

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66 888

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12o,11

Zgłoszono: 04.XII.1967 (P 123 898)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07c 63/52

Opublikowano: 15.III.1973

UKD

CZYTELNIA

Twórca wynalazku: John Stuart Nicholson

Właściciel patentu: Boots Pure Drug Company Limited, Nottingham
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania kwasów α -fenylopropionowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów α -fenylopropionowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę o wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy o 2—6 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—7 atomach węgla lub grupę fenoksyłową, albo R oznacza grupę o wzorze 3, w którym R² i R³ oznaczają atomy wodoru lub chlorowca albo rodniki alkilowe, przy czym R² i R³ mogą być jednakowe lub różne.

W opisach patentowych nr 39893 i nr 54795 opisano kilka sposobów wytwarzania kwasów α -fenylopropionowych, mających cenne właściwości przeciwzapalne i/lub znieczulające i/lub przeciwdziałające zwolnionym ruchom.

Sposób omówiony w opisie patentowym nr 38893 polega na tym, że acetylofenon poddaje się reakcji z ciekłym cyjanowodorem i otrzymaną cyjanohydrynę poddaje reakcji z jodowodorem i fosforem. Stosowanie cyjanowodoru, zwłaszcza w skali przemysłowej, jest jednak bardzo niebezpieczne. Inną wadą tego procesu jest to, że reakcja z cyjanowodorem jest reakcją odwracalną i w praktyce otrzymuje się cyjanohydrynę z dość małą wydajnością. Również i druga faza procesu nie przebiega z dobrą wydajnością, nawet przy stosowaniu najkorzystniejszych warunków.

Sposób według wynalazku nie ma opisanych wyżej wad i umożliwia łatwe wytwarzanie kwasów α -fenylopropionowych o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przy czym wy-

2

dajność tego procesu jest wysoka. Sposób ten polega na tym, że acetofenon o ogólnym wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przeprowadza się w hydantoinę o ogólnym wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie i następnie hydrolizuje ją, otrzymując α -aminokwas o ogólnym wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Kwas ten alkiluje się, otrzymując α -dwualkiloaminokwas o wzorze 7, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R⁴ i R⁵ oznaczają rodniki alkilowe, po czym związek o wzorze ogólnym 7 redukuje się do kwasu α -fenylopropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Produkty pośrednie o wzorach ogólnych 5, 6 i 7 są związkami nowymi.

Przemianę acetofenonu o wzorze 4 w hydantoinę o wzorze 5 przeprowadza się metodą Butcherera-Bergsa, która polega na reakcji ketonu z cyjankiem metalu alkalicznego i węglanem amonu o organicznym rozpuszczalniku, takim jak wodny roztwór etanolu, glikol etylenowy, etanoloamina lub dioksan. Najkorzystniej przemianę tę prowadzi się w wodnym roztworze etanolu, w temperaturze około 60°C, stosując 2 mole cyjanku potasu i 4 mole węglanu amonu na 1 mol acetofenonu.

Pierścień hydantoinowy można otworzyć w wyniku hydrolizy w obecności kwasu lub zasady, przy czym najkorzystniej hydrolizę prowadzi się

w środowisku alkalicznym. Hydrolizę można prowadzić w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w obecności na przykład wodorotlenku baru lub wodorotlenku sodu, albo w wyższej temperaturze pod zwiększonym ciśnieniem lub pod ciśnieniem atmosferycznym w wysokowrzącym rozpuszczalniku, takim jak glikol etylenowy. Aminokwas o wzorze 6 wyodrębnia się przez wytrącenie z roztworu w punkcie izoelektrycznym, lub przez dodanie nadmiaru kwasu solnego i oddzielenie nierozpuszczalnego chlorowodoru aminokwasu.

Alkilowanie aminokwasu o wzorze 6 można prowadzić znanymi metodami, na przykład ogrzewając pod chłodnicą zwrotną z formaldehydem i kwasem mrówkowym, w celu otrzymania dwumetyloaminokwasu, a następnie odparowując mieszaninę poreakcyjną do sucha.

Otrzymany dwumetyloaminokwas o wzorze 7 redukuje się znanymi metodami, takimi jak uwodornienie katalityczne przy użyciu katalizatora palladowego, osadzonego na węglu drzewnym, lub przez działanie sodem metalicznym w ciekłym amoniaku.

Reakcje te przebiegają w sposób podany schematycznie na rysunku, a sposób według wynalazku jest dokładniej wyjaśniony w następującym przykładzie.

Przykład A. 17,6 g 4-izobutyloacetofenonu, 185 ml etanolu, 125 ml wody, 45,5 g węglanu amonowego i 13 g cyjanku potasowego miesza się w ciągu 19 godzin w temperaturze 62–63°C, po czym oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje wody do objętości 400 ml i oziębia zawiesinę do temperatury poniżej 20°C. Odsącza się otrzymany osad, przemycza go wodą, a następnie eterem i suszy w temperaturze 110°C, po czym przekrystalizowuje z octanu etylu, otrzymując 5-/4-izobutylofenilo/-5-metylohydantoinę o temperaturze topnienia 180–183°C. Produkt zawiera C — 68,3%, H — 7,6%, N — 11,4%, podczas gdy wzorowi $C_{14}H_{18}N_2O_2$ odpowiada zawartość: C — 68,3%, H — 7,6%, N — 11,4%.

W podobny sposób z odpowiednich acetofenonów otrzymuje się następujące pochodne hydantoiny:

5-/4-cykloheksylofenilo/-5-metylohydantoinę o temperaturze topnienia 230–234°C. W produkcie tym znaleziono: C — 71,0%, H — 7,8%, N — 10,6%, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{20}N_2O_2$ odpowiada skład C — 70,5%, H — 7,4%, N — 10,3%.

5-/2-fluoro-4-bifenylo/-5-metylohydantoinę o temperaturze topnienia 263–266°C, zawierającą: N — 10%, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{13}FN_2O_2$ odpowiada zawartość N — 9,9%.

B. 5 g 5-/4-izobutylofenilo/-5-metylohydantoiny, 3 g wodorotlenku sodowego i 30 ml wody ogrzewa się pod zwiększonym ciśnieniem w temperaturze 160–170°C w ciągu 4 godzin. Otrzymany osad ekstrahuje się gorącą wodą i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, otrzymując osad, który następnie rozpuszcza się ponownie. Roztwór doprowadza się do punktu izoelektrycznego (wartość pH około 5) dodając wodorotlenku amonowego, odsącza osad, przemycza go wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując kwas 2-

amino-2-/4-izobutylofenilo/propionowy o temperaturze topnienia 292–294°C. Produkt ten rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym i odparowuje do sucha, a krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje z 5n kwasu solnego, otrzymując chlorowodorek kwasu 2-amino-2-/4-izobutylofenilo/propionowego, który rozkłada się w temperaturze topnienia wynoszącej 270°C. Produkt ten zawiera Cl — 13,9%, N — 5,7%, podczas gdy wzorowi $C_{13}H_{19}NO_2HCl$ odpowiada zawartość Cl — 13,8%, N — 5,4%.

Reakcję opisaną w ustępie B można też prowadzić w ten sposób, że 10 g 5-/4-izobutylofenilo/-5-metylohydantoiny, roztwór 8,5 g wodorotlenku sodowego w 10 ml wody i 150 ml glikolu dwumetylenowego utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 140–150°C w ciągu 4 godzin, po czym oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem glikol, pozostałość chłodzi i traktuje lodowatym kwasem octowym aż do osiągnięcia wartości pH = 5. Otrzymany osad odsącza się, przemycza wodą i suszy, otrzymując kwas 2-amino-2-/4-izobutylofenilo/-propionowy o temperaturze topnienia 291–293°C. Produkt ten jest identyczny z produktem opisanym w ustępie B.

W analogiczny sposób z odpowiednich pochodnych hydantoiny otrzymuje się następujące chlorowodorki kwasów 2-aminopropionowych:

Chlorowodorek kwasu 2-amino-2-/4-cykloheksylofenilo/propionowego, rozkładający się w temperaturze topnienia wynoszącej 275–278°C. W produkcie tym znaleziono N — 4,8%, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{21}NO_2HCl$ odpowiada zawartość N — 4,9% i chlorowodorek kwasu 2-amino-2-/2'-fluoro-4-bifenylo/propionowego, rozkładający się w temperaturze topnienia wynoszącej 261–263°C. W produkcie tym znaleziono: Cl — 11,7%, N — 4,9%, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{14}FNO_2HCl$ odpowiada zawartość Cl — 12%, N — 4,7%.

C. 2,2 g kwasu 2-amino-2-/4-izobutylofenilo/propionowego, 4 ml kwasu mrówkowego i 2,5 ml 40% aldehydu mrówkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 minut, otrzymując klarowny roztwór, który odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Wykrystalizowaną żywicę uciera się na proszek, przemycza acetonem i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując kwas 2-dwumetyloamino-2-/4-izobutylofenilo-propionowy, rozkładający się w temperaturze topnienia 232–235°C. W produkcie tym znaleziono C — 72,5%, H — 9,6%, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{23}NO_2$ odpowiada zawartość C — 72,3%, H — 9,2%.

W podobny sposób z odpowiednich kwasów 2-aminopropionowych otrzymuje się następujące kwasy-2-dwumetyloaminopropionowe:

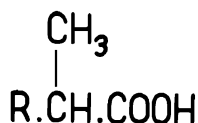
kwas 2-dwumetyloamino-2-/4-cykloheksylofenilo/propionowy, rozkładający się w temperaturze topnienia 242°C. W produkcie tym znaleziono N — 5,0%, podczas gdy wzorowi $C_{17}H_{25}NO_2$ odpowiada zawartość N — 5,1% i chlorowodorek kwasu 2-dwumetyloamino-2-/2'-fluoro-4-bifenylo/propionowego, rozkładający się w temperaturze topnienia 240–241°C, w produkcie tym znaleziono Cl — 10,8%, N — 4,2%, podczas gdy wzorowi $C_{17}H_{18}FNO_2HCl$ odpowiada zawartość Cl — 11,0%, N — 4,3%.

D. 1 g kwasu 2-dwumetyloamino-2-/4-izobutylofenylo/-propionowego oraz 0,25 g 10% zawiesiny katalizatora palladowego na węglu drzewnym w 20 ml etanolu miesza się w ciągu 2¹/₂ godziny w temperaturze 78°C, doprowadzając wodór. Gdy wodór (120 ml) zostaje pochłonięty, odsącza się katalizator, a przesącz odparowuje i żywiczną pozostałość rozpuszcza w wodzie zakwaszonej kwasem solnym. Dodaje się zarodków krystalicznych, wytrącone kryształy oddziela, przemywa wodą, suszy i przekryształizowuje z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 62—68°C. Otrzymuje się kwas 2-/4-izobutylofenylo-propionowy o temperaturze topnienia 74—76°C, która nie obniża się po dodaniu próbki autentycznego kwasu 2-/4-izobutylofenylo/propionowego.

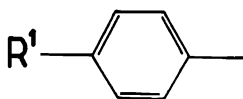
W podobny sposób, z odpowiednich kwasów 2-dwumetyloaminopropionowych otrzymuje się kwas 2-/4-cykloheksylofenylo/propionowy i kwas 2-/2'-fluoro-4-bifenylo/propionowy.

Zastrzeżenia patentowe

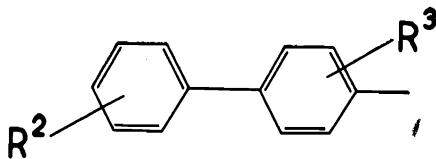
1. Sposób wytwarzania kwasów α-fenylopropionowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę o wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy o 2—6 atomach węgla, rodnik cykloalkilo-



Wzór 1



Wzór 2



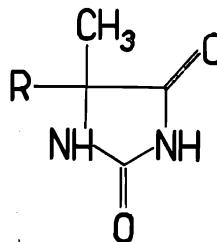
Wzór 3

wy o 3—7 atomach węgla lub grupę fenoksyłową, albo R oznacza grupę o wzorze 3, w którym R² i R³ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub chlorowca albo rodniki alkilowe, **znamienny tym**, że acetofenon o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przeprowadza się przez działanie cyjankiem metalu alkalicznego i węglanu amonowego w rozpuszczalniku organicznym, takim jak wodny roztwór etanolu, glikol etylenowy, etanoloamina lub dioksan, w hydantoinę, o ogólnym wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, po czym hydantoinę hydrolizuje się w obecności kwasu lub zasady otrzymując α-aminokwas o wzorze ogólnym 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, który następnie alkiluje się w znany sposób, otrzymując związek o wzorze ogólnym 7, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R⁴ i R⁵ oznaczają rodniki alkilowe i produkt ten redukuje się przez katalityczne uwodornianie w znany sposób do kwasu α-fenylopropionowego.

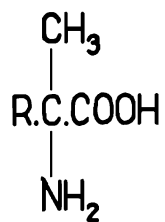
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że aminokwas o wzorze 6, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 1, alkiluje się formaldehydem i kwasem mrówkowym do związku o wzorze 7, w którym R⁴ i R⁵ oznaczają rodniki metylowe, a R ma wyżej podane znaczenie.



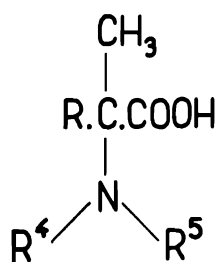
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7

