



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 121/66
C 07 C 57/30

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

646 944

⑳① Gesuchsnummer: 11512/79

⑳② Anmeldungsdatum: 28.12.1979

⑳③ Priorität(en): 29.12.1978 HU CI 1894
25.10.1979 HU CI 1979

⑳④ Patent erteilt: 28.12.1984

⑳⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 28.12.1984

⑳⑦ Inhaber:
Chinoin Gyogyszer- és Vegyészeti Termékek
Gyara RT, Budapest IV (HU)

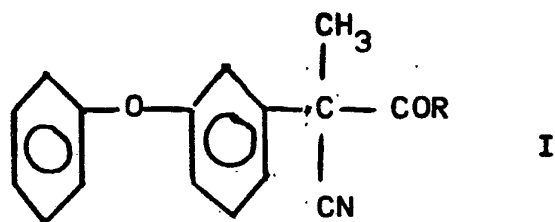
⑳⑦ Erfinder:
Palosi, Endre, Budapest (HU)
Heja, Gergely, Dr., Budapest (HU)
Korbonits, Dezső, Dr., Budapest (HU)
Kiss, Pal, Budapest (HU)
Gönczi, Csaba, Dr., Budapest (HU)
Cser, Judit (-Kun), Budapest (HU)
Szvoboda, Ida (-Kanzel), Budapest (HU)
Szabo, Gabor, Dr., Budapest (HU)
Kallay, Tamas, Budapest (HU)
Ledniczky, Laszlo, Budapest (HU)
Szomor, Maria (-Wundele), Budapest (HU)

⑳⑦ Vertreter:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ 2-Cyano-2-(3-phenoxy-phenyl)-propionsäureester und -amid.

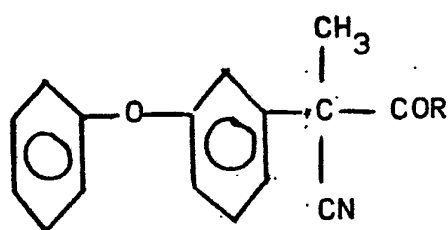
⑤⑦ Die Verbindungen der Formel I, worin R für C₁-C₆-Alkoxy oder Amino steht, eignen sich zur Herstellung der 2-(3-phenoxyphenyl)-propionsäure (Fenoprofen) mit hoher Ausbeute, indem man eine Verbindung der Formel I hydrolysiert und teilweise decarboxyliert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden so hergestellt, indem man m-Phenoxy-benzyl-cyanid in Gegenwart eines basischen Katalysators mit einem Dialkylcarbonat mit 1-6 Kohlenstoffatomen umsetzt, und den Alkylester mit 1-6 Kohlenstoffatomen der 2-Cyano-2-(3-Phenoxy-phenyl)-essigsäure methyliert und die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die als R-Alkoxy mit 1-6 Kohlenstoffatomen enthält, gegebenenfalls mit Ammoniak umsetzt.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

R für Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder Amino steht.

2. 2-Cyano-2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäureamid als Verbindung nach Anspruch 1.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der R für Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen steht, dadurch gekennzeichnet, dass man m-Phenoxy-benzyl-cyanid in Gegenwart eines basischen Katalysators mit Dialkylcarbonat mit 1–6 Kohlenstoffatomen umsetzt und den so erhaltenen 2-Cyano-3-(phenoxy-phenyl)-essigsäure-alkylester mit 1–6 Kohlenstoffatomen methyliert.

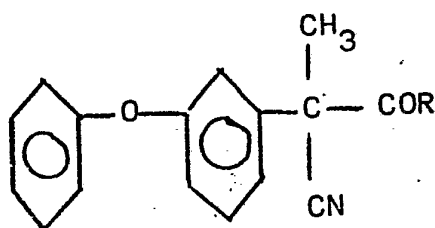
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man m-Phenoxy-benzyl-cyanid in Gegenwart eines Natriumalkoholates, bevorzugt Natrium-Äthylates mit Diäthylcarbonat umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man den Alkylester mit 1–6 Kohlenstoffatomen der 2-Cyano-2-(3-Phenoxy-phenyl)-essigsäure mit Methyljodid oder Dimethylsulphat methyliert.

6. Verfahren zur Herstellung von 2-Cyano-2-(3-phenoxy-phenyl)-propionsäureamid, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I worin R für Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen steht gemäss dem Verfahren nach Anspruch 3 herstellt und die erhaltene Verbindung mit Ammonia umsetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel I ohne sie zu isolieren einsetzt.

8. Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure und deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



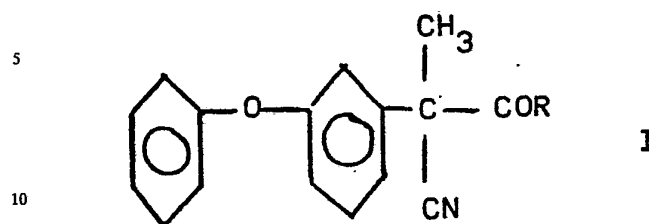
worin

R für Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder Amino steht, hydrolysiert und teilweise decarboxyliert und gegebenenfalls das Salz der erhaltenen Verbindung bildet oder die Verbindung aus ihrem Salz freisetzt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in Wasser oder in einem Gemisch von Wasser und einem organischen Lösungsmittel, bevorzugt einem Alkohol mit 1–4 Kohlenstoffatomen durchführt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart einer Säure oder Base, vorzugsweise Alkalihydroxyd oder Schwefelsäure durchführt.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

R für Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder Amino steht.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure und deren Salzen, gekennzeichnet durch die Hydrolyse und partielle Decarboxylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, wonach die so erhaltene Verbindung gewünschtenfalls durch bekannte Methoden in ihr Salz überführt oder aus ihrem Salz freigesetzt wird.

Die antirheumatische Wirkung von 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure (Fenoprofen) ist bekannt.

Die Verbindung kann durch mehrere literaturbekannte Verfahren hergestellt werden. Die Verbindung wurde zum Beispiel durch die Hydrolyse von 2-(Phenoxy-phenyl)-3-propionitril mit Natriumhydroxyd in 50%igem wässrigen Äthanol 72 Stunden lang hergestellt (Schweizerische Patentschrift Nr. 527 155).

Das als Ausgangsstoff verwendete Nitril war hergestellt indem man m-Phenoxyacetophenon methylierte, mit Natrium-borohydrid reduziert und das erhaltene α -Methyl-3-phenoxybenzylalkohol mit Phosphortribromid zu α -Methyl-3-phenoxy-benzylbromid halogenierte und mit Natriumcyanid in wasserfreiem Dimethylsulfoxid umsetzte (Schweizerische Patentschrift Nr. 527 155).

Nach einem anderen Verfahren wurde α -Methyl- α -(3-phenoxy-phenyl)-malonsäure in einer Schmelze bei 130–160 °C decarboxyliert. Der Ausgangsstoff wurde so hergestellt, dass man α -(3-Phenoxy-phenyl)-essigsäure-diäthylester mit Diäthylcarbonat umsetzte und so α -Methyl- α -(3-phenoxy-phenyl)-malonsäure-diäthylester herstellte, welcher durch Kochen mit Natriumhydroxyd in wässrigem Alkohol hydrolysiert wurde. Das Reaktionsgemisch der letzten Stufe wurde durch Waschen mit Äther gereinigt um den Ausgangsäther zu entfernen, da die Hydrolyse nur teilweise abgelaufen ist (Schweizerische Patentschrift Nr. 527 155).

Ferner ist ein Verfahren bekannt nach welchem Phenoxy-phenyl-magnesiumbromid mit dem Natriumsalz der 2-Brom-propionsäure in Äthermedium umgesetzt wird (Ungarische Patentschrift Nr. 168 376).

Die Verbindung kann auch durch die Reaktion von 1-Propynyl-3-phenoxybenzol mit Thalliumnitrat in Gegenwart von Alkohol hergestellt werden (Ungarische Patentschrift Nr. 173 576). Weiterhin erhält man die gleiche Verbindung durch Oxydierung von 1-Isobutenyl-3-phenoxybenzol (Spanische Patentschrift Nr. 464 352) oder von Phenoxy-phenyl-propionsäure-aldehyd mit Silberoxyd (DOS Nr. 2 533 397), usw.

Ein gemeinsamer Nachteil dieser Verfahren ist der kostliche Ausgangsstoff Kresol. Nach der vorliegenden Erfindung wird durch eine Synthese – ausgehend von Benzaldehyd, der mit Äther behandelt und reduziert wird und der erhaltene Phenoxybenzylalkohol halogeniert und das Halogen durch Nitril substituiert wird – ein solcher Ausgangsstoff, nämlich m-Phenoxybenzylcyanid, hergestellt, der auch eine ökonomische Base zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I bietet.

Ein weiterer Nachteil der bekannten Verfahren ist nämlich die Notwendigkeit der nachträglichen Reinigung des Produktes und dieser Umstand verursacht eine Reihe von Problemen unter industriellen Bedingungen, da das Produkt einen ziemlich hohen Siedepunkt hat (168–171 °C/0.11 mmHg). In den bekannten Verfahren ist die nachträgliche Reinigung der 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure deswegen nötig, weil die entstehenden Zwischenprodukte wegen ihres hohen Siedepunktes auch schwer zu reinigen sind.

In der Arzneimittelindustrie ist zu gleicher Zeit die Reinheit der Grundstoffe eine grundsätzliche Forderung.

Wenn man 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure aus einer solchen Verbindung der allgemeinen Formel I herstellt, in welcher R für Amino steht, also aus 2-Cyano-2-(3-phenoxy-phenyl)-propionsäureamid, kann man die nachträgliche Reinigung vermeiden. 2-Cyano-2-(3-phenoxy-phenyl)-propionsäureamid ist nämlich ein fester Stoff, der erwünschtenfalls durch Kristallisieren gereinigt werden kann, also man kann auch stark verunreinigte Ausgangsstoffe verwenden, so wird das Verfahren ökonomisch.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden so hergestellt, indem man m-Phenoxy-benzylcyanid in Gegenwart eines basischen Katalysators mit einem Dialkylcarbonat mit 1–6 Kohlenstoffatomen umsetzt, und den Alkylester mit 1–6 Kohlenstoffatomen der 2-Cyano-2-(3-Phenoxy-phenyl)-essigsäure methyliert und die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die als R Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen enthält, gegebenenfalls Ammoniak, umsetzt.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens wird m-Phenoxy-benzylcyanid in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, bevorzugt in niederen Alkoholen, vorzugsweise im Äthanol in Gegenwart von äquimolaren Mengen von Alkalialkoxyd, bevorzugt Natriumäthoxyd mit Diäthylcarbonat unter Erhitzen umgesetzt.

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass die Kondensation vorteilhafterweise ausgeführt werden kann als durch die literaturbekannte Methode, nach welcher die Synthese durch Eliminierung von Äthanol in einem Überschuss von Diäthylcarbonat durch Erhitzen und durch die Entfernung des Alkohols durch kontinuierliche Azeotrop-Destillation durchgeführt wurde (Org. Synth. Coll. Vol. IV. S. 461).

Das vorliegende Verfahren wird bevorzugt in einer homogenen Lösung und dadurch in einer kürzeren Zeit durchgeführt, 2-Cyano-2-(3-phenoxy-phenyl)-essigsäure Alkylester mit 1–6 Kohlenstoffatomen entsteht in einer besseren Ausbeute und grösser Reinheit.

Man verwendet vorzugsweise 1–2,5 Mol Diäthylcarbonat auf 1 Mol m-Phenoxy-benzylcyanid gerechnet. Der so hergestellte Alkylester mit 1–6 Kohlenstoffatomen der 2-Cyano-2-(3-phenoxy-phenyl)-essigsäure kann erwünschtenfalls isoliert oder ohne Isolierung mit einem Methylierungsmittel behandelt. Als Methylierungsmittel wird Dimethylsulphat oder Methyljodid verwendet. Das Methylierungsmittel wird in einem Überschuss von 5–100% eingesetzt. Falls als Ausgangsstoff der isolierte Ester verwendet wird, geht man so vor, dass der Ester vorzugsweise in einer äquimolaren Menge von Natriumäthoxyd in wasserfreiem Äthanol gelöst wird und mit einer entsprechenden Menge von Methylierungsmittel erhitzt wird.

Die erhaltene Verbindung der Formel I, worin R für Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen steht, kann erwünschtenfalls isoliert oder vorzugsweise ohne Isolierung zur Herstellung von 2-Cyano-2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäureamid verwendet werden, indem man die Verbindung bevorzugt mit Ammonia in einer Lösung umsetzt. Als Lösungsmittel

können in diesem Fall organische Lösungsmittel, vorzugsweise Alkohole, bevorzugt Methanol oder Äthanol in Frage kommen. Das Verfahren kann einfach durchgeführt werden, wenn man 2-Cyano-2-(3-phenoxy-phenyl)-propionsäure Alkylester in dem Ammonia-haltigen Lösungsmittel löst.

Die Reaktion kann unter Erhitzen oder ohne Erhitzen durchgeführt werden. Man kann bei einer Reaktionstemperatur von 0–150 °C, bevorzugt von 20–100 °C arbeiten. Die Verbindungen der Formel I, die anstelle R Amino enthalten, können praktisch in theoretischer Ausbeute erhalten werden, welche erwünschtenfalls einfach isolierbar sind, da sich auf Kühlen farbenlose Kristalle aus der Lösung ausscheiden.

Falls das Produkt verunreinigt ist, kann es zum Beispiel durch Umkristallisieren aus wässrigeralkoholischen Lösung leicht gereinigt werden.

Die Verbindung der allgemeinen Formel I, die erwünschtenfalls isoliert und gereinigt wird oder in Lösung ist, kann vorzugsweise im Wasser oder in einem Gemisch von Wasser und organischem Lösungsmittel in Gegenwart von einer Base oder Säure hydrolysiert werden. Man kann Mineralsäuren, zum Beispiel Schwefelsäure oder Salzsäure, anorganische Basen, zum Beispiel Alkali-, Alkalierdmetall-hydroxyde oder organische Basen und Säuren verwenden. Die Reaktion kann bevorzugt durch Erhitzen beschleunigt werden.

Das Produkt wird beinahe in theoretischer Ausbeute hergestellt. Die Hydrolyse und die partielle Decarboxylierung der Verbindung der allgemeinen Formel I werden vorteilhaft in einer wässrigen C₁₋₄ alkoholischen Lösung unter Erwärmen in Gegenwart von Alkali-hydroxyd durchgeführt. Nach Abdampfen des Alkoholüberschusses und nach Ansäuern erhält man die 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure.

Das Salz der entstehenden 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure kann in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Bevorzugt werden Alkali-, Alkalierdmetall- und Ammoniumsalze erhalten. Am vorteilhaftesten stellt man das Calciumsalz her. Falls während der Reaktion ein Salz der 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure entsteht, kann die freie Säure aus ihrem Salz freigesetzt werden.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und der Alkylester mit 1–6 Kohlenstoffatomen der 2-Cyano-2-(3-phenoxy-phenyl)-essigsäure zeigen eine antiphlogistische Wirkung.

Die weiteren Einzelheiten der Erfindung sind den folgenden Beispielen zu entnehmen, ohne die Erfindung auf die Beispiele einzuschränken.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 189 g m-Phenoxy-benzaldehyd und 1 Liter 1 molarer Aluminium-Isopropoxydlösung in Isopropylalkohol wird unter Rühren durch eine Kolonne so lange destilliert, bis in dem Überlauf mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin Aceton nachzuweisen ist. Es dauert ungefähr 2–3 Stunden. Die Geschwindigkeit der Destillation wird so geregelt, dass während dieser Zeit ca. 200 ml Destillat entsteht. Der Überschuss des Isopropylalkohols wird im Vacuum destilliert. Zu dem Rückstand gibt man 500 g Eis und 550 ml 20%ige wässrige Salzsäure. Das getrennte Öl wird mit 2 × 1 Liter Benzol ausgeschüttet und die Benzollösung wird über Natriumsulphat getrocknet. Nach der Destillation des Benzols erhält man 195 g (97.4%) m-Phenoxy-benzylalkohol, dessen Reinheit 95% übertrifft (durch Gaschromatographie bestimmt).

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 200 g m-Phenoxy-benzylalkohol in 1 Liter absolutem Chloroform werden 2 ml Pyridin gegeben und unter Rühren und Kühlen mit Eis-Wasser tropft man eine Lösung von 142,8 g Thionylchlorid in 150 ml Chloro-

form zu. Nach der Zugabe wird das Gemisch nicht mehr gekühlt und man lässt die Lösung unter Rühren auf Raumtemperatur aufwärmen und man rührt das Gemisch bei dieser Temperatur solange bis die intensive Gasentwicklung aufhört. Das Gemisch wird dann unter Rühren solange gekocht, bis die Gasentwicklung ganz aufhört. Die Lösung wird dann in 2 Liter Wasser gegossen, die Chloroformphase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit 400 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformlösungen werden einmal mit Wasser gewaschen und auf Natriumsulphat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird filtriert und das Chloroform abgetrieben. Man erhält 210 g (96%) m-Phenoxy-benzylchlorid, welches bei 0,3 mmHg bei 128–130 °C destilliert. Praktisch gibt es keinen Vorlauf und Rückstand.

Beispiel 3

Zur Lösung von 218 g m-Phenoxy-benzylchlorid in 350 ml 96%igem Äthanol gibt man auf einmal eine Lösung von 57,8 g Natriumcyanid in 100 ml Wasser. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren solange gekocht, bis durch Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsstoff mehr nachzuweisen ist. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 1 Liter Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Öl wird mit 3 × 500 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen werden mit 1 Liter Wasser gewaschen, auf Natriumsulphat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Abdestillierung des Benzols erhält man 190 g (91%) m-Phenoxy-benzylcyanid. Die Reinheit des Produktes beträgt mehr als 90% (bestimmt durch Gaschromatographie). Siedepunkt: 138 °C bei 0,2 mmHg.

Beispiel 4

Zu einer Lösung von 23 g Natrium in 500 ml wasserfreiem Alkohol gibt man 209 g m-Phenoxy-benzylcyanid und 260 g Diäthylcarbonat. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 2,5 Stunden gekocht, worauf das Gemisch in 3,5 Liter Wasser gegossen und mit 58 ml Essigsäure angesäuert wird. Das abgetrennte Öl wird mit 2 × 500 ml Chloroform ausgeschüttet. Die vereinigten Chloroformlösungen werden nach Trocknen über Natriumsulphat eingeeengt. Der als Öl rückbleibende 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-essigsäure-äthylester wird im Vacuum destilliert. Siedepunkt: 187–192 °C/0,2 mmHg; $n_D^{27} = 1,5568$.

Man geht vor, wie oben beschrieben, aber statt Diäthylcarbonat verwendet man 183 g Dimethylcarbonat, man erhält (3-Phenoxy-phenyl)-cyan-essigsäure-methylester. Ausbeute: 74%; Siedepunkt: 178–182 °C bei 0,2 mmHg; $n_D^{25} = 1,5015$.

Beispiel 5

Zu einer Lösung von 23 g Natrium in 500 ml wasserfreiem Alkohol gibt man m-Phenoxy-benzylcyanid und 260 g Diäthylcarbonat. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 3 Stunden gekocht, nach Kühlen tropft man 126 g Dimethylsulphat in kleinen Portionen zu dem Gemisch und kocht unter Rühren noch 5 Stunden. Der grösste Teil des Alkohols wird abdestilliert und der Rückstand wird mit 3 Liter Wasser vermischt. Der als Öl ausgeschiedene 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäureäthylester wird mit 3 × 500 ml Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird über Natriumsulphat getrocknet und im Vacuum eingeeengt. Auf den Rückstand giesst man 250 ml 15% Ammonia enthaltendes Methanol und das Gemisch wird 3 Stunden in einer Bombenrohr bei 90–100 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird wie im Beispiel 6 angegeben, weiter verarbeitet und man erhält 220 g (92,5%) 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäureamid. Schmelzpunkt: 128–130 °C.

Beispiel 6

Eine Lösung von 90 g 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäure-äthylester in 90 ml 15% Ammonia enthaltendem Methanol wird in einer Bombenrohr bei 90–100 °C 3 Stunden gerührt. Zu diesem Zeitpunkt kann der Ausgangsstoff durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Die Lösung wird abgekühlt, die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 69 g (85%) 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäureamid, welches bei 128–130 °C schmilzt. Nach Einengen der Mutterlauge erhält man noch 11 g des Produktes, welches bei 123–125 °C schmilzt. Totale Ausbeute: 98,5%.

Nach Umkristallisieren aus 50%igem wässrigen Äthanol schmilzt das Produkt bei 134–135 °C.

15 Analyse: $C_{16}H_{14}N_2O_2$

berechnet:

C% = 72,16; H% = 5,26; N% = 10,52;

gefunden:

C% = 71,88; H% = 5,40; N% = 10,43.

20 NMR 1,9 ppm Methylgruppe 3 H
in $(CHCl_3)$ 6,15 ppm NH_2 2 H
6,7–7,5 ppm aromatische Protone 9 H

Man geht wie oben beschrieben vor, aber man verwendet als Ausgangsstoff 86 g 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäure-methylester und man erhält 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäureamid. Schmelzpunkt: 123–125 °C.

Beispiel 7

30 Man geht vor, wie im Beispiel 6, aber statt Erhitzen wird das Reaktionsgemisch in einem geschlossenen Kessel 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man erhält 78 g 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäureamid von 35 90 g 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäure-äthylester.

Beispiel 8

Ein Gemisch von 106,4 g 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäureamid, 200 ml 40%iges wässriges Natriumhydroxyd und 400 ml Alkohol wird unter Rühren 20 Stunden gekocht. Aus dem Reaktionsgemisch entfernt man den Alkohol durch Destillierung und der Rückstand wird mit 200 ml Wasser verdünnt. Die wässrige Lösung wird mit konz. 45 Salzsäure angesäuert und der pH auf 1 eingestellt. Das ausgeschiedene Öl wird mit 3 × 500 ml Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird nach Trocknen über Natriumsulphat eingeeengt.

Man erhält 96 g (98,5%) 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure, welche ohne weitere Reinigung geeignet ist um Salze herzustellen.

Beispiel 9

90 g, die nach dem vorigen Beispiel hergestellte rohe 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure wird in 740 ml 0,5 n Natriumhydroxydlösung gelöst. Der pH der Lösung beträgt 8–9. Die Lösung wird mit Aktivkohle behandelt. Man gibt 370 ml Alkohol zu und die Lösung wird auf 70 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur tropft man unter intensivem Rühren 60 binnen 30 Minuten 100 ml 2 molare wässrige Calciumchloridlösung zu. Die den kristallinen Niederschlag enthaltende Lösung lässt man 2 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Danach lässt man die Lösung noch einige Stunden im Eiswasser stehen, die weissen Kristalle werden 65 abgesaugt und mit 2 × 100 ml 30% wässrigem Alkohol gewaschen und bei Luft getrocknet. Man erhält 90 g (86,5%) 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure Calciumsalz. Schmelzpunkt: 115–120 °C.

Beispiel 10

Zu einer Lösung von 8,85 g Natrium in 175 ml wasserfreiem Alkohol gibt man 108,5 g 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-essigsäure-äthylester und in Portionen 48,7 g Dimethylsulphat. Das Reaktionsgemisch wird bis zum Ablauf der exothermen Reaktion bei Raumtemperatur gerührt und dann 5 Stunden gekocht. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 2 Liter Wasser gegossen und das ausgeschiedene Öl wird mit 3 × 250 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Lösungen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulphat getrocknet. Nach Eindampfen der Chloroformlösung bleibt 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäure-äthylester zurück, der im Vacuum destilliert wird. Schmelzpunkt: 155–157 °C/0,05 mmHg; $n_D^{25} = 1,5490$.

Man geht vor, wie oben beschrieben, aber als Ausgangsstoff verwendet man 103 g (m-Phenoxy-phenyl)-cyano-essigsäure-methylester und man erhält 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäure-methylester. Schmelzpunkt: 174 °C/0,1 mmHg; Ausbeute: 82,5%; $n_D^{26} = 1,5520$.

Beispiel 11

Zu einer Lösung von 118 g 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäure-äthylester in 226 ml Äthanol gibt man eine Lösung von 226 ml 10 n Natrium-hydroxyd und das Reaktionsgemisch wird unter Rühren bis zum Aufhören der Gasentwicklung gekocht. Der Alkohol wird dann abdestilliert. Der Rückstand wird im Wasser gelöst. Der pH der Lösung wird durch die Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf 1 eingestellt. Das ausgeschiedene Öl wird zweimal mit 100 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen

5

werden nach Trocknen über Natriumsulphat eingeeengt und die rückbleibende 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure wird im Vacuum destilliert. Schmelzpunkt: 168–171 °C/0,1 mmHg.

5 Man geht wie in obigem Beispiel vor, aber man verwendet 113 g 2-(3-Phenoxy-phenyl)-2-cyano-propionsäure-methylester und man erhält 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure mit den gleichen physikalischen Eigenschaften.

10

Beispiel 12

Man geht vor, wie im Beispiel 2, aber statt Dimethylsulphat verwendet man 88 g Methyljodid. Das Produkt ist identisch mit dem nach Beispiel 10 erhaltenen Produkt.

15

Beispiel 13

Zu einer Lösung von 23 g Natrium in 500 ml wasserfreiem Alkohol gibt man 209 g m-Phenoxy-benzyl-cyanid und 145 g Diäthylcarbonat. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 2,5 Stunden gekocht und man gibt nach Kühlen 20 126 g Dimethylsulphat in kleinen Portionen zu und das Gemisch wird unter Rühren noch 5 Stunden gekocht. Man gibt noch eine Lösung von 500 ml 10 n Natrium-hydroxyd zu und man kocht unter Rühren bis zum Aufhören der Gasentwicklung. Nach Beendigung der Reaktion wird der Alkohol 25 abdestilliert und der Rückstand im Wasser gelöst. Der pH der Lösung wird mit konz. Salzsäure auf 1 eingestellt. Das ausgeschiedene Öl wird in 500 ml Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wird nach Trocknen über Natriumsulphat eingeeengt und die rückbleibende 2-(3-Phenoxy-phenyl)-30 propionsäure wird destilliert. Schmelzpunkt: 168–171 °C/0,1 mmHg. Ausbeute: 206 g (85%).

35

40

45

50

55

60

65