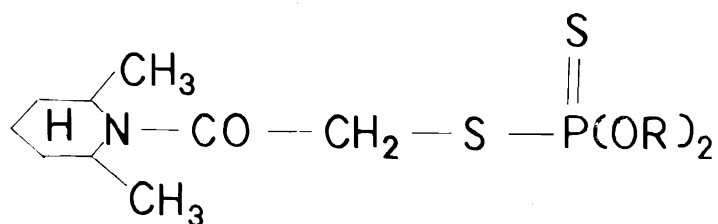
Wzór 10



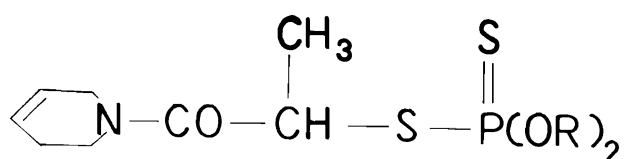
Wzór 11



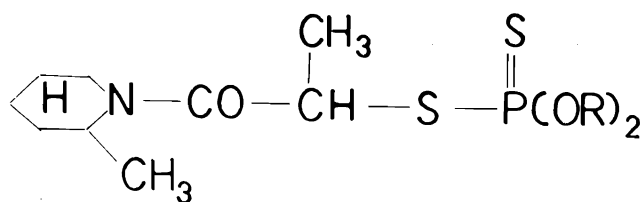
Wzór 12



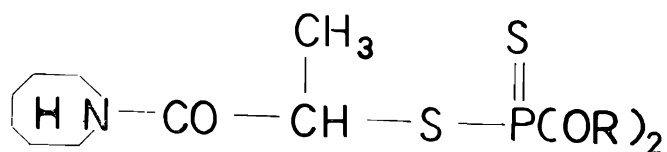
Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15



Wzór 16