



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 59/64
C 07 C 57/30
C 07 C 57/58
C 07 C 101/44



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

627 727

(21) Gesuchsnummer: 14266/77

(22) Anmeldungsdatum: 22.11.1977

(30) Priorität(en): 23.11.1976 HU CI 1695

(24) Patent erteilt: 29.01.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 29.01.1982

(73) Inhaber:
Chinoïn Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek
Gyára RT, Budapest IV (HU)

(72) Erfinder:
Dr. Rudolf Szebeni, Göd (HU)
Dr. Dezső Korbonits, Budapest (HU)
Endre Palosi, Budapest (HU)
Dr. Csaba Gönczi, Budapest (HU)
Gergely Héja, Budapest (HU)
Dr. Erzsébet Molnár-Bako, Szödliget (HU)
Pal Kiss, Budapest (HU)
Ida Kanzel, Budapest (HU)

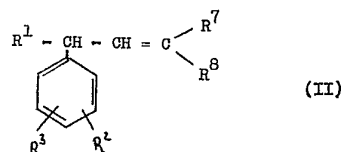
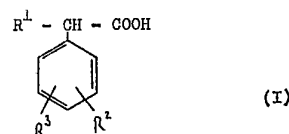
(74) Vertreter:
Kirker & Cie, Genève

(54) Neues Verfahren zur Herstellung von Phenylalkylcarbonsäuren.

(57) Phenylalkylcarbonsäuren der Formel (I) werden durch Oxidation von Alkenderivaten der Formel (II) hergestellt. Die Substituenten R¹ bis R⁸ sind im Patentanspruch 1 definiert.

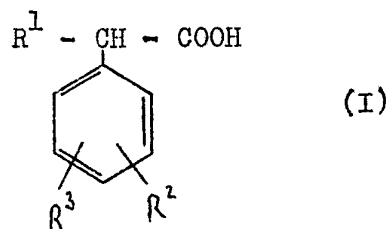
Als Oxidationsmittel können beispielsweise Kaliumpermanganat oder Chromtrioxid in saurem Medium oder mit Ozon gesättigter Sauerstoff dienen. Intermediär gebildete Ozonide werden mit Wasserstoffperoxid zersetzt.

Phenylcarbonsäuren der Formel (I) können infolge ihrer ausgezeichneten entzündungshemmenden Eigenschaften als Arzneimittel verwendet werden.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Phenylalkylcarbonsäuren der allgemeinen Formel (I)



worin

R^1 für Wasserstoffatom, Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7–10 Kohlenstoffatomen,

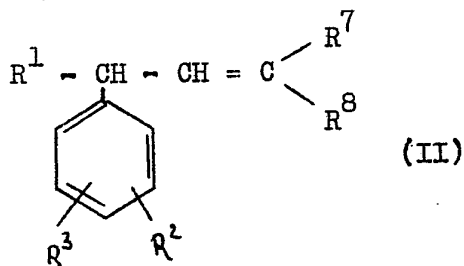
R^2 für Wasserstoff- oder Halogenatom und

R^3 für Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7–10 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenoxy oder $-NH-R^4$ steht, worin

R^4 eine durch R^5 und R^6 substituierte Phenylgruppe bedeutet, in der

R^5 und R^6 für Wasserstoff- oder Halogenatom stehen, und

R^2 und R^3 auch einen an die Phenylgruppe ankondensierten aromatischen Ring mit 6 Gliedern bilden kann, der gegebenenfalls durch eine Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, dadurch gekennzeichnet, dass man Alkenderivate der allgemeinen Formel (II)



worin die Bedeutung von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 sowie R^6 die gleiche wie oben ist und

R^7 und R^8 für Wasserstoffatom, Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl stehen oder aber

R^7 und R^8 einen Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, oxidiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kaliumpermanganat oxidiert.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxydation bei 0–5 °C, vorzugsweise 3 °C, in Gegenwart wässriger Essigsäure durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man mit Chromtrioxyd oxidiert.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxydation bei 0–100 °C, vorzugsweise 70 °C, in Gegenwart wässriger Essigsäure vornimmt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxydation mit mit Ozon gesättigtem Sauerstoff vorzugsweise bis –50 bis –80 °C vornimmt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, vorzugsweise Chloroform, Methylenchlorid, Essigsäure oder Äthylacetat, arbeitet.

8. Verfahren nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass man das intermediär gebildete Ozonid mit Wasserstoffperoxyd zersetzt.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung substituierter Phenylalkylcarbonsäuren. Diese Verbindungen werden in der Pharmazie infolge ihrer ausgezeichneten entzündungshemmenden Eigenschaften als Arzneimittel eingesetzt.

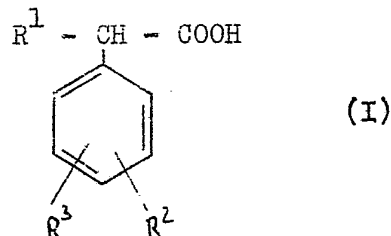
Zur Herstellung von Verbindungen der oben genannten Gruppe sind verschiedene Verfahren bekannt. Für die bekannten Verfahren sei folgende Literatur angegeben: US-Patentschrift Nr. 3 600 437 (1), DE-Patentschrift Nr. 1 941 625 (2), belgische Patentschriften Nrn. 737 417 (3), 621 225 (4) und 971 700 (5), ferner die britische Patentschrift Nr. 1 132 318 (6), die französischen Patentschriften Nrn. 1 549 728 (7) und 1 545 270 (8) sowie die ungarischen Patentanmeldungen RO-687 (9), JA-691 (10) und CI-1595 (11).

Die Verfahren 1–10 haben das gemeinsame Kennzeichen, dass bei der Herstellung der Phenylalkylcarbonsäure beziehungsweise des Phenylalkylcyanides, aus welchem die Säure durch Hydrolyse gebildet werden kann, der kritische Schritt die Ausbildung der Bindung zwischen dem Kohlenstoffatom der Carbonsäuregruppe und der Alkylgruppe ist. Die Synthesen 1–10 ergeben entweder nur eine mässige Ausbeute oder sie führen über schlecht zu reinigende Zwischenprodukte mittels einer komplizierten Technologie zum gewünschten Produkt.

Diese Nachteile können durch eine Synthese beseitigt werden, bei der das Problem der Bindung an das Carbonsäurekohlenstoffatom nicht besteht.

Eine derartige Synthese wird in der ungarischen Patentanmeldung CI-1595 (11) vorgeschlagen. Gemäss dem dort beschriebenen Verfahren geht man von Acetylenen aus. Diese werden in Gegenwart eines Alkohols mit Thallium(III)nitrat unter Isomerisation zum Ester umgesetzt, und aus der Alkoxy-carbonylgruppe wird gewünschtenfalls durch Hydrolyse die Carboxylgruppe gebildet.

Gegenstand der Erfindung ist nun ein neues Verfahren zur Herstellung von Phenylalkylcarbonsäuren der allgemeinen Formel (I)



worin

R^1 für Wasserstoffatom, Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7–10 Kohlenstoffatomen,

R^2 für Wasserstoff- oder Halogenatom und

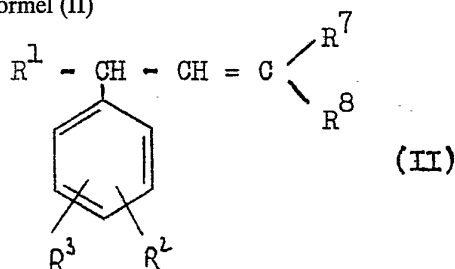
R^3 für Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7–10 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenoxy oder $-NH-R^4$ steht, worin

R^4 eine durch R^5 und R^5 substituierte Phenylgruppe bedeutet, in der

R^5 und R^6 für Wasserstoff- oder Halogenatom stehen, und

R^2 und R^3 auch einen an die Phenylgruppe ankondensierten aromatischen Ring mit 6 Gliedern bilden kann, der gegebenenfalls durch eine Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man Alkenderivate der allgemeinen Formel (II)



worin die Bedeutung von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die gleiche wie oben ist und

R^7 und R^8 für Wasserstoffatom, Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl stehen oder aber

R^7 und R^8 einen Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, oxydiert.

Bei dem erfindungsgemässen Verfahren werden die Zielverbindungen durch oxydative Spaltung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung erhalten. Das Verfahren kann in industriellem Massstabe ausgeführt werden und ergibt ausgezeichnete Ausbeuten.

Bei dem erfindungsgemässen Verfahren werden die Olefine der allgemeinen Formel (II) mit chemischen Oxydationsmitteln, vorzugsweise mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat, oxydiert oder zum Ozonid gebildet und dieses dann in an sich bekannter Weise zersetzt.

Erfindungsgemäss kann man zum Beispiel so vorgehen, dass man die Oxydation mit Kaliumpermanganat in Essigsäure bei 0 bis 5 °C, vorzugsweise 3 °C, durchführt; man kann auch in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat zwischen 0 und 50 °C oxydieren. In diesem Falle ist als Lösungsmittel Aceton bevorzugt, die günstigste Reaktionstemperatur liegt bei 7 °C. Die Oxydation mit Kaliumpermanganat kann auch in Benzol ausgeführt werden, wenn man einen Dicyclohexyl-18-crown-6-Komplexbildner verwendet. Auf diese Weise kann die Oxydation in einem homogenen Medium innerhalb weniger Minuten vorgenommen werden. Zweckmässig arbeitet man bei 0–70 °C, besonders bevorzugt bei etwa 25 °C.

Gemäss einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird als oxydierendes Agens ein Gemisch aus 97,5% Natriumperjodat und 2,5% Kaliumpermanganat verwendet. Als Lösungsmittel kommt bevorzugt tert.-Butanol in Frage. Die Reaktion läuft innerhalb von 6 Stunden ab und liefert eine ausgezeichnete, fast quantitative Ausbeute.

Gemäss einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens werden die Alkenderivate der allgemeinen Formel (II) mit Chromtrioxyd oxydiert. In wässrig-essigsäurem Medium bei 0–100 °C, vorzugsweise bei etwa 70 °C, läuft die Reaktion innerhalb einer Stunde ab.

Die Alkenderivate der allgemeinen Formel (II) können ferner vorteilhaft so umgesetzt werden, dass man ihre Doppelbindung mit Ozon sättigt und das erhaltene Ozonid zersetzt. Dazu wird das Olefin der allgemeinen Formel (II) in Chloroform, Methylenchlorid, Essigsäure oder Äthylacetat gelöst und durch die Lösung bei –50 bis –80 °C, vorzugsweise –78 °C, mit Ozon gesättigter Sauerstoff geleitet. Um eine Polymerisation zu vermeiden, wird ein sauer hydrolysierendes Medium verwendet, welches Wasserstoffperoxyd enthält. Zur Aufarbeitung wird das saure Reaktionsgemisch mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert. Nach Entfernung des organischen Teils können die Carbonsäuren der allgemeinen Formel (I) isoliert oder aber gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise mit den üblichen Methoden der Salzbildung mit Basen, zum Beispiel Alkali- oder Erdalkalihydroxyden oder stickstoffhaltigen organischen Basen, in wässrigem Medium oder in einem Lösungsmittel zu ihren Metallsalzen beziehungsweise Säureadditionssalzen umgesetzt werden, welche durch Kristallisieren oder Abdampfen des Lösungsmittels isoliert werden können.

Die als Ausgangsstoffe dienenden Alkenderivate können sehr vorteilhaft mittels der Wittig-Reaktion oder durch Dehydratieren der entsprechenden tertiären Alkohole hergestellt werden.

Das Verfahren wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ohne sich indessen auf diese Beispiele zu beschränken.

Beispiel 1

188,23 g (0,5 Mol) 1,1-Diphenyl-3-(3-phenoxyphenyl)-buten-1 werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird auf –78 °C gekühlt und dann 12 Stunden lang ozonierter Sauerstoff hindurchgeleitet. Danach wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand wird in 100 ml Essigsäure gelöst. Die erhaltene Lösung wird in ein Gemisch aus 114 g 30%igem Wasserstoffperoxyd, 5 ml Schwefelsäure und 200 ml Wasser eingetropft. Während dieses Arbeitsganges muss wegen der eintretenden Erwärmung stark gekühlt werden. Die Lösung wird zwei Stunden lang gekocht, dann abgekühlt und mit 3 × 500 ml Äther extrahiert. Die ätherischen Phasen werden mit Natronlauge ausgewaschen. Die wässrige Phase wird angesäuert und mit 3 × 500 ml Chloroform extrahiert. Die Extrakt wird nach dem Trocknen eingedampft, der Rückstand wird destilliert. Man erhält 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure. n_D^{25} : 1,575; Siedepunkt: 190–192 °C/0,4 Torr.

Beispiel 2

Auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise wird aus 126,17 g (0,5 Mol) 1,1-Dimethyl-3-(3-phenoxyphenyl)-buten-1 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure hergestellt.

Beispiel 3

Aus 146,2 g (0,5 Mol) 2-(3-Phenoxyphenyl)-1-cyclohexylenpropan wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure erhalten.

Beispiel 4

Aus 150,69 g (0,5 Mol) 1-Phenyl-3-(3-phenoxyphenyl)-buten-1 wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure hergestellt.

Beispiel 5

46,98 g (0,125 Mol) 1,1-Diphenyl-3-(3-phenoxyphenyl)-buten-1 werden in 500 ml Essigsäure gelöst. Zu dieser Lösung wird bei 70 °C die Lösung von 27 g CrO_3 in 30 ml Wasser zugegeben. Nach einstündigem Erwärmen wird die Essigsäure entfernt, und der Rückstand wird mit 500 ml Schwefelsäure behandelt. Die saure Lösung wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise aufgearbeitet. Man erhält 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure, die bei 190–192 °C/0,4 Torr siedet.

Beispiel 6

Auf die im Beispiel 5 beschriebene Weise wird aus 31,54 g (0,125 Mol) 1,1-Dimethyl-3-(3-phenoxyphenyl)-buten-1 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure hergestellt.

Beispiel 7

Auf die im Beispiel 5 beschriebene Weise wird aus 36,55 g (0,125 Mol) 2-(3-Phenoxyphenyl)-1-cyclohexylenpropan 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure hergestellt.

Beispiel 8

Auf die im Beispiel 5 beschriebene Weise wird aus 37,67 g (0,125 Mol) 1-Phenyl-3-(3-phenoxyphenyl)-buten-1 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure hergestellt.

Beispiel 9

Zu einem Gemisch aus 3,76 g (0,01 Mol) 1,1-Diphenyl-3-(3-phenoxyphenyl)-buten-1, 100 g Eiswasser und 420 g Essigsäure werden unter Rühren 4,74 g (0,03 Mol) Kaliumpermanganat gegeben. Die Dosiergeschwindigkeit wird so gewählt, dass die Temperatur nicht über 3 °C ansteigt. Das Gemisch wird filtriert, alkalisch gemacht, erneut filtriert und dann stark eingeeengt. Nach dem Ansäuern wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise aufgearbeitet. Man erhält 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure, die bei 190–192 °C/0,4 Torr siedet.

Beispiel 10

Auf die im Beispiel 9 beschriebene Weise wird aus 2,52 g (0,01 Mol) 1,1-Dimethyl-3-(3-phenoxyphenyl)-buten-1 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure hergestellt.

Beispiel 11

Auf die im Beispiel 9 beschriebene Weise wird aus 2,92 g (0,01 Mol) 2-(3-Phenoxyphenyl)-1-cyclohexylen-propan 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure erhalten.

Beispiel 12

Auf die im Beispiel 9 beschriebene Weise wird aus 3,01 g (0,01 Mol) 1-Phenyl-3-(3-phenoxyphenyl)-buten-1 2-(3-Phenoxyphenyl)-propionsäure hergestellt.

Beispiel 13

47,30 g 1,1-Diphenyl-3-(2-fluor-4-biphenyl)-buten-1 werden in 500 ml Essigsäure gelöst. Zu der Lösung wird bei 70 °C die Lösung von 27 g CrO₃ in 30 ml Wasser zugetropft. Das Gemisch wird eine Stunde lang erwärmt, dann die Essigsäure entfernt und der Rückstand angesäuert. Die saure Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Die Extrakt wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure, die bei 110–111 °C schmilzt.

Beispiel 14

Zu einem Gemisch aus 3,64 g (0,01 Mol) 1,1-Diphenyl-3-(6-methoxy-2-naphthyl)-buten-1, 100 g Eiswasser und 400 ml

4

Essigsäure werden unter Rühren bei 0–3 °C 4,74 g (0,03 Mol) Kaliumpermanganat gegeben. Das Gemisch wird filtriert, alkalisch gemacht, erneut filtriert und dann stark eingengt. Nach dem Ansäuern wird das Gemisch mit Chloroform extrahiert.

5 Der Extrakt wird getrocknet und dann eingedampft. Man erhält 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure, die bei 153 bis 155 °C schmilzt. Das Produkt kann aus einem Gemisch von Aceton und Hexan umkristallisiert werden.

10

Beispiel 15

Zu einem Gemisch aus 3,4 g (0,01 Mol) 1,1-Diphenyl-3-(4-isobutylphenyl)-buten-1, 100 g Eiswasser und 400 ml Essigsäure werden unter Rühren bei 0–3 °C 4,74 g (0,03 Mol)

15 Kaliumpermanganat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf die im Beispiel 14 beschriebene Weise aufgearbeitet. Man erhält 2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure, die bei 75–76 °C schmilzt und aus Petroläther umkristallisiert werden kann.

20

Beispiel 16

Zu einem Gemisch aus 4,72 g 1,1-Diphenyl-3-[2-(2,6-dichlorphenyl)-amino]-phenylpropen-1, 100 ml Eiswasser und 400 ml Essigsäure werden unter Rühren bei 0–3 °C

25 4,74 g Kaliumpermanganat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf die im Beispiel 14 beschriebene Weise aufgearbeitet. Man erhält 2-(2,6-Dichlorphenyl)-aminophenylelessigsäure, die bei 156–158 °C schmilzt.