

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Kl. 12 q, 14/04

Zgłoszono: 12.XII.1964 (P 106 603)

Pierwszeństwo: 17.XII.1963 Stany Zjedno-  
czone Ameryki

MKP C 07 c

59/26

Opublikowano: 20.VII.1967

UKD

Twórca wynalazku: Everett Maynard Schultz

Właściciel patentu: Merck & Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone  
Ameryki)Sposób wytwarzania kwasów 4-(2-metylenoalkanoilo)-fenoksy-  
-octowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kwa-  
sów [4-(2-metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowych o  
wzorze 1, w którym R oznacza wodór, niższy alk-  
kil, np. metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl itp.,  
niższy alkil podstawiony grupą trójfluorometylo-  
wą np. 2,2,2-trójfluoroetyl itp., cykloalkil np. cy-  
klopentyl, cykloheksyl itp., grupę o wzorze 3, w  
którym X<sup>1</sup> oznacza wodór, chlorowec, niższy  
alkil lub niższą grupę alkoksylową, lub grupę o  
wzorze 4, w którym X<sup>1</sup> ma wyżej podane znacze-  
nie, R<sup>1</sup> oznacza wodór lub niższy alkil np. metyl,  
etyl, propyl, butyl itp., X oznacza wodór, chlo-  
rowiec, niższy alkil np. metyl, etyl, izopropyl itp.,  
niższą grupę alkoksylową, np. metoksyłową, eto-  
ksylową, propoksyłową, przy czym dwa rodniki  
X przy sąsiednich atomach węgla pierścienia ben-  
zenowego mogą być połączone i tworzyć dwu-  
wartościowy rodnik węglowodorowy o 3—4 ato-  
mach węgla np. trójmetylen, czterometylen, 1,3-  
-butadienylen ( $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ) itp., m  
oznacza wszędzie liczbę całkowitą 1—4, a n ozna-  
cza liczbę całkowitą 1—5.

Związki o wzorze 1 mają właściwości moczo-  
pędne i mogą znaleźć zastosowanie przy leczeniu  
stanów wywołanych nadmiernym zatrzymywaniem  
płynów w organizmie, na przykład przy leczeniu  
obrzęków wywołanych przewlekłą niewydolnością  
krążenia.

Sposób według wynalazku polega na utlenianiu  
kwasu [4-(1-hydroksy-2-metylenoalkilo)-fenoksy]-

2

-octowego o wzorze 2, w którym R, R<sup>1</sup>, X i m ma-  
ją znaczenie wyżej podane w warunkach zapew-  
niających przeprowadzenie grupy 1-hydroksy w  
odpowiednią grupę karbonylową. Związkiem wyj-  
ściowym jest niepodstawiony lub podstawiony  
kwas [4-(1-hydroksy-2-metylenoalkilo)-fenoksy]-  
-octowy, przy czym z możliwych podstawników  
wykluczone są tylko grupy, które drogą utlenia-  
nia mogłyby wytworzyć niepożądane związki  
uboczne. Dobór odpowiedniego utleniacza jest  
dowolny. Stwierdzono jednak, że szczególnie od-  
powiednimi środkami utleniającymi są trójtlenek  
chromu w rozpuszczalniku obojętnym, np. w pi-  
rydynie, oraz orto-chloranil. Proces utleniania  
przebiega najlepiej w temperaturze pokojowej.  
Jako rozpuszczalnik stosuje się dowolny obojętny  
rozcieńczalnik (czyli taki, który nie spowoduje  
przestawienia grupy hydroksylowej w karbinol  
oraz nie ulegnie utlenianiu podczas reakcji); do-  
bre wyniki osiągnięto przy zastosowaniu chloro-  
formu, benzenu i czterochloru węgla.

Według wynalazku korzystnie poddaje się utle-  
nianiu karbinol o wzorze 5, w którym R oznacza  
niższy alkil np. metyl, etyl itp. lub podstawiony  
niższy alkil np. niższy alkil podstawiony grupą  
trójchlorowcometylową jak 2,2,2-trójfluoroetyl itp.,  
R<sup>1</sup> oznacza wodór lub niższy alkil, X oznacza  
wodór, chlorowec np. chlor, brom itp. lub niższy  
alkil np. metyl, etyl itp. przy czym dwa rodniki  
X przy sąsiednich atomach węgla pierścienia ben-

zenowego mogą tworzyć ewentualnie łańcuch 1,3-butadienylowy ( $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ), a m oznacza liczbę całkowitą 1—2.

Otrzymane sposobem według wynalazku kwasy [4-(metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowe można następnie przeprowadzać w sole addycyjne. Sole te wytwarza się na drodze reakcji kwasów [4-(metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowych z zasadą, przy czym odpowiednimi zasadami są wodorotlenki, węglany itp. metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, amoniak, aminy, takie jak jedno-, dwu- lub trójalkiloaminy, piperydyna itp. Na ogół można stosować dowolną zasadę łączącą się z kwasem jednokarboksylowym z tym, że kation musi być nietoksyczny i przyswajalny przez organizm bez powodowania szkodliwych efektów ubocznych oraz nie posiadać właściwości niezgodnych z moczopędnym działaniem kwasów fenoksyoctowych. Wiele możliwych do zastosowania zasad odpowiada pod względem funkcjonalnym (działanie moczopędne) kwasom fenoksyoctowym.

Stosowane jako związki wyjściowe kwasy [4-(1-hydrokso-2-metylenoalkilo)-fenoksy]-octowe o wzorze 2 wytwarza się na drodze reakcji halogenku winylomagnezowego z kwasem (4-formylofenoksy)-octowym według schematu 1, w którym R, R<sup>1</sup> X i m mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika np. czterowodorofuranu w temperaturze 0°—10°C.

Stosowany w powyższej syntezie jako związek wyjściowy kwas (4-formylofenoksy)-octowy wytwarza się na drodze reakcji fenolu lub odpowiednio podstawionego fenolu, z cyjanowodorem i gazowym chlorowodorem w obecności bezwodnego chlorku glinowego. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku obojętnym, np. w roztworze benzenowym. Wytworzony 4-formylofenol poddaje się następnie reakcji z kwasem 2-chlorowocetowym w obecności zasady, przy czym korzystnie kwas ten i zasadę dodaje się stopniowo do 4-formylofenolu lub podstawionego 4-formylofenolu tak, aby mieszanina reakcyjna pozostawała zasadniczo obojętna. Odpowiednią zasadą jest na przykład rozcieńczony roztwór wodorotlenku sodowego.

Halogenek winylomagnezowy o wzorze 6, w którym R i R<sup>1</sup> mają znaczenie wyżej podane, wy-

twarza się na drodze reakcji metalicznego magnezu z halogenkiem winylu, ewentualnie odpowiednio podstawionym.

Poniższe przykłady objaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. W kolbie wyposażonej w chłodnicę chłodzoną bezwodną mieszaniną lodu z acetonem, wkraplacz, rurkę doprowadzającą azot i mieszadło, umieszcza się 6 g (0,25 mola) magnezu. Po przemyciu reaktora azotem, utrzymuje się powolny strumień azotu i dodaje 5 ml roztworu 19 g (0,25 mola) 2-chloropropenu w 100 ml czterowodorofuranu oraz 0,5 ml bromku etylu. Po rozpoczęciu reakcji dodaje się pozostałą część roztworu 2-chloropropenu z taką prędkością, by temperatura wynosiła około 50°C. Następnie ogrzewa się mieszaninę w tej temperaturze w ciągu 45 minut, a po ochłodzeniu do temperatury 0°—10°C, otrzymuje się roztwór chlorku 2-propenylomagnezowego.

Zastępując 2-chloropropen 2-chloro-butenem-1, 3-chloro-pentenem-2, 2-chloro-4,4,4-trófluorobutenem-1, 2-chloro-pentenem-2, 1-fenyl-1-bromoetylenem, 1-cykloheksylo-1-chloroetylenem, 3-fenyl-2-chloro-propenem-1 i 2-metylo-3-chlorohexanem-2, otrzymuje się odpowiednie halogenki alkenylomagnezowe.

Przykład II. Do wytworzonego w przykładzie I roztworu chlorku 2-propenylomagnezowego dodaje się, mieszając, 18 g (0,1 mola) kwasu (4-formylofenoksy)-octowego w 50 ml czterowodorofuranu z taką prędkością, by utrzymać temperaturę w granicach 0°—10°C. Mieszaninę tę miesza się w ciągu dalszej godziny, a następnie, mieszając i ochładzając, wlewa do 200 ml nasyconego roztworu chlorku amonowego. Po usunięciu warstwy czterowodorofuranowej, wysuszeniu jej nad siarczanem sodowym, odparowaniu czterowodorofuranu i przedestylowaniu osadu pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się kwas [4-(1-hydrokso-2-metylenopropyl)-fenoksy]-octowy.

Przykład III. Produkt z przykładu II wytwarza się podobnie, zastępując chlorek 2-propenylomagnezowy chlorkiem 2-propenylolitym.

Do roztworu 0,25 mola chlorku 2-propenylolitymowego w eterze dodaje się jak poprzednio 0,1 mola kwasu (4-formylofenoksy)-octowego. Mieszaninę tę miesza się w ciągu dalszej godziny, a następ-

Tablica I

| Przykład | R                                  | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup>                              | X <sup>3</sup>  | Temperatura topnienia produktu °C |
|----------|------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| V        | H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -    | H               | H               | Cl             | H                                           | Cl              | 109—111                           |
| VI       | H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -    | H               | H               | Cl             | Cl                                          | Cl              | 124,5—125,5                       |
| VII      | H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -    | H               | H               | Cl             | CH <sub>3</sub>                             | CH <sub>3</sub> | 83,5—84,5                         |
| VIII     | H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -    | CH <sub>3</sub> | H               | Cl             | Cl                                          | Cl              | 124,5—125,5                       |
| IX       | H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -    | H               | H               | Cl             | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ |                 | 106—109                           |
| X        | H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -    | H               | H               | Cl             | CH <sub>3</sub>                             | Cl              | 113—114                           |
| XI       | H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -    | H               | H               | Cl             | Cl                                          | CH <sub>3</sub> | 89—91                             |
| XII      | F <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> - | H               | H               | Cl             | CH <sub>3</sub>                             | CH <sub>3</sub> | 82—84                             |
| XIII     | H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | Br             | H                                           | Cl              | 95—97                             |

nie, mieszając i ochładzając, wlewa do 200 ml nasyconego roztworu chlorku amonowego. Po usunięciu warstwy czterowodorofuranowej, wysuszeniu jej nad siarczanem sodowym, odparowaniu czterowodorofuranu i przedestylowaniu osadu pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się kwas [4-(1-hydroksy-2-metylenopropyl)-fenoksy]-octowy.

Przykład IV: W 182 ml chloroformu rozpuszcza się 2,46 g (0,01 mola) orto-chloranilu, po czym dodaje się 2,2 g (0,01 mola) kwasu [4-(1-hydroksy-2-metylenopropyl)-fenoksy]-octowego i pozostawia się tę mieszaninę na 16 godzin w ciemności. Następnie przepuszcza się mieszaninę reakcyjną przez krótką kolumnę z tlenkiem glinowym i eluuje chloroformem, przy czym hydrochinonowy produkt uboczny pozostaje w kolumnie. Po odparowaniu roztworu i przekrystalizowaniu osadu z benzenu, otrzymuje się kwas [4-(2-metylenopropionyl)-fenoksy]-octowy o temperaturze topnienia 124,5–126,5°C.

Postępując jak w przykładzie II, lecz zastępując kwas (4-formylofenoksy)-octowy i halogenek propenylomagnezowy odpowiednio podstawionym kwasem (4-formylofenoksy)-octowym i halogenkiem alkenylomagnezowym, otrzymuje się odpowiednio podstawione kwasy [4-(1-hydroksy-2-metylenopropyl)-fenoksy]-octowe, które następnie przeprowadza się w odpowiednie kwasy [4-(2-metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowe jak w przykładzie IV. Reakcje te przebiegają według schematu 2. Rodzaje podstawników oraz temperaturę topnienia produktu podaje tablica I.

Powyższe przykłady nie ograniczają zakresu wynalazku, który obejmuje również stosowanie innych odpowiednich reagentów.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasów [4-(2-metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowych o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, niższy alkil, niższy alkil podstawiony grupą trójfluorometylową, cykloalkil, grupę o wzorze 3, w którym X<sup>1</sup> oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil lub niższą grupę alkoksylową, albo grupę o wzorze 4, w którym X<sup>1</sup> ma wyżej podane znaczenie, R<sup>1</sup> oznacza wodór lub niższy alkil, X oznacza wodór, chlorowiec, niższy alkil lub niższą grupę alkoksylową, przy czym dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego mogą być połączone i tworzyć łańcuch o 3–4 atomach węgla, m oznacza wszędzie liczbę całkowitą 1–4, a n oznacza liczbę całkowitą 1–5, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R, R<sup>1</sup>, X i m mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji utleniania.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwasy [4-(2-metylenoalkanoilo)-fenoksy]-octowe o wzorze 7, w którym R oznacza niższy alkil lub niższy alkil podstawiony grupą trój-

chlorowcometylową, R<sup>1</sup> oznacza wodór lub niższy alkil, X oznacza wodór, chlorowiec lub niższy alkil, przy czym dwa rodniki X przy sąsiednich atomach węgla pierścienia benzenowego mogą być ewentualnie połączone i tworzyć łańcuch 1,3-butadienylowy, a m oznacza liczbę całkowitą 1–2, wytwarza się na drodze utleniania związku o wzorze 5, w którym R, R<sup>1</sup>, X i m mają wyżej podane znaczenie.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenopropionyl)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze utleniania kwasu [4-(1-hydroksy-2-metylenopropyl)-fenoksy]-octowego.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3-chloro-4-(2-metylenobutyryl)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze utleniania kwasu [3-chloro-4-(1-hydroksy-2-metylenobutyryl)-fenoksy]-octowego.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyryl)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze utleniania kwasu [2,3-dwuchloro-4-(1-hydroksy-2-metylenobutyryl)-fenoksy]-octowego.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwumetylo-4-(2-metylenobutyryl)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze utleniania kwasu [2,3-dwumetylo-4-(1-hydroksy-2-metylenobutyryl)-fenoksy]-octowego.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-etylidobutyryl)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze utleniania kwasu [2,3-dwuchloro-4-(1-hydroksy-2-etylideno)-fenoksy]-octowego.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [4-(2-metylenobutyryl)-1-naftyloksy]-octowy wytwarza się na drodze utleniania kwasu [4-(1-hydroksy-2-metylenobutyryl)-1-naftyloksy]-octowego.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2-chloro-3-metylo-4-(2-metylenobutyryl)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze utleniania kwasu [2-chloro-3-metylo-4-(1-hydroksy-2-metylenobutyryl)-fenoksy]-octowego.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2-chloro-3-metylo-4-(2-metylenobutyryl)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze utleniania kwasu [2-chloro-3-metylo-4-(1-hydroksy-2-metylenobutyryl)-fenoksy]-octowego.
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [2,3-dwumetylo-4-(2-metyleno-3-trójfluorometylopropionyl)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze utleniania kwasu [2,3-dwumetylo-4-(1-hydroksy-2-metyleno-3-trójfluorometylopropionyl)-fenoksy]-octowego.
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas [3-chloro-4-(2-izopropylidenobutyryl)-fenoksy]-octowy wytwarza się na drodze utleniania kwasu [3-chloro-4-(1-hydroksy-2-izopropylidobutyryl)-fenoksy]-octowego.