

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52622

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 16

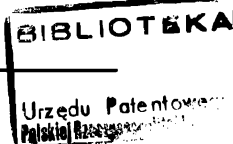
Zgłoszono: 3.II.1965 (P 107 253)

Pierwszeństwo: 4.II.1964 Szwajcaria

MKP C 07 c 103/74

Opublikowano: 5.I.1967

UKD



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

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu fenoksyoctowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych amidów kwasu fenoksyoctowego, o wartościowych właściwościach leczniczych i stanowiących produkty przejściowe w wytwarzaniu preparatów leczniczych.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza bezpośrednie wiązanie, grupę metylenową ($-\text{CH}_2-$), grupę etylenową ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) lub grupę winylenową ($-\text{CH}=\text{CH}-$), R_1 i R_2 oznaczają niższą grupę alkilową, R_3 oznacza niższą grupę alkilową lub grupę alkoksylową lub R_2 i R_3 razem z atomem azotu, ewentualnie z atomem tlenu oznaczają człon pierścienia nasyconej heterocyklicznej reszty o 5—7 członach pierścienia, dotychczas nie były znane. Jak stwierdzono, związki te posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza krótkotrwałe działanie usypiające. Mogą więc być stosowane jako środki usypiające na krótki okres czasu, zwłaszcza w ambulatoryjnym przeprowadzaniu prostych i krótkich lecz bolesnych zabiegów chirurgicznych. Stosuje się je zwłaszcza pozajelitowo, szczególnie dożylnie w postaci zawiesin lub roztworów w mieszaninie z wodą i ze znajdującym zastosowanie kliniczne rozpuszczalnikiem.

W związkach o wzorze ogólnym 1, jako niższe reszty alkilowe R_1 , R_2 i R_3 mogą np. występować reszty metylowa, etylowa, n-propylowa, n-butylo-

2

wa, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksylowa, n-butoksylowa i II-rzęd. butoksylowa, n-amyl-
koksylowa lub izoamylkoksylowa.

Jeżeli R_2 i R_3 razem z azotem tworzą hetero-
cykliczny pierścień, wówczas wchodzi w grę, na
przykład reszta 1-pirolidynylowa, piperidynowa,
heksametylenoiminowa lub morfolinowa.

W celu wytwarzania nowych związków o wzorze
ogólnym 1 wprowadza się w reakcję podstawiony
fenol o wzorze ogólnym 2, w którym X i R_1 mają
znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, w
obecności środka wiążącego kwas, lub sól tego
fenolu, zwłaszcza sól metalu alkalicznego, ze zdol-
nym do reakcji estrem związku hydroksylowego
o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają zna-
czenie podane przy omawianiu wzoru 1. Jako śro-
dek wiążący kwas odpowiedni jest szczególnie wo-
dortlenek sodowy lub alkohol sodowy, a jako
roztwarzalnik stosuje się niższy alkanol lub mie-
szaninę alkanolu z wodą. Dalej jako środek wią-
żący kwas stosuje się węgiel sodowy i potasowy
w acetonie lub w innym organicznym rozpuszczal-
niku. Można także stosować jako produkt wyjścio-
wy sole sodowe fenoli o wzorze ogólnym 2 i w tym
przypadku reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku
wolnym od grup hydroksylowych, takim jak ben-
zen, toluen, ksylen lub zwłaszcza dwumetyloforma-
mid. Przykładami takich podstawionych fenoli
o wzorze ogólnym 2 są pochodne: 3-metoksylowa,
3-etoksylowa, 3-propoksylowa, 3-izopropoksylowa,

3-n-butoksylova, 3-II rzęd. butoksylova, 3-n-amyl-
loksylova i 3-izoamylloksylova alkoholu 4-hydro-
ksybenzylowego oraz alkoholu 4-hydroksy-fenilo-
etylowego, 3-(3'-metoksy-4'-hydroksyfenilo)-pro-
pan-1-ol i 3-(3'-metoksy-4'-hydroksyfenilo)-2-pro-
pen-1-ol oraz odpowiednie związki 3'-etoksy-, 3'-
propoksy-, 3'-izopropoksy-, 3'-n-butoksy-, 3'-II-
rzęd. butoksy-, 3'-n-amylloksy- i 3'-izoamylloksy-.

Przykładami drugiego składnika reakcji, a mia-
nowicie zdolnych do reakcji estrów związków hy-
droksylowych o wzorze ogólnym 3 są: dwumetylo-
amid kwasu chlorooctowego, dwuetyloamid kwasu
chlorooctowego, piroolidyd kwasu chlorooctowego,
piperydyd kwasu chlorooctowego, heksametylenoi-
mid, morfolidyd i N-etoksyetyloamid kwasu chlo-
rooctowego jak i ester kwasu metanosulfonowego
i p-toluenosulfonowego, dwumetyloamid kwasu
glikolowego, dwuetyloamid kwasu glikolowego, pi-
rolidyd kwasu glikolowego, piperydyd kwasu gli-
kolowego, heksametylenoimid kwasu glikolowego,
piperydyd kwasu glikolowego, morfolid i N-etoksy-
etyloamid kwasu glikolowego.

Według innego sposobu, związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się przez działanie podstawionym kwasem fenoksyoctowym, o wzorze ogólnym 4, w którym X i R₁ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub jego zdolną do reakcji pochodną na związek, o wzorze ogólnym 5, w którym R₂ i R₃ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

Odpowiednią zdolną do reakcji pochodną kwasu fenoksyoctowego, o wzorze ogólnym 4 jest na przykład ester, zwłaszcza ester niższego alkilu i ester fenylowy. Jako rozpuszczalniki w reakcji z estrem stosuje się obojętne organiczne rozpuszczalniki, takie jak ester i węglowodór benzenowy lub niższe alkanole.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 4 wytwarza się, na przykład przez eteryfikację alkoholu 3-alkoksy-4-hydroksybenzylowego lub alkoholu 3-alkoksy-4-hydroksyfeniloetylowego, 3-(3'-alkoksy-4'-hydroksyfenilo)-propan-1-olu i 3-(3'-alkoksy-4'-hydroksyfenilo)-2-propan-1-olu kwasem chlorooctowym w obecności etanolowego roztworu wodorotlenku sodowego. Przykładami takich produktów są: związki 2-metoksy-2-etoksy-2-propoksy-, 2-izopropoksy-, 2-n-butoksy-, 2-n-II-rzęd. butoksy-, 2-n-amylloksy-, i 2-izoamylloksy- kwasu 4-hydroksymetylo-4-(2'-hydroksyetylo)-, 4-(3'-hydroksy-1-propenylo)- i 4-(3'-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego oraz ich ester metylowy i etylowy.

Według jeszcze innego sposobu związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez redukcję aldehydu o wzorze ogólnym 6, w którym X, R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, do odpowiedniego związku hydroksylowego. Jeżeli jako produkt wyjściowy stosuje się podstawiony aldehyd cynamonowy, to znaczy związek o wzorze ogólnym 6, w którym X oznacza grupę winylenową — to można w jednej operacji redukować oprócz grupy aldehydowej grupę winylenową i otrzymuje się odpowiednio podstawiony alkohol cynamonowy. Redukcję związków o wzorze ogólnym 6 prowadzi się, na przykład za pomocą wodoru w obecności katalizatora, takiego jak ni-

kiel Raney'a, w temperaturze 20—80° pod ciśnieniem 1—100 atmosfer, korzystnie w rozpuszczalniku, takim jak alkanol lub dioksan. Jako środek redukujący odpowiedni jest również izopropylan glinu, rozpuszczony w izopropanolu, zwłaszcza przy wytwarzaniu związków odpowiadających wzorowi ogólnemu 1, w którym X oznacza grupę winylenową.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 6 wytwarza się, na przykład przez kondensację 3-alkoksy-4-hydroksybenzaldehydu, — fenylacetaldehydu, aldehydu cynamonowego i aldehydu hydrocynamonowego w obecności alkoholowego roztworu wodorotlenku sodowego z dwuetyloamidem, piroolidydem, piperydydem heksametylenoimidem ewentualnie morfolidem kwasu chlorooctowego. Takimi produktami wyjściowymi są np. 2-metoksy, 2-etoksy-, 2-propoksy-, 2-izopropoksy-, 2-n-butoksy-, 2-II-rzęd. butoksy-, 2-n-amylloksy- i 2-izoamylloksy- pochodne dwuetyloamidu kwasu 4-formylo-, 4-formylometylo-, 4'-(2'-formyloetylo)-, 4-(2'-formylowinylo)-fenoksyoctowego lub odpowiednie pochodne dwumetyloamidu, morfolidu, piroolidydu, piperydydu, heksametylenoimidu.

Według jeszcze innego sposobu, związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez przeprowadzenie w znany sposób podstawionego fenylalkanenu o wzorze ogólnym 7, w którym R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, w odpowiedni ω-fenylalkanol. Przekształcenia tego dokonuje się przez działanie dwuboranem w temperaturze 20—45° na związek o wzorze ogólnym 7 w rozpuszczalniku, takim jak eter dwumetylowy dwuetylenoglikolu i poddawanie powstającego przy tym związku przejściowego, podstawionego fenylalkiloboranu, w jednej operacji, hydrolizie za pomocą wody i wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, w temperaturze 20—30° oraz utlenianiu wodoronadtlenkiem, w temperaturze 20—60°. Inna możliwość otrzymywania ω-fenylalkanoli polega na utlenianiu związków o wzorze ogólnym 7 za pomocą kwasu nadtlenowego, takiego jak kwas nadtlenobenzoesowy, w rozpuszczalniku, takim jak np. chloroform lub benzen, do związków 4-(2',3'-epoksypropylo)-fenylowych i następnie redukcji epoksydu za pomocą wodoru w obecności katalizatora, takiego jak nikiel Raney'a do ω-fenylalkanoli w rozpuszczalniku, np. w metanolu lub dioksanie. Utlenianie prowadzi się w temperaturze 20—100°, pod ciśnieniem 1—100 atmosfer.

Związkami wyjściowymi o wzorze ogólnym 7 są: pochodne 2-metoksy-, 2-etoksy-, 2-propoksy-, 2-izopropoksy-, 2-n-butoksy-, 2-sec. butoksy-, 2-n-amylloksy- i 2-izoamylloksy dwumetyloamidu kwasu 4-allylofenoksyoctowego, dwuetyloamidu dwupropyloamidu, dwu-n-butyloamidu, piroolidydu, piperydydu i heksametylenoimidu.

Według jeszcze innego sposobu związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez redukcję podstawionego związku hydroksylowego o wzorze ogólnym 8, w którym R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, do odpowiednich związków hydroksylowych. Redukcję prowadzi się, na przykład za pomocą wodoru, w obecności katalizatora takiego jak nikiel Raney'a, np. w niż-

szym alkanolu lub w dioksanie w temperaturze 20–100° pod ciśnieniem 1–100 atmosfer.

Nowe związki, jak już poprzednio wspomniano szczególnie stosuje się dożylnie. Ciecze iniekcyjne zawierają 1–5% substancji czynnej, wodę, środek ułatwiający rozpuszczanie, lub emulgator. Jako środki ułatwiające rozpuszczanie, stosuje się następujące związki: glikol propylenowy, benzoesan sodowy lub sól sodową kwasu hydroksybenzoowego, rozpuszczalne sole kwasów żółciowych, takie jak dehydrocholan sodowy, dezoksycholan morfoliny, cholan etanoloaminy, sole kwasu α -naftylooctowego z sodem lub organicznymi zasadami, takimi jak morfolina i dwuetanoloamina, oraz wolne od histaminy i nie pirogeniczne, zawierające niewiele inozytofosfatydów i oleju preparaty lecytynowe, ewentualnie z częściowymi glicerydami wyższych kwasów tłuszczowych, takimi jak mono- lub dwuoleina i (albo) ich pochodne polioksyetylenowe.

Szczególnie odpowiednią jest zawiesina z 1–5% substancji czynnej, 10–25%, najczęściej 15–20% pochodnej polioksyetylenowej kwasu rycynolowego lub jego glicerydu, na przykład produktu handlowego Cremophor EL^(R) 5–15%, najczęściej około 10% glikolu propylenowego, 1–5% najczęściej około 2,5% poli-(N-winylo-2-pirolidonu), na przykład produktu handlowego Kollidon 25^(R), o średnim ciężarze cząsteczkowym 20 000–25 000 i ewentualnie około 1,5% glukozy.

Tego rodzaju zawiesinę można wytwarzać, na przykład w sposób następujący:

a) 2,5 g dwuetyloamidu kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksy-1'-propenylo)-fenoksyoctowego rozpuszcza się lekko ogrzewając w mieszaninie z 15,0 g Cremophor EL^(R) (gęstość 1,050–1,070 w temperaturze 25°, lepkość 550–850 cP w temperaturze 25°, liczba zmydlenia 56–66, liczba hydroksylowa 57–80, firmy BASF, Ludwigshafen) i 10,0 g glikolu propylenowego. 2,5 g Kollidon 25^(R) (biologicznie badany poli-(N-winylo-2-pirolidon) i 1,5 g glukozy rozpuszcza się w 60 g destylowanej wody. Obydwa roztwory miesza się i dopełnia wodą destylowaną do 100 ml. Po przesączeniu przez szklany filtr G4, napełnia się roztworem bezbarwne ampułki 5 lub 10 ml i sterylizuje w autoklawie w temperaturze 120°, pod ciśnieniem 1 atm w ciągu 20 minut. Sporządzane w ten sposób roztwory zawierają 25 mg substancji czynnej na 1 ml.

b) Roztwór o takiej samej zawartości substancji czynnej otrzymuje się stosując 15,0 g glikolu propylenowego, 5,0 g Kollidon 25^(R) i eliminując glukozę, a pozostałe składniki stosując w takich samych jak pod a) ilościach.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposoby wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym I i dotychczas nie opisanych produktów pośrednich, nie stanowią jednak w żadnym razie jedynej postaci przeprowadzania procesów według wynalazku.

Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 15,4 g alkoholu waniliowego i 4 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się we wrzącej mieszaninie z 4 ml wody i 50 ml etanolu, po czym dodaje 0,5 g jodku sodowego i 16 g dwu-

etyloamidu kwasu chlorooctowego i ogrzewa mieszaninę reakcyjną do wrzenia w ciągu 14 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oziębia się do temperatury 20°, odciąga wytrącony chlorek sodowy, przemywa etanolem i przesącza odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, przemywa 2n roztworem wodorotlenku sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość frakcjonuje się przy 0,005 mm Hg. Dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-hydroksymetylofenoksyoctowego wrze przy tym ciśnieniu w temperaturze 180° i zestala się w postaci kryształów. Kryształy topnieją w temperaturze 42–43°. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu, eteru etylowego i pentanu temperatura topnienia podnosi się do 43–44°.

Przykład II. a) Roztwór 21 g alkoholu 3-metoksy-4-hydroksyfenyloetylowego w 100 ml absolutnego etanolu dodaje się do roztworu 2,9 ml sodu w 100 ml absolutnego etanolu i mieszaninę ogrzewa do wrzenia w ciągu 15 minut, pod chłodnicą zwrotną, po czym dodaje 0,5 g jodku sodowego oraz wkrapla 20,6 g dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną aż do reakcji obojętnej mieszaniny reakcyjnej. Po oziębieniu do temperatury 20° odciąga się wytrącony chlorek sodowy, przemywa osad etanolem i przesącza odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, przemywa 2n ługiem sodowym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Za pomocą destylacji pozostałości przy 0,01 mm Hg otrzymuje się dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(2'-hydroksyetylo)-fenoksyoctowego, który wrze w temperaturze 222–225° przy tym ciśnieniu.

b) Analogicznie jak pod a) otrzymuje się z dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego i 3-(3'-metoksy-4'-hydroksyfenylo)-propan-1-olu dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 218–223° przy ciśnieniu 0,009 mm Hg, z 3-4'-hydroksy-3'-metoksyfenylo/-2-propan-1-olu dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksy-1'-propenylo)-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 213° przy ciśnieniu 0,005 mm Hg, z alkoholem 3-etoksy-4-hydroksybenzylowym dwuetyloamid kwasu 2-etoksy-4-hydroksymetylofenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 202° przy ciśnieniu 0,05 mm Hg, a z N-etoksyetyloamidu kwasu chlorooctowego i 3-3'-metoksy-4'-hydroksyfenylo/-propan-1-olu N-etoksyetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 201–207°, przy ciśnieniu 0,01 mm Hg.

Przykład III. a) 104 g kwasu 3-etoksy-4-hydroksycynamonowego rozpuszcza się lekko ogrzewając w 520 ml absolutnego etanolu, nasyca roztwór osuszonym chlorowodorem gazowym, ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin i odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w eterze dwuetylowym, eterowy roztwór przemywa nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość de-

styluje się pod ciśnieniem 0,01 mm Hg i otrzymuje ester etylowy kwasu 3-etoksy-4-hydroksycynamonowego, który przy tym ciśnieniu wrze w temperaturze 180—185° i zestala się tworząc kryształy, topniejące w temperaturze 54—56°.

b) 4,8 g estru etylowego kwasu 3-etoksy-4-hydroksycynamonowego rozpuszcza się w 500 ml absolutnego etanolu i uwodarnia wodorem w temperaturze 20° pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności węgla palladowego, aż do zaprzestania pobierania wodoru. Katalizator odciąga się, przemycywa etanolem i przesącza odparowuje w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru etylowego i pentanu i otrzymuje ester etylowy kwasu 3-etoksy-4-hydroksyhydrocynamonowego, o temperaturze topnienia 38—39,5°.

c) Roztwór 29,2 g estru etylowego kwasu 3-etoksy-4-hydroksyhydrocynamonowego w 50 ml absolutnego eteru etylowego, wkrapla się przy energicznym mieszaniu z taką prędkością do zawiesiny z 9,3 g wodoru litowoglinowego w 150 ml absolutnego eteru etylowego, żeby mieszanina reakcyjna lekko wrzała. Po zakończeniu wkraplania całość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym podczas oziębiania lodem i mieszania wkrapla się w ciągu 2,5 godzin 240 ml wody, w reszcie dodaje 100 ml eteru etylowego i przepuszcza dwutlenek węgla, aż do nasycenia. Fazę eterową usuwa się, a fazę wodną ekstrahuje estrem etylowym kwasu octowego, przemycywa połączone fazy organiczne nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru etylowego i pentanu, otrzymuje się 3-(3'-etoksy-4'-hydroksyfenylo)-propan-1-ol, który topnieje w temperaturze 63—64°.

d) Z otrzymanych sposobem opisanym pod c) pochodnych fenylpropanolu wytwarza się na drodze opisanej w przykładzie II, pod a) z dwuetyloamidem kwasu chlorooctowego dwuetyloamid kwasu 2-etoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 215° przy ciśnieniu 0,06 mm Hg.

Przykład IV. a) 304 g waniliny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w roztworze z 80 g wodorotlenku sodowego w 80 ml wody i 1 litrze etanolu w ciągu 15 minut. Następnie wkrapla się 320 g dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego i ogrzewa do wrzenia mieszaninę reakcyjną w ciągu dalszych 6 godzin, po czym oziębia, odciąga wytrącony chlorek sodowy i przemycywa etanolem. Przesącza odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w chloroformie, przemycywa roztwór chloroformowy 2n ługiem sodowym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje pod ciśnieniem 0,002 mm Hg i otrzymuje dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-formylo-fenoksyoctowego, który przy tym ciśnieniu wrze w temperaturze 164° i można go przekrystalizowywać z mieszaniny chlorku metylenu, eteru etylowego i heksanu. Temperatura topnienia 75—77°.

b) 10 g dwuetyloamidu kwasu 2-metoksy-4-formylo-fenoksyoctowego rozpuszcza się w 100 ml me-

tanolu i redukuje wodorem pod normalnym ciśnieniem, w temperaturze 20° w obecności niklu Raney'a. Katalizator uwodornienia odciąga się, przemycywa metanolem i przesącza odparowuje w próżni. Pozostałość frakcjonuje się przy ciśnieniu 0,005 mm Hg. Dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-hydroksymetylo-fenoksyoctowego wrze przy tym ciśnieniu w temperaturze 180° i zestala się w postaci kryształów, topniejących w temperaturze 42—43°. Przekrystalizowanie z mieszaniny chlorku metylenu, eteru etylowego i pentanu podnosi temperaturę topnienia do 43—44°.

c) W sposób analogiczny do opisanego pod a) otrzymuje się z 166 g 3-etoksy-4-hydroksybenzaldehydu i 160 g dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego dwuetyloamid kwasu 3-etoksy-4-formylo-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 176—180° przy ciśnieniu 0,05 mm Hg, temperatura topnienia 41—44°, a w sposób analogiczny do opisanego pod b) wytwarza się działaniem wodoru w obecności niklu Raney'a dwuetyloamid kwasu 2-etoksy-4-hydroksymetylo-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 202° przy ciśnieniu 0,05 mm Hg.

Przykład V. 137 g związku kompleksowego eteru, boru i fluoru wkrapla się w ciągu 3 godzin w temperaturze 20° do 19,3 g wodoru sodoborowego w 600 ml eteru dwumetylowego dwuetylenoglikolu. Utworzony dwuboran wprowadza się podczas mieszania, utrzymywanego w ciągu całego przebiegu reakcji, do roztworu 111 g dwuetyloamidu kwasu 2-metoksy-4-allylofenoksyoctowego w 600 ml eteru dwumetylowego dwuetylenoglikolu, przy czym temperatura reakcji podnosi się z 20° do 43°. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 2 godzin do przereagowania, oziębiając ją do temperatury 20°. Następnie usuwa się nadmiar dwuboranu przez wprowadzanie azotu i wkrapla 250 ml wody z prędkością taką, żeby temperatura nie przekraczała 30°, po czym wkrapla się w temperaturze 20—30° w ciągu 40 minut roztwór 57,5 g wodorotlenku sodowego w 100 ml wody, a następnie do obecnie mętnej mieszaniny reakcyjnej w takim samym okresie czasu dodaje 151 g 30% nadtlenu wodoru, przy czym temperatura reakcyjna nie może przekraczać 57°. Tworzą się dwie warstwy, do których dodaje się 1,1 litra wody. Miesza się dalej w ciągu 2 godzin w temperaturze 20°, ekstrahuje otrzymaną mętną zawiesinę benzenem, przemycywa roztwór benzenowy 1n kwasem solnym, wodą, nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, po czym znowu wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Surowy produkt destyluje się pod ciśnieniem 0,0009 mm Hg. Otrzymuje się dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego, który przy tym ciśnieniu wrze w temperaturze 218—223°.

Przykład VI. a) Do roztworu 1,15 g sodu w 50 ml absolutnego etanolu dodaje się 7,7 g alkoholu wanililowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Do otrzymanego żółtego roztworu dodaje się 0,3 g jodku sodowego i 7,7 g morfolidu kwasu chlorooctowego i dalej ogrzewa do wrzenia w ciągu 4 1/2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną posiadającą odczyn obojętny odpa-

rowuje się w próżni w temperaturze 40°. Pozostałość zadaje się 90 ml mieszaniny benzyny, eteru i wody w stosunku 1:1:1 i odciąga utworzone kryształy. Po dokładnym przemyciu mieszaniną benzenu, eteru i wody (1:1:1), po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się czysty morfolid kwasu 2-metoksy-4-hydroksymetylo-fenoksyoctowego, o temperaturze topnienia 129—130°.

b) W sposób analogiczny do opisanego pod a) przez reakcję alkoholu waniliowego ewentualnie 2-metoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenolu z morfolidem kwasu chlorooctowego, z piperydem kwasu chlorooctowego i pirolididem kwasu chlorooctowego otrzymuje się piperydyd kwasu 2-metoksy-4-hydroksymetylo-fenoksyoctowego, o temperaturze topnienia 107—108° (z estru kwasu octowego i pentanu), pirolidyd kwasu 2-metoksy-4-hydroksymetylo-fenoksyoctowego, o temperaturze topnienia 114—115° (z chloroformu i estru kwasu octowego), morfolid kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 200—203° przy 0,07 mm Hg, n_D^{20} 1,5530, piperydyd kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 202—206°, przy ciśnieniu 0,0001 mm Hg, n_D^{20} 1,5506, oraz pirolidyd kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego o temperaturze wrzenia 217—218° przy ciśnieniu 0,001 mm Hg, n_D^{23} 1,5557.

Przykład VII. a) Do mieszaniny z 8,85 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego i 5,50 g dwuetyloamidu kwasu glikolowego wkrapla się podczas mieszania w ciągu 2 1/2 godziny 1,905 g wodorotlenku sodowego rozpuszczonego w 6 ml wody. Przez oziębianie wodą utrzymuje się temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach 20—25°. Po zakończonym dodawaniu ługu sodowego kontynuuje się mieszanie jeszcze w ciągu 4 godzin w temperaturze 20—25°. Następnie dodaje się 7,64 g 2-metoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenolu i 3,5 ml 12n ługu sodowego. Powstaje gęsta breja, która pod wpływem ogrzewania w temperaturze 80° przechodzi w roztwór. Po 10 minutach pozostawiania w spokoju w temperaturze 80° roztwór oziębia się do temperatury pokojowej, rozcieńcza 40 ml wody i mieszaninę reakcyjną ekstrahuje trzykrotnie, każdorazowo 40 ml chloroformu. Roztwór chloroformowy wytrząsa się kolejno 10 ml 10% ługu potasowego i 10% kwasu solnego; po czym przemywa wodą aż do reakcji obojętnej, suszy nad siarczanem sodowym i chloroform oddestylowuje w próżni.

Za pomocą jednorazowej destylacji pozostałości pod ciśnieniem 0,009 mm Hg otrzymuje się czysty dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 218—223° przy 0,009 mm Hg, n_D^{20} 1,5353.

b) W sposób analogiczny do opisanego pod a) z dwuetyloamidem kwasu glikolowego i 2-metoksy-4-hydroksymetylofenolu otrzymuje się dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-hydroksymetylo-fenoksyoctowego, o temperaturze topnienia 43—44° (z mieszaniny chlorku metylenu, eteru dwuetylowego i pentanu).

Przykład VII. a) 37,8 g kwasu chlorooctowe-

go rozpuszcza się w 400 ml 1n ługu sodowego, odparowuje w próżni i suszy 2 godziny w temperaturze 100° w wysokiej próżni. Następnie roztwór 9,2 g sodu w 600 ml absolutnego etanolu zadaje się 60 g alkoholu waniliowego, miesza 15 minut w temperaturze 50—60°, po czym dodaje krystaliczną sól sodową kwasu chlorooctowego i 0,3 g jodku potasu i ogrzewa w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu w próżni pozostałość rozpuszcza w 300 ml wody, sączy i zakwasza 50% kwasem siarkowym aż do reakcji kwaśnej na kongo. Następnie ekstrahuje się łącznie 900 ml etanolu, suszy nad siarczanem magnezu i znowu odparowuje w próżni. Otrzymaną olejową pozostałość rozpuszcza się w nasyconym roztworze kwaśnego węgla sodowego, osiem razy ekstrahuje, każdorazowo 100 ml eteru, po czym 50% kwasem siarkowym doprowadza wartość pH do 3 i ekstrahuje dziewięć razy, każdorazowo 100 ml eteru. Po przemyciu eterowego roztworu wodą, suszy się go nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Po wysuszeniu w wysokiej próżni otrzymuje się analitycznie czysty kwas 2-metoksy-4-hydroksymetylo-fenoksyoctowy, który zawiera jeszcze nieco alkoholu waniliowego.

b) Roztwór 8,48 g otrzymanego sposobem podanym pod a) kwasu 2-metoksy-4-hydroksymetylo-fenoksyoctowego w 100 ml absolutnego chlorku metylenu zadaje się podczas mieszania, w temperaturze 0° 1,96 g 100% dwuetyloaminy w 20 ml absolutnego chlorku metylenu. Po dodaniu lodowatego roztworu 8,4 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 100 ml absolutnego chlorku metylenu miesza się 3 godziny w temperaturze 0°, a następnie 14 godzin w temperaturze pokojowej. Ażeby rozłożyć nadmiar dwucykloheksylokarbodwuimidu, dodaje się do roztworu kilka kropel kwasu octowego, odsącza dwucykloheksylomocznik i przemywa przesącz 100 ml 2n kwasu solnego, 100 ml wody i 100 ml lodowatego 2n ługu sodowego i 100 ml wody. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje się w próżni, olejową pozostałość rozpuszcza w małej ilości acetonu i odsącza resztki dwucykloheksylomocznika. Po ponownym odparowaniu w próżni pozostałość znowu rozpuszcza się w chlorku metylenu, przemywa 50 ml 2n kwasu solnego, 50 ml wody, 50 ml 2n ługu sodowego i 50 ml wody, odbarwia węglem aktywnym i znowu odparowuje. Po trzykrotnej destylacji pozostałości pod ciśnieniem 0,0007 mm Hg i po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu, eteru etylowego i pentanu otrzymuje się czysty dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-hydroksymetylo-fenoksyoctowego o temperaturze topnienia 43—44°.

Przykład IX. a) Roztwór 41,7 g dwuetyloamidu kwasu 2-metoksy-4-allilo-fenoksyoctowego w 150 ml absolutnego chloroformu dodaje się w temperaturze 0° przy stałym mieszaniu do zawiesiny z 33,3 g 82% kwasu nadftalowego w 3 litrach absolutnego chloroformu. Po 90 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej odsącza się części nierozpuszczalne, przesącz odparowuje w próżni w temperaturze 45° i pozostałość rozpuszcza w 500 ml benzenu. Następnie roztwór benzenowy dokładnie przemywa się nasyconym roztworem kwaśnego

węglań sodowego, suszy nad siarczanem magnezu i znowu odparowuje w próżni. Po trzykrotnej frakcjonowanej destylacji pozostałości pod ciśnieniem 0,0005 mm Hg otrzymuje się czysty dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(2',3'-epoksypropyleno)-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 167,5—171° przy ciśnieniu 0,0005 mm Hg, n_D^{20} 1.5340.

b) 5,5 g wytworzonego sposobem podanym pod a) epoksydu uwodarnia się katalitycznie w obecności 2 g niklu Raney'a w temperaturze 145—155° pod ciśnieniem 70 atmosfer. Po godzinie uwodornianie jest zakończone. Po odsączeniu katalizatora i oddestylowaniu rozpuszczalnika w próżni pozostałość stanowi surowy dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksy-propylo)-fenoksyoctowego, który oczyszcza się przez jednorazową frakcjonowaną destylację w wysokiej próżni. Otrzymany produkt wrze w temperaturze 173° przy ciśnieniu 0,001 mm Hg n_D^{20} 1.5349.

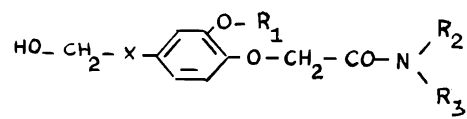
Przykład X. 4,1 g dwuetyloamidu kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksy-1'-propenylo)-fenoksyoctowego uwodarnia się katalitycznie w 100 ml absolutnego etanolu w obecności 3 g niklu Raney'a, w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem. Po 2 godzinach uwodornianie jest zakończone. Po odsączeniu katalizatora i odparowaniu przesączu w próżni otrzymuje się olej, który poddaje się jednorazowej frakcjonowanej krystalizacji w wysokiej próżni i uzyskuje czysty dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-(3'-hydroksypropylo)-fenoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 173° przy ciśnieniu 0,001 mm Hg, n_D^{20} 1.5352.

Zastrzeżenia patentowe

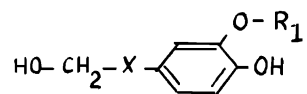
1. Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu fenoksyoctowego, o wzorze ogólnym 1, w którym

X oznacza bezpośrednie wiązanie, grupę metylenową ($-\text{CH}_2-$), R_1 i R_2 oznaczają niższe grupy alkilowe, R_3 oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksylową lub R_2 i R_3 razem z azotem i ewentualnie z atomem tlenu jako członem pierścienia oznaczają nasyconą, heterocykliczną resztę o 5—7 członach pierścienia, **znamienny tym**, że podstawiony fenol o wzorze ogólnym 2, w którym X i R_1 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, w obecności środka wiążącego kwas lub sól tego fenolu wprowadza się w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem związku hydroksylowego o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

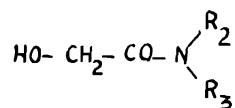
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że podstawiony kwas fenoksyoctowy o wzorze ogólnym 4, w którym X i R_1 mają znaczenie podane w zastrz. 1 lub zdolną do reakcji pochodną tego kwasu wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że aldehyd o wzorze ogólnym 6, w którym X, R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1 redukuje się do odpowiedniego związku hydroksylowego.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że podstawiony fenyloalken o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, w znany sposób przeprowadza się w odpowiedni ω -fenyloalkanol.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że podstawiony związek hydroksypropenyli o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, redukuje się do odpowiedniego związku hydroksylowego.



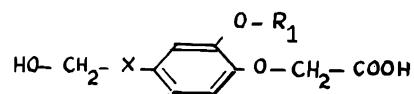
wzór 1



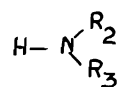
wzór 2



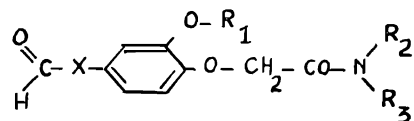
wzór 3



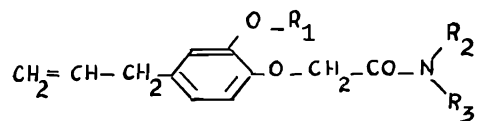
wzór 4



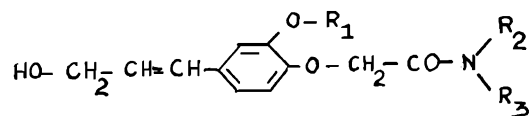
wzór 5



wzór 6



wzór 7



wzór 8