

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

62995

Patent dodatkowy
do patentu

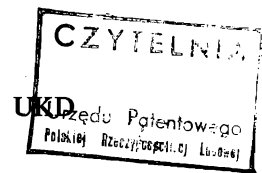
Zgłoszono: 06.X.1967 (P 122 904)

Pierwszeństwo: 07.X.1966 Szwajcaria

Opublikowano: 25.VI.1971

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c, 69/76



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

Sposób wytwarzania podstawionych estrów kwasu fenylooctowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania podstawionych estrów kwasu fenylooctowego. Wytwarzanie podstawionych estrów kwasu-fenylooctowego znane jest np. z opisu patentowego Nr 60218 według którego otrzymuje się je na drodze estyfikacji odpowiednio podstawionych kwasów o-anilino-fenylooctowych.

Stwierdzono, że podstawione estry kwasu fenylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksylową, atom chlorowca do liczby atomowej 35 lub grupę trójfluorometylową, R_2 oznacza wodór lub podstawnik o znaczeniu podanym dla R_1 , R_3 oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub alkoksylową albo atom chlorowca do liczby atomowej 35, R_4 oznacza niższą grupę alkilową lub aralkilową, zwłaszcza grupę benzylową, otrzymuje się jeżeli ewentualnie podstawiony ester kwasu o-nitro-fenylooctowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z co najmniej dwukrotną molową ilością halogenku arylo-magnezowego o wzorze ogólnym 3, w którym Hal oznacza atom chlorowca o liczbie atomowej większej od 17 i większej od liczby atomowej każdego atomu chlorowca związanego z rdzeniem fenylowym, a R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane wyżej w eterze lub rozpuszczalniku typu eterowego albo w mieszaninie rozpuszczalników, zawierającej taki rozpuszczalnik, po czym uwalnia się produkt reakcji.

Podany powyżej stosunek molowy składników reakcji należy rozumieć w ten sposób, że do arylowania i redukcji jednego mola związku nitrowego o wzorze ogólnym

2

2, byłyby potrzebne 4 mole halogenku arylo-magnezowego o wzorze ogólnym 3. Praktycznie zastosowane stosunki ilościowe można jednakże zmieniać w szerszych granicach w celu uzyskania możliwie wysokiej reakcji wymiany trudnodostępnej substancji wyjściowej oraz ewentualnie uzyskania dobrego oddzielenia pożądanego produktu końcowego od produktów ubocznych i substancji wyjściowych.

Reakcję według wynalazku prowadzi się korzystnie w temperaturze w granicach od -70°C do temperatury pokojowej. Na przykład roztwór podstawionego halogenku fenylo-magnezowego o wzorze ogólnym 3 w eterze etylowym lub w innym rozpuszczalniku typu eterowego, dodaje się kroplami lub wlewa stopniowo do wspomnianego związku o wzorze ogólnym 2, który rozpuszczony jest w takim samym lub innym rozpuszczalniku typu eterowego, lub też w innym, obojętnym w stosunku do związków Grignard'a rozpuszczalniku organicznym, takim jak benzen lub toluen.

Po zakończonej reakcji, mieszaninę reakcyjną rozkłada się w łagodnych warunkach, na przykład za pomocą nasyconego roztworu chlorku amonowego. Uwolniony związek o wzorze ogólnym 1 oczyszcza się zależnie od jego właściwości fizycznych za pomocą chromatografii oraz ewentualnie destylacji wysokopróżniowej albo przez frakcjonowaną krystalizację.

Otrzymane sposobem według wynalazku estry posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działają przeciwpalniczo, znieczulająco i przeciwbólowo przy korzystnym wskaźniku terapeutycznym. Można

je stosować doustnie lub doodbytniczo dla leczenia schorzeń reumatycznych, artretycznych i innych chorób zapalnych. Działanie przeciwwrzepalne wykazane w doświadczeniach 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 estry można stosować 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 mμ podczas gdy przepuszczają pożądaną powodującą zbrązowienie promienie o długości fali ponad 315 mμ.

W estrach o wzorze ogólnym 1 i w odpowiednich substancjach wyjściowych, rodniki R_1 – R_3 jako niższe grupy alkilowe oznaczają niezależnie od siebie na przykład grupę metylową lub etylową. Część podanych podstawników może także oznaczać grupę n-propylową, izopropylową, n-butyłową, II-rzęd. butylową lub III-rzęd. butylową. Niższymi grupami alkoksylowymi lub atomami chlorowców w przypadku rodników R_1 – R_3 są na przykład grupy metoksylowa, etoksylowa, n-propoksyłowa, n-butoksyłowa lub izobutoksyłowa albo atomy chloru, fluoru lub bromu. Rodnik R_4 oznacza na przykład grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, II-rzęd. butylową, n-pentylową, izopentylową, neopentylową, n-heksylową, benzylową, fenetylową lub 3-fenylpropylową.

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

Przykład. Roztwór związku Grignard'a z 56,0 g m-bromo- α , α , α -trójfluorotoluenu, 6,5 g wiórek magnezowych i 100 ml bezwodnego eteru dodaje się po kropli w ciągu 2,5 godziny w temperaturze -70° do roztworu 13,5 g estru metylowego kwasu o-nitrofenylooctowego w 100 ml toluenu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze -70° w ciągu 2 godzin, a następnie w temperaturze od -60° do -70° , w ciągu 1,5 godziny zadaje 60 ml stężonego roztworu chlorku amonowego.

Po ogrzaniu się masy reakcyjnej do temperatury 10 – 20° odsącza się przez filtr próżniowy część krystaliczną i przemywa wodą, a następnie eterem. Połączone przesącze ekstrahuje się eterem, po czym roztwór eterowy przemywa 2 n kwasem solnym, 2 n roztworem

węgla sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje brązowy olej, który chromatografuje się na 50-krotnej ilości żelu krzemionkowego. Mieszaniną eteru naftowego i benzenu (9:1) eluuje się w postaci żółtego oleju ester metylowy kwasu [o-(α , α , α -trójfluoro-m-toluidyno)-fenylo]-octowego i oczyszcza się go przez destylację w wysokiej próżni. Temperatura wrzenia $120^\circ/0.01$ tora. (Wydajność 2.29 g, 10.5% teorii).

W analogiczny sposób do podanego w tym przykładzie otrzymuje się:

ester metylowy kwasu [o-(2,3-ksylidyno)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 52 – 54° ;

ester metylowy kwasu [o-(p-anizydyno)-fenylo]-octowego;

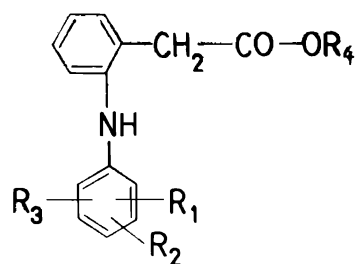
ester metylowy kwasu [o-(3-trójfluorometylo-6-chloro-anilino)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 45 – 47° ;

ester etylowy kwasu [o-(3-trójfluorometylo-6-chloro-anilino)-fenylo]-octowego, o temperaturze wrzenia 115 – $120^\circ/0.01$ tora;

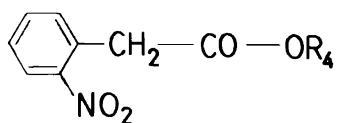
ester metylowy kwasu [o-(3,5-dwutójfluorometyloanilino)-fenylo]-octowego.

Zastrzeżenie patentowe

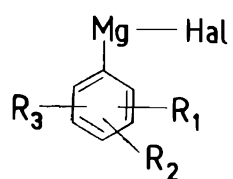
Sposób wytwarzania podstawionych estrów kwasu fenylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksylową, atom chlorowca do liczby atomowej 35 lub grupę trójfluorometylową, R_2 oznacza wodór lub podstawnik o znaczeniu podanym dla R_1 , R_3 oznacza wodór, niższą grupę alkilową albo alkoksylową lub atom chlorowca do liczby atomowej 35, R_4 oznacza niższą grupę alkilową lub aralkilową, **znamienny tym**, że ewentualnie podstawiony ester kwasu o-nitrofenylooctowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z co najmniej dwukrotną molowo ilością halogenu arylomagnezowego o wzorze ogólnym 3, w którym Hal oznacza atom chlorowca o liczbie atomowej większej od 17 oraz większej od liczby atomowej każdego atomu chlorowca związanego z rodnikiem fenylovym, a R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, w eterze lub rozpuszczalniku typu eterowego lub w mieszaninie rozpuszczalników, zawierającej taki rozpuszczalnik, po czym wydziela się produkt reakcji.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3