

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 104 147

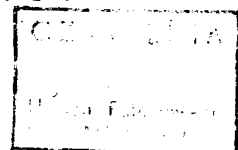
Patent dodatkowy

do patentu _____

Zgłoszono: 04.08.77 (P. 200062)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.³ C07C 63/52



Zgłoszenie ogłoszono: 03.07.78

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1980

Twórcy wynalazku: Tadeusz Jaworski, Wacław Zamłyński, Stefan Kwiatkowski,
Daniela Buza, Stanisław Kotlicki, Stanisław Pięta

Uprawniony z patentu: Politechnika Warszawska, Warszawa
Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „POLFA”,
Pabianice (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -arylopropionowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -arylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, prosty lub rozgałęziony, korzystnie rodnik izobutyłowy.

Z brytyjskiego opisu patentowego nr 971700 i polskiego opisu nr 52272 znany jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -arylopropionowego polegający na reakcji p-alkiloacetofenonu z ciekłym cyjanowodem, hydrolizie grupy cyjanowej, oderwaniu cząsteczki wody i uwodornieniu.

Inny znany sposób polega na przekształceniu podstawionego acetofenonu w reakcji Wilgerodta w odpowiedni kwas arylooctowy i jego przetworzeniu w ester kwasu malonowego, który poddany metylowaniu, hydrolizie i dekarboksylacji, tworzy żądany kwas α -arylopropionowy.

Powyższe sposoby wykazują szereg wad, które uniemożliwiają stosowanie ich w skali przemysłowej. Stosowanie cyjanowodoru zwłaszcza w skali przemysłowej jest procesem bardzo niebezpiecznym. Inną wadą tego procesu jest fakt, że reakcja z cyjanowodem jest reakcją odwracalną i cyjanohydrynę otrzymuje się z małą wydajnością. Również i druga faza procesu wymagająca stosowania jodowodoru i fosforu nie przebiega z dobrą wydajnością. Wiadomo, również ogólnie, że przemiana ketonów w kwasy metodą Wilgerodta przebiega z niezadowalającymi wydajnościami z powodu towarzyszących reakcji ubocznych powodujących powstawanie dużych ilości smolistych produktów.

Sposób według wynalazku nie wykazuje opisanych wyżej wad i umożliwia łatwe wytwarzanie kwasów α -arylopropionowych z dużymi wydajnościami.

Sposób według wynalazku przedstawiony na schemacie, polega na reakcji nitrylu β -arylo- β -metyloglicydowego o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, z chlorkiem acetylu z wytworzeniem α -acetoksy- β -chloro- β -arylobutyronitrylu o wzorze ogólnym 3 w którym R ma wyżej podane znaczenie i następnie na przemianie tego nitrylu w pochodne kwasu α -arylopropionowego o wzorze ogólnym 1 za pomocą czynników zasadowych.

Reakcję nitrilu β -arylo- β -metyloglicydowego z chlorkiem acetylu prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w toluenie, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Otrzymany produkt α -acetoksy- β -chloro- β -arylobutyronitryl można wydzielić przez destylację albo bez wydzielania poddać dalszemu przerobowi.

Roztwór toluenowy α -acetoksy- β -chloro- β -arylobutyronitrylu ogrzewa się ze stałą zasadą nieorganiczną, korzystnie ze stałym wodorotlenkiem potasowym lub sodowym, otrzymując żądany kwas α -arylopropionowy.

Pochodną butyronitrylu można również przekształcić w pochodną kwasu α -arylopropionowego przez reakcję z alkoholowym roztworem zasady nieorganicznej. W tym przypadku alkoholowy roztwór α -acetoksy- β -chloro- β -arylobutyronitrylu ogrzewa się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika z alkoholowym roztworem zasady nieorganicznej, korzystnie wodorotlenku potasowego i po odfiltrowaniu wydzielonych soli nieorganicznych, otrzymany ester kwasu α -arylopropionowego o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie hydrolizuje się do kwasu α -arylopropionowego.

Rozkład pochodnej butyronitrylu zachodzi także wobec zasad organicznych. Wówczas α -acetoksy- β -chloro- β -arylobutyronitryl poddaje się reakcji z trzeciorzędową aminą, korzystnie z trójetyleaminą w roztworze toluenowym i po oddzieleniu chlorowodoru aminy, otrzymany α -acetoksy- β -arylokrotonitryl o wzorze ogólnym 5 w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie alkalicznej. Po zakwaszeniu rozcieńczonym kwasem solnym otrzymuje się żadaną pochodną kwasu α -arylopropionowego.

Przedmiot wynalazku jest bliżej objaśniony w przykładach wykonania, które jednak nie ograniczają jego zakresu.

P r z y k ł a d I. Wytwarzanie kwasu α -fenylopropionowego (kwasu hydratropowego).

α -acetoksy- β -chloro- β -fenylobutyronitryl.

Roztwór 15,92 g (0,1 mola) nitrilu β -fenylo- β -metyloglicydowego i 8,6 g (0,11 mola) chlorku acetylu w 50 ml toluenu ogrzewa się do łagodnego wrzenia aż mieszanina osiągnie temperaturę 112° około 3 godz. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję o t.wrz. 117–118°/0,9 mm Hg. Otrzymuje się 20,9 g α -acetoksy- β -chloro- β -fenylobutyronitrylu, co stanowi 88% wydajności teoretycznej.

a) Rozkład α -acetoksy- β -chloro- β -fenylobutyronitrylu wobec stałego NaOH.

Roztwór 23,77 g (0,1 mola) α -acetoksy- β -chloro- β -fenylobutyronitrylu w 50 ml toluenu wkrapla się powoli do intensywnie mieszanej i ogrzanej do temperatury 85–88° zawiesiny 8,8 g (0,22 mola) stałego NaOH w 30 ml toluenu. W miarę wkraplania pastylki NaOH ulegają rozpadowi i wytrąca się osad chlorku sodowego i octanu sodowego oraz intensywnie wydziela się gazowy cyjanowodór, który ulega pochłanianiu w absorbencie alkalicznym. Reakcja trwa około 1,5 godz., następnie mieszaninę chłodzi się i poddaje ekstrakcji 5% wodnym roztworem NaOH. Uzyskany alkaliczny roztwór soli sodowej zakwasza się kwasem solnym rozcieńczonym 1 : 1 i wydzielony olej ekstrahuje się benzenem. Po wysuszeniu ekstraktu i oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję o t.wrz. 162–164°/20 mm Hg. Otrzymuje się 11,7 g kwasu α -fenylopropionowego (hydratropowego), co stanowi 78% wydajności teoretycznej.

b) Rozkład α -acetoksy- β -chloro- β -fenylobutyronitrylu wobec alkoholowego roztworu KOH.

Roztwór 23,77 g (0,1 mola) α -acetoksy- β -chloro- β -fenylobutyronitrylu w 20 ml bezwodnego etanolu wkrapla się w ciągu 15 minut do intensywnie mieszanego roztworu 16,8 g (0,3 mola) KOH w 80 ml etanolu. Temperatura masy reagującej wzrasta do 50°, i następuje wydzielenie osadu soli nieorganicznej. Zawartość kolby mieszając utrzymuje się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w ciągu 1 godz., następnie chłodzi i oddziela się sole nieorganiczne, które przemywa się na sączku bezwodnym z etanolem. Z połączonych roztworów alkoholowych oddestylowuje się rozpuszczalnik, a oleistą pozostałość wlewa do 200 ml wody. Wydzielony olej ekstrahuje się trzykrotnie (po 30 ml) benzenem, połączone ekstrakty suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Uzyskany w ten sposób ester etylowy kwasu α -fenylopropionowego można oczyścić przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając produkt o t.wrz. 102–104°/10 mm Hg. Otrzymuje się 13,9 g estru, wydajność – 78%.

Surowy ester można poddać hydrolizie bez oczyszczania ogrzewając go do wrzenia ze 100 ml 5% roztworu NaOH. Otrzymany wodny roztwór soli sodowej kwasu hydratropowego wytrząsa się z czterochlorkiem węgla w celu usunięcia substancji organicznych nierozpuszczalnych w ługu, rozdziela warstwy i część wodną zakwasza rozcieńczonym, kwasem solnym. Wydzielony olej ekstrahuje się benzenem, ekstrakt suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem destyluje się kwas hydratropowy, zbierając frakcję o t.wrz. 149–151°/15 mm Hg. Otrzymuje się 11,4 g produktu co stanowi 76% wydajności liczonej względem użytego do reakcji α -acetoksy- β -chloro- β -fenylobutyronitrylu.

P r z y k ł a d II. Wytwarzanie kwasu α -fenylopropionowego wobec Et₃N.

Roztwór 15,92 g (0,1 mola) β -fenylo- β -metyloglicydonytrylu i 8,6 g (0,11 mola) chlorku acetylu w 60 ml toluenu utrzymuje się w łagodnym wrzeniu tak długo, aż temperatura mieszaniny reagującej osiągnie 112° (około 3 godz.). Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodaje się 15,2 g (0,15 mola) trójetyleaminy

i ponownie ogrzewa w ciągu 3 godz. do łagodnego wrzenia. Wydzielony osad chlorowodoru trójetyloaminy odsącza się, a przesącz przemycia 2% roztworem kwasu solnego oraz wodą, po czym zadaje się 40 ml 20% wodnego roztworu NaOH i mieszając ogrzewa się w temperaturze 60° w ciągu 2 godz. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej oddziela się warstwę toluenową i przemycia ją wodą. Połączone wodne roztwory zadaje się ostrożnie 30% roztworem nadtlenku wodoru i utrzymując temperaturę około 60° miesza się tak długo, aż w pobranej próbce nie stwierdza się obecności jonów CN^- (około 4,5 ml 30% H_2O_2). Następnie alkaliczny roztwór zakwasza się w temperaturze pokojowej rozcieńczonym 1:1 kwasem solnym i wydzielony olej ekstrahuje benzenem (3 × 50 ml). Ekstrakt po przemyciu wodą i wysuszeniu poddaje się destylacji zbierając najpierw rozpuszczalnik, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 149–151°/15 mm Hg kwas hydratropowy. Otrzymuje się 10,5 g produktu, co stanowi 70% wydajności teoretycznej licząc na wyjściowy glicydonitryl.

Przykład III. Wytwarzanie kwasu α -(p-izobutylofenylo)-propionowego.

α -acetoksy- β -chloro- β -(p-izobutylofenylo)-butyronitryl.

Roztwór 21,53 g (0,1 mola) β -(p-izobutylofenylo)- β -metyloglicydonitrylu i 8,6 g (0,11 mola) chlorku acetylu w 50 ml toluenu ogrzewa się do łagodnego wrzenia, aż mieszanina osiągnie temperaturę 112° (około 3 godz.). Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję o t.wrz. 146–148°/0,9 mm Hg. Otrzymuje się 25,56 g α -acetoksy- β -chloro- β -(p-izobutylofenylo)-butyronitrylu, co stanowi 86% wydajności teoretycznej.

a) Rozkład α -acetoksy- β -chloro- β -(p-izobutylofenylo)-butyronitrylu wobec wodnego NaOH.

Roztwór 29,38 g (0,1 mola) α -acetoksy- β -chloro- β -(p-izobutylofenylo)-butyronitrylu w 50 ml toluenu wkrapla się powoli do intensywnie mieszanej i ogrzewanej do temperatury 85–88° zawiesiny 8,8 g (0,22 mola) stałego NaOH w 30 ml toluenu. W miarę wkrapiania pastylki NaOH ulegają rozpadowi i wytrąca się osad chlorku sodowego i octanu sodowego oraz intensywnie wydziela się gazowy cyjanowodor, który ulega pochłanianiu w absorberze alkalicznym. Reakcja trwa około 1,5 godz., następnie mieszaninę chłodzi się i poddaje ekstrakcji 5% wodnym roztworem NaOH. Połączone ekstrakty alkaliczne wytrząsa się z czterochlorkiem węgla w celu usunięcia substancji organicznych nierozpuszczalnych w ługu, rozdziela warstwy i część wodną zadaje się rozcieńczonym roztworem kwasu solnego do uzyskania pH około 7,5. Następnie dodaje się 1 g węgla aktywnego i miesza w temperaturze 40° w ciągu 1 godz. i oddziela węgiel. Przesącz wkrapla się powoli jednocześnie mieszając do 150 ml 3% roztworu kwasu solnego, przy czym następuje stopniowe wydzielanie kwasu α -(p-izobutylofenylo)-propionowego. Produkt sączy się, przemycia wodą destylowaną do zaniku chlorków w przesączu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 16,91 g kwasu α -(p-izobutylofenylo)-propionowego o temp. top. 74°, co stanowi 82% wydajności teoretycznej.

b) Rozkład α -acetoksy- β -chloro- β -(p-izobutylofenylo)-butyronitrylu wobec alkoholowego roztworu KOH.

Roztwór 29,38 g (0,1 mola) α -acetoksy- β -chloro- β -(p-izobutylofenylo)-butyronitrylu w 20 ml bezwodnego etanolu wkrapla się w ciągu 15 minut do intensywnie mieszanego roztworu 16,8 g (0,3 mola) KOH w 80 ml etanolu. Temperatura masy reagującej wzrasta do 50° i następuje wydzielenie osadu soli nieorganicznych. Zawartość kolby mieszając utrzymuje się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w ciągu 1 godz., następnie chłodzi i oddziela się sole nieorganiczne, które przemycia się na sączku bezwodnym etanolem. Z połączonych roztworów alkoholowych oddestylowuje się rozpuszczalnik, a oleistą pozostałość wlewa do 200 ml wody. Wydzielony olej ekstrahuje się trzykrotnie (po 30 ml) benzenem, połączone ekstrakty suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Uzyskany w ten sposób ester etylowy kwasu α -(p-izobutylofenylo)-propionowego można oczyścić przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając produkt o t.wrz. 108–110°/1,5 mm Hg. Otrzymuje się 18,98 g estru co stanowi 81% wydajności teoretycznej.

Surowy ester można poddać hydrolizie bez oczyszczania ogrzewając go do wrzenia ze 100 ml 5% roztworu NaOH. Otrzymany wodny roztwór soli sodowej kwasu α -(p-izobutylofenylo)-propionowego wytrząsa się z czterochlorkiem węgla w celu usunięcia substancji organicznych nierozpuszczalnych w ługu, rozdziela warstwy i część wodną zadaje się rozcieńczonym roztworem kwasu solnego do osiągnięcia pH 7,5. Następnie dodaje się 1 g węgla aktywnego, miesza w temp. 40° w ciągu 1 godz. i oddziela węgiel. Przesącz wkrapla się powoli jednocześnie mieszając do 150 ml 3% roztworu kwasu solnego przy czym następuje stopniowe wydzielanie kwasu α -(p-izobutylofenylo)-propionowego. Osad odsącza się przemycia starannie wodą i suszy. Otrzymuje się 16,3 g produktu o t.t. 75–76° co stanowi 76% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Wytwarzanie kwasu α -(p-izobutylofenylo)-propionowego wobec Et_3N .

Roztwór 21,53 g (0,1 mola) β -(p-izobutylofenylo)- β -metyloglicydonitrylu i 8,6 g (0,11 mola) chlorku acetylu w 50 ml toluenu ogrzewa się do łagodnego wrzenia tak długo aż temp. mieszaniny reagującej osiągnie

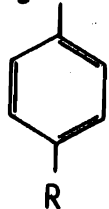
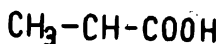
112° (około 3 godz.) Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodaje się 15,2 g (0,15 mola) trójetiloaminy i ponownie ogrzewa się w ciągu 3 godz, do łagodnego wrzenia. Wydzielony osad chlorowodoru trójetiloaminy odsącza się a przesącz przemywa 2% roztworem kwasu solnego oraz wodą, po czym zadaje się 40 ml 20% wodnego roztworu NaOH i mieszając ogrzewa w temperaturze 60° w ciągu 2 godz. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej oddziela się warstwę toluenową i przemywa ją wodą. Połączone wodne roztwory zadaje się ostrożnie 30% roztworem nadtlenku wodoru i utrzymując temperaturę około 60° miesza się tak długo, aż w pobranej próbce nie stwierdzi się obecności jonów CN^- (około 4,5 ml 30% H_2O_2). Następnie alkaliczny roztwór zakwasza się w temperaturze pokojowej rozcieńczonym 1:1 kwasem solnym i wydzielony olej ekstrahuje benzenem (3 X 50 ml). Ekstrakt benzenowy po przemyciu wodą do odczynu obojętnego miesza się w ciągu 0,5 godz. z roztworem 4,4 g (0,11 mola) NaOH w 150 ml wody i rozdziela warstwy. Wodny roztwór soli sodowej kwasu α -(p-izobutylofenylo)-propionowego miesza się następnie w ciągu 1 godz, z 2 g węgla aktywnego w temperaturze 40°, po czym węgiel odsącza się, a przesącz wkrapla powoli do 60 ml 5% roztworu kwasu solnego. Wydzielony krystaliczny kwas α -(p-izobutylofenylo)-propionowy odsącza się przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 16,5 g produktu o t.t. 74°, co stanowi 80% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na wyjściowy glicydonitryl.

Zastrzeżenia patentowe

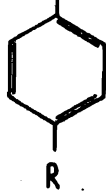
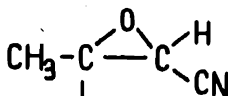
1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -arylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, z n a m i e n n y t y m, że nityle glicydowe o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z chlorkiem acetylu, a następnie wytworzone pochodne α -acetoksy- β -arylo- β -chlorobutyronitrylu o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, rozpuszczone w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, rozkłada się przez działanie środków zasadowych, takich jak wodorotlenek potasu lub sodu.

2. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -arylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, z n a m i e n n y t y m, że nityle glicydowe o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z chlorkiem acetylu, a następnie wytworzone pochodne α -acetoksy- β -arylo- β -chlorobutyronitrylu o wzorze ogólnym 3 w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z alkoholowym roztworem wodorotlenku potasu otrzymując estry kwasów α -arylopropionowych, które następnie poddaje się hydrolizie.

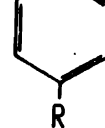
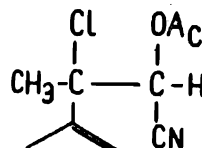
3. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -arylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, z n a m i e n n y t y m, że nityle glicydowe o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z chlorkiem acetylu, a następnie wytworzone pochodne α -acetoksy- β -arylo- β -chlorobutyronitrylu poddaje się reakcji z trzeciorzędowym aminą, taką jak trójetiloamina otrzymując pochodne α -acetoksy- β -arylokrotonitrylu o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, które przez reakcję z wodnym roztworem zasady przeprowadza się w sól pochodnej kwasu propionowego, po czym otrzymaną sól przez zakwaszenie rozcieńczonym kwasem solnym przeprowadza się w pochodną kwasu α -arylopropionowego.



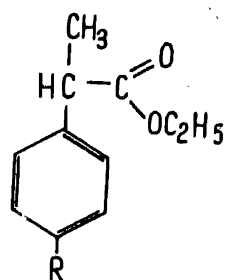
WZÓR 1



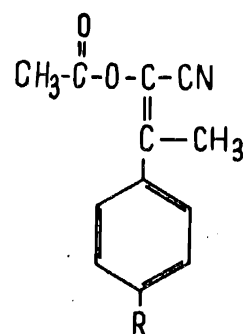
WZÓR 2



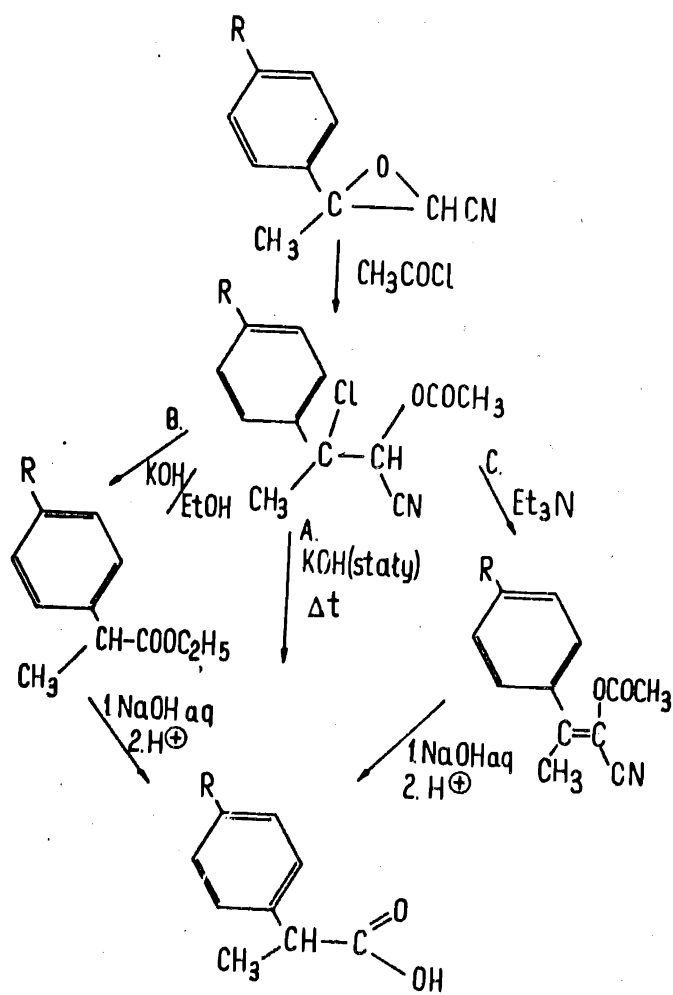
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



SCHEMAT