

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

62994

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 06.X.1967 (P 122 903)

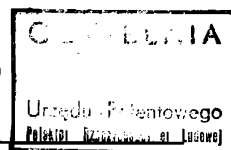
Pierwszeństwo: 07.X.1966 Szwajcaria

Opublikowano: 25.VI.1971

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c, 63/54

UKD



Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania podstawionych kwasów fenylooctowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania podstawionych kwasów fenylooctowych.

Wytwarzanie podstawionych kwasów fenylooctowych znane jest np. z opisu patentowego Nr 60218, przy czym otrzymuje się je przez hydrolizę odpowiednio podstawionej α -cyjano-N-fenyl-o-toluidyny.

Stwierdzono, że podstawione kwasy fenylooctowe o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie niższe grupy alkilowe albo atomy chlorowca o liczbie atomowej do 35, R_3 oznacza wodór lub podstawnik o znaczeniu podanym dla R_1 i R_2 ; R_4 oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub alkoksylową albo atom chlorowca do liczby atomowej 35 otrzymuje się na drodze ogrzewania związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 — R_4 mają wyżej podane znaczenie z siarką i morfoliną według metody Willgerodt-Kindlera i następnej hydrolizie otrzymanego morfolidu o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 — R_4 mają wyżej podane znaczenie. Na przykład wymienione składniki reakcji ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w nadmiarze morfoliny przez 5—40 godzin, oddziela powstały morfolid tiokwasu i hydrolizuje go na przykład przez ogrzewanie do wrzenia z metanolowym roztworem wodorotlenku sodowego lub potasowego.

Stosowane jako substancje wyjściowe podstawione o-anilinoacetofenony związki o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 — R_4 mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się na przykład wychodząc z kwasów N-fenyl-o-antranilowych podstawionych odpowiednio do definicji dla

2

R_1 — R_4 , z których niektóre są znane, a inne można wytworzyć w analogiczny sposób do otrzymywania znanych. Wspomniane podstawione kwasy N-fenyl-o-antranilowe przeprowadza się najpierw w ich chlorki kwasowe, a te ostatnie poddaje się reakcji z estrem etylowym kwasu (etoksymagnezowo)-malonowego w bezwodnym etanolu, przy czym otrzymuje się podstawione estry etylowe kwasu (N-fenyl-o-antranilo)-malonowego. Z estrów tych przy ogrzewaniu w kwaśnym środowisku, na przykład przez ogrzewanie do wrzenia w mieszaninie kwasu siarkowego i wodnego kwasu octowego, w trakcie hydrolizy i następnego odszczepienia 2 cząsteczek dwutlenku węgla powstają podstawione o-anilinoacetofenony o wzorze ogólnym 2.

Otrzymane sposobem według wynalazku kwasy posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza przeciwwzapalne, znieczulające i przeciwgorączkowe przy korzystnym wskaźniku terapeutycznym. Można je stosować doustnie lub doodbytniczo w celu leczenia schorzeń reumatycznych, artretycznych i innych chorób zapalnych. Działanie przeciwwzapalne wykazane na zwierzętach, na przykład na świnkach morskich za pomocą próby rumieniowej z nadfioletem oraz na szczurach za pomocą testu z wywołaniem obrzęku przez zastosowanie Bolus alba. Ponadto omawiane kwasy nadają się jako absorbery promieni ultrafioletowych dla celów kosmetycznych, na przykład jako składniki kremów ochronnych przed słońcem, ponieważ absorbują one szkodliwe, powodujące zaczerwienienie promienie o długości fali 290—300 m μ , podczas gdy przepuszczają po-

žadane powodujące zbrązowienie promienie o długości fali ponad 315 mμ.

W kwasach o wzorze ogólnym 1 i w poniżej podanych substancjach wyjściowych, rodniki R_1 — R_4 jako niższe grupy alkilowe oznaczają niezależnie od siebie na przykład grupę metylową lub etylową. Część wymienionych podstawników może także oznaczać grupy n-propylową, izopropylową, n-butyłową- II-rzęd. butylową lub III-rzęd. butylową. Atomami chlorowca w przypadku rodników R_1 — R_4 są na przykład atomy chloru lub fluoru.

Przytoczony przykład wyjaśnia bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład. Mieszaninę 2 g o-(2,6-dwuchloroanilino)-acetofenonu, 0,75 g siarki i 2,2 g morfoliny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin (temperatura łaźni 150°). Przy oziębianiu roztwór krystalizuje. Filtracyjny placek krystaliczny rozpuszcza się w 50 ml benzenu, odsącza części nienozpuszczalne i przesącza odparowuje do sucha pod ciśnieniem 11 torów. Pozostałą 4-[[o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-tioacetylo]-morfolinę rozpuszcza się w 50 ml 5% etanolowego roztworu wodorotlenku sodowego i roztwór ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Następnie roztwór ochładza się i odparowuje do sucha w temperaturze 40° pod ciśnieniem 11 torów. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml wody. Wodny roztwór ekstrahuje się 30 ml eteru, po czym zakwasza 2 n kwasem solnym. Wytrącony olej rozpuszcza się w 40 ml eteru, oddziela roztwór eterowy, przemywa go małą ilością wody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod ciśnieniem 11 torów. Z mieszaniny eteru i eteru naftowego krystalizuje kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 156—158°.

W analogiczny sposób otrzymuje się kwas [o-(2,6-dwuchloro-m-toluidyno)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 146—149° (z mieszaniny eteru i eteru naftowego).

Podstawione acetofenony, stosowane jako substancje wyjściowe otrzymuje się następująco:

Mieszaninę 0,2 g bezwodnego etanolu i 0,17 ml czterochlorku węgla dodaje się do 0,24 g wiórek magnezowych. Z rozpoczęciem reakcji mieszaninę rozcieńcza się eterem, po czym dodaje mieszaninę 1,4 g malonianu etylu i 0,8 ml bezwodnego etanolu i mieszaninę ogrzewa do wrzenia na łaźni parowej w ciągu 3 godzin, przy czym magnez przechodzi do roztworu z powstaniem estru etylowego kwasu (etoksymagnezo-malonowego). Do wrzącego roztworu dodaje się mieszaninę 2,4 g chlorku kwasu N-(2,6-dwuchlorofenylo)-antranilowego i 5 ml bezwodnego eteru.

Po 15 minutach ochładza się do temperatury 20° i dodaje rozcieńczonym kwasem siarkowym (0,96 g stężonego kwasu siarkowego + 8 ml wody). Mieszaninę wstrząsa się do rozpuszczenia. Następnie oddziela się fazę

eterową. Fazę wodną ekstrahuje się 10 ml eteru. Roztwory eterowe łączy się, suszy je nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod ciśnieniem 11 torów. Pozostałość stanowiącą surowy ester etylowy kwasu [N-(2,6-dwuchlorofenylo)-antranilo]-malonowego zadaje się mieszaniną 2,4 ml lodowatego kwasu octowego, 0,32 ml stężonego kwasu siarkowego i 1,6 ml wody. Roztwór ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, ochładza do temperatury 5° i alkalizuje przez dodanie 30% roztworu wodorotlenku sodowego. Wodną alkaliczną zawiesinę ekstrahuje się 40 ml eteru. Roztwór eterowy oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod ciśnieniem 11 torów. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymany o-(2,6-dwuchloroanilino)-acetofenon topnieje w temperaturze 115—117°.

W analogiczny sposób otrzymuje się o-(2,6-dwuchloro-m-toluidyno)-acetofenon o temperaturze topnienia 104—106° z metanolu.

W analogiczny sposób otrzymuje się również:

a) kwas [o-(2,6-ksylidyno)-fenylo]-octowy, o temperaturze topnienia 133—137° z mieszaniny eteru i eteru naftowego, wychodząc z o-(2,6-ksylidyno)-acetofenonu;

b) kwas [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowy o temperaturze topnienia 140—147° z eteru; wychodząc z o-(6-chloro-o-toluidyno)-acetofenonu;

c) kwas [2-(2',6'-dwuchloroanilino)-5-chlorofenylo]-octowy o temperaturze topnienia 181—183°; wychodząc z 2-(2',6'-dwuchloroanilino)-5-chloroacetofenonu;

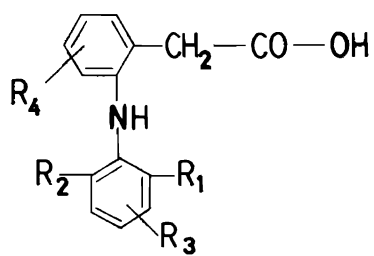
d) kwas [2-(2',6'-dwuchloro-m-toluidyno)-5-chlorofenylo]-octowy o temperaturze topnienia 152—156° z eteru; wychodząc z 2-(2',6'-dwuchloro-m-toluidyno)-5-chloroacetofenonu;

e) kwas [2-(2',6'-dwuchloro-m-toluidyno)-5-metoksyfenilo]-octowy o temperaturze topnienia 120—122° z eteru; wychodząc z 2-(2',6'-dwuchloro-m-toluidyno)-5-metoksyacetofenonu.

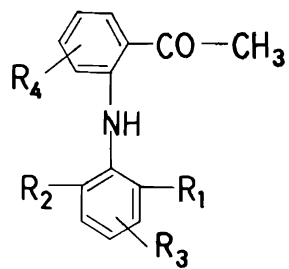
f) kwas [2-(2,6-dwuetyloanilino) fenylo]-octowy, o temperaturze topnienia 88—90° z mieszaniny eteru i eteru naftowego; wychodząc z 2-(2,6-dwuetyloanilino)-acetofenonu.

Zastrzeżenie patentowe

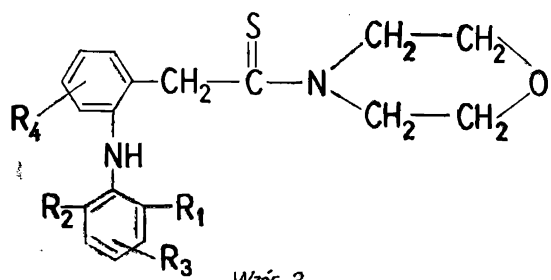
Sposób wytwarzania podstawionych kwasów fenylooctowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie niższe grupy alkilowe lub atomy chlorowca o liczbie atomowej do 35, R_3 oznacza wodór lub podstawnik o znaczeniu podanym dla R_1 i R_2 , R_4 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową albo alkoksylową lub atom chlorowca do liczby atomowej 35, znamienny tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 — R_4 mają wyżej podane znaczenie ogrzewa się według metody Willgerodt-Kindlera z siarką i morfoliną i otrzymany morfolid o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 — R_4 mają wyżej podane znaczenie następnie hydrolizuje się.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3