

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

97702

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.10.1974 (P. 174525)

Pierwszeństwo: 03.10.1973 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 03.11.1975

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1978

MKPC07c 147/14

Int. Cl.²
C07C 147/14

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck Co., Inc, Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-indenilo-3-octowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 3-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-indenilo-3-octowego.

Kwas powyższy jest znanym związkem o działaniu przeciwwzapalnym, opisanym w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 654 349. Dotychczas związek powyższy wytwarzano na drodze reakcji Claisena kondensując odpowiednio podstawiony benzaldehyd z estrem kwasu octowego lub wykorzystując reakcję Reformatsky'ego polegającą na kondensacji benzaldehydu z estrem kwasu α -chlorowcopropionowego. Otrzymany nienasycony ester poddawano redukcji i hydrolizie otrzymując kwas β -arylopropionowy, a następnie po zamknięciu pierścienia uzyskiwano indanon, do którego podstawiono łańcuch boczny w reakcji Reformatsky'ego lub Wittiga. Otrzymuje się kwas indenilooctowy lub jego ester, do którego wprowadza się podstawnik w pozycję 1 na drodze reakcji powyższego kwasu lub estru z aromatycznym aldehydem lub ketonem, a następnie po odwodnieniu uzyskuje się pożądaną kwas indenilooctowy.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest nowy sposób wytwarzania kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/indenilo-3-octowego.

Sposób według wynalazku polega na tym, że ketal 3,3'-0-etylenowy 5-fluoro-2-metyloindanodionu-1,3 poddaje się kondensacji z halogenkiem p-metylosulfinylobenzylomagnezowym, z następnym odwodnieniem, albo z p-metylosulfinylobenzylideno-

2

trójfenylofosforanem, przy czym otrzymuje się ketal 3,3'-0-etylenowy 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-indanu, który hydrolizuje się do 5-fluoro-2-metylo-1/p-metylosulfinylobenzylideno/-indanonu-3, który z kolei poddaje się kondensacji kwasem cyjanooctowym.

Sposobem według wynalazku najpierw poddaje się ketal 3,3'-0-etylenowy 5-fluoro-2-metyloindanodionu-1,3 reakcji nukleofilowego przyłączenia grupy benzyldenowej, posługując się reakcją Grignarda lub Wittiga. Otrzymany ketal 3,3'-0-etylenowy 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/indanu hydrolizuje się otrzymując 5-fluoro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/indanon-3. W przypadku reakcji Grignarda ketal 3,3'-0-etylenowy 5-fluoro-2-metyloindanodionu-1,3 poddaje się reakcji z halogenkiem (chlorkiem lub bromkiem) p-metylosulfinylobenzylomagnezowym w temperaturze 0–100°C, korzystnie 20–60°C w ciągu 1–6 godzin, korzystnie 1–1,5 godziny. Proces prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak eter etylowy, czterowodorofuran, dioksan, cykloheksan lub heksan. Odczynnik Grignarda można, w razie potrzeby, izolować stosując znane sposoby, a następnie poddawać reakcji z ketalem w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak benzen, toluen, ksylen lub cykloheksan, w temperaturze 0–100°C, w ciągu 1–5 godzin. Następnym etapem jest reakcja ze środkiem odwadniającym, takim jak pięciochlorek lub pięciotlenek fosforu,

kwasy polifosforowe lub p-toluenosulfonowe albo cykloheksylokarbodwuimid, w temperaturze 20–100°C. Korzystnie jest prowadzić jednak reakcję między związkiem Grignarda i ketalem, stosując eter etylowy lub czterowodorofuran, w temperaturze 0–20°C i czas 1–2 godzin. Do odwadniania korzystnie jest stosować pięciotlenek lub pięciochlorek fosforu w benzenu i prowadzić proces w temperaturze 50–100°C, w ciągu 0,25–2 godzin.

W przypadku reakcji Wittiga proces prowadzi się działając na ketal 3,3'-0-etylenowy 5-fluoro-2-metyloindanodion-1,3 odpowiednim aryloalkilodenofofosforanem, zwłaszcza p-metylosulfinylobenzylidenotrójfenylofosforanem, w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak eter etylowy, czterowodorofuran lub dioksan, w ciągu 1–12 godzin. Stężenie substratów nie ma zasadniczego znaczenia i może wynosić 1,1–2 mole odczynnika Wittiga na 1 mol ketonu. Otrzymany ketal 3,3'-0-etylenowy 5-fluoro-2-metylo-1-p-metylosulfinylobenzylideno-/indanu hydroлізуje się do 5-fluoro-2-metylo-1-p-metylosulfinylobenzylideno-/indanonu-3. Proces hydroлізу prowadzi się w łagodnych warunkach kwasowych. W zależności od warunków w jakich prowadzi się nukleofilowe przyłączenie w poprzednim etapie, produkt można poddawać hydroлізу in situ, podczas izolacji z mieszaniny reakcyjnej. Stosuje się rozcieńczone kwasy, takie jak siarkowy, p-toluenosulfonowy, korzystnie wodny roztwór chlorowodoru. Reakcję prowadzi się w temperaturze 0–100°C, korzystnie 20–30°C, aż do osiągnięcia całkowitej hydroлізу. Ponieważ hydroлиза zachodzi podczas obecności katalitycznej ilości kwasu, nie jest potrzebnym stosowanie jego nadmiaru.

Związek wyjściowy stosowany w sposobie według niniejszego wynalazku, mianowicie ketal 3,3'-0-etylenowy 6-fluoro-2-metyloindanodionu-1,3 otrzymuje się w reakcji 5-fluoro-2-metyloindanodionu-1,3 z glikolem etylowym. Produktem reakcji jest mieszanina izomerów 6- i 5- fluorowych, które rozdzielają się i wykorzystuje w sposobie według wynalazku. 5-fluoro-2-metyloindanodion-1,3 otrzymuje się w procesie redukcji kwasu 4-nitroftalowego do 4-aminofталowego, w obecności platyny na węglu aktywnym, cynku i kwasu octowego lub żelaza i kwasu solnego, prowadząc reakcję w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak octan etylu, metanol lub etanol, w temperaturze 20–60°C, korzystnie w temperaturze bliskiej pokojowej, pod ciśnieniem 1–30 atmosfer, korzystnie 1–2 atmosfer aż do zużycia pożądanej ilości wodoru. Kwas 4-aminofталowy przekształca się następnie w kwas 4-fluorofталowy, stosując znane metody wymiany grupy aminowej na atom fluoru. Przykładowo, proces prowadzi się rozpuszczając kwas 4-aminofталowy w kwasie fluoroborowym i dodając w temperaturze 0–10°C azotyn sodowy. Otrzymaną sól dwuazoniową rozkłada się w podwyższonej temperaturze i uzyskuje kwas 4-fluorofталowy, który z kolei przekształca się w dwueter, taki jak alkilowy o 1–5 atomach węgla, np. dwuetylowy stosując znane sposoby postępowania. Przykładowo, kwas 4-fluorofталowy ogrzewa się w temperaturze wrzenia, w ciągu odpowiedniego okresu czasu, z etano-

lem i małą ilością stężonego kwasu siarkowego. Dwueter kwasu 4-fluorofталowego przekształca się w 5-fluoro-2-metyloindanodion-1,3. W tym celu związek powyższy miesza się z metanolem i sodem, a następnie dodaje powoli ester alkilowy o 1–5 atomach węgla kwasu propionowego, np. propionian etylu i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 2–6 godzin.

Wynalazek jest ilustrowany następującymi przykładami.

Przykład I. A. Kwas 4-aminofталowy.

0,2 mola kwasu 4-nitroftalowego (Caz., Anin i wsp. 87, 329–341, 1957) uwodornia się w 1 litrze octanu etylu, w temperaturze pokojowej, nad 10% palladem na węglu aktywnym, pod ciśnieniem około 3 atm., aż do zużycia teoretycznej ilości wodoru, wynoszącej 2 mole. Katalizator odsącza się a przesącz odparowuje do sucha, otrzymując kwas 4-aminofталowy.

B. Kwas 4-fluorofталowy.

0,2 mola kwasu 4-aminofталowego rozpuszcza się w 200 ml 48% kwasu fluoroborowego i ochładza do temperatury 0–5°C a następnie utrzymując temperaturę poniżej 1°C dwuazuje się dodając, podczas mieszania, małymi porcjami 14,7 g (0,21 mola) azotynu sodowego. Całość pozostawia się w temperaturze 10°C w ciągu 1 godziny a następnie ogrzewa do temperatury pokojowej w celu rozłożenia soli dwuazoniowej. Po zakończeniu wydzielania się azotu roztwór ekstrahuje się trzema porcjami po 200 ml octanu etylu i suszy nad siarczanem magnezu. Po przesączeniu i odparowaniu otrzymany kwas rekrytalizuje się z alkoholu etylowego.

C. 4-fluorofталan dwuetylu.

0,2 mola kwasu 4-fluorofталowego rozpuszcza się w 200 ml etanolu, dodaje 0,5 ml stężonego kwasu siarkowego i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin, po czym zagęszcza się do 1/10 objętości. Pozostałość rozpuszcza się w 200 ml eteru etylowego, przemywa starannie 3×100 ml nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, 100 ml wody i suszy nad siarczanem magnezu. Przesącz po odsączeniu zateża się do sucha i otrzymuje związek tytułowy w postaci ciekłej.

D. 5-fluoro-2-metyloindanodion-1,3

Do mieszaniny 0,2 mola powyższego estru i 0,4 mola metalicznego sodu dodaje się powoli, podczas mieszania i chłodzenia, 0,4 mola propionianu etylu. Całość ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia, po czym przemywa 500 ml eteru etylowego. Wytrącony osad odsącza się, rozpuszcza w 300 ml wody, przemywa 100 ml eteru i zakwasza roztwór wodny kwasem siarkowym, aż do zaprzestania wydzielania się dwutlenku węgla. Mieszaninę ekstrahuje się trzema porcjami po 200 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty organiczne przemywa się dwukrotnie 100 ml wody, suszy nad siarczanem magnezu, sączy i przesącz odparowuje do sucha, otrzymując oleisty produkt, krystalizujący po ochłodzeniu.

E. 3,3'-0-etylenowy ketal 0-fluoro-2-metyloindanodionu-1,3

Mieszaninę zawierającą 0,5 mola 5-fluoro-2-metyloindanodionu-1,3 i 0,52 mola glikolu etylowego w 600 ml benzenu, ogrzewa się w ciągu

18 godzin w temperaturze wrzenia z 2,1 g kwasu p-toluenosulfonowego. Roztwór benzenowy prze-
mywa się czterokrotnie 200 ml 5% roztworu wodo-
rotlenku sodowego, dwukrotnie 100 ml wody
i suszy a następnie odparowuje do sucha.

Surowy produkt chromatografuje się na kolum-
nie z żelem krzemionkowym o wymiarach 610×
×62,5 mm, stosując do eluacji mieszaninę n-hek-
sanu i eteru etylowego. W taki sposób otrzymuje
się czysty związek tytułowy z mieszaniny zawie-
rającej 3,3'-0-etylenowy ketal 0-fluoro-2-metylo-
indanodionu-1,3, 1,1'-3,3'-dwo-0-etylenowy ketal 5-
fluoro-2-metyloindanodionu-1,3, 3,3'-0-etylenowy
ketal 5-fluoro-2-metyloindanodionu-1,3 oraz nieco
wyjściowego 5-fluoro-2-metyloindanodionu-1,3.

Przykład II. Ketal 3,3'-0-etylenowy 5-fluoro-
-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-indano-
dionu-1,3

Do roztworu 0,1 mola 3,3'-0-etylenowego ketalu
5-fluoro-2-metyloindanodionu-1,3 w 300 ml ben-
zenu dodaje się w ciągu 30 minut, podczas miesza-
nia pod azotem, w temperaturze 10°C, odczynnik
Grignarda sporządzony z 0,15 mola bromku p-mety-
losulfinylobenzylu, 0,2 mola magnezu i 100 ml czte-
rowodorofuranu. Następnie całość miesza się w cią-
gu 18 godzin w temperaturze pokojowej i przemywa
starannie 200 ml nasyconego roztworu chlorku
amonowego. Roztwór benzenowy suszy się nad siar-
czanem magnezu, sączy i dodaje 5 g pięciotlenku
fosforu. Całość miesza się w temperaturze wrzenia
w ciągu 2 godzin, sączy i przemywa starannie
2×50 ml nasyconego roztworu kwaśnego węglanu
sodowego i 50 ml wody, suszy nad siarczanem
magnezu i sączy. Przesącz odparowuje się do su-
cha i otrzymuje ketal 3,3'-0-etylenowy 5-fluoro-2-
metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-indanonu -
-1,3.

Przykład III. 5-fluoro-2 metylo-1-/p-metylo-
sulfinylobenzylideno/-indanonu-3

Związek z przykładu II (0,2 mola) rozpuszcza się
w 200 ml 2n roztworu wodoroetanolowego (1:1)
chlorowodoru i miesza w ciągu 6 godzin w tempe-
raturze pokojowej. Etanol odparowuje się w tem-
peraturze 20°C a surowy produkt ekstrahuje 200 ml
eteru etylowego, suszy nad siarczanem magnezu
i sączy. Po odparowaniu eteru otrzymuje się zwią-
zek tytułowy, który można stosować do dalszych
reakcji bez dodatkowego oczyszczania.

Przykład IV. Kwas 5-fluoro-2-metylo-1-/p-
-metylosulfinylobenzylideno/-indenilo-3-octowy

Mieszaninę, zawierającą 0,25 mola 5-fluoro-
-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-indano-
nu-3, 0,27 mola kwasu cyjanooctowego, 14 ml
kwasu octowego i 4 g octanu amonu w bezwodnym
toluenie miesza się i ogrzewa w ciągu 12 godzin
w temperaturze wrzenia, w kolbie zaopatrzonej
w nasadkę Dean-Starka do oddzielenia wody. Po
odparowaniu toluenu pozostałość rozpuszcza się
w 100 ml 15% roztworu wodnego wodorotlenku
sodowego i ogrzewa w temperaturze wrzenia
w ciągu 12 godzin. Roztwór wodny przemywa się
starannie 2×50 ml octanu etylu i zakwasza 5n
kwasem solnym. Po upływie 2 godzin odsącza się
wytracony produkt.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu 5-fluoro-2-metylo-1-
-/p-metylo-sulfinylobenzylideno/-indenilo-3-octowe-
go, **znamienny tym**, że ketal 3,3'-0-etylenowy 5-flu-
oro-2-metyloindanodionu-1,3 poddaje się kondensa-
cji z halogenkiem p-metylosulfinylobenzylomagne-
zowym, z następnym odwodnieniem, albo z p-mety-
losulfinylobenzylidenotrójfenylofosforanem, przy
czym otrzymuje się ketal 3,3'-0-etylenowy 5-fluoro-
ro-2-metylo-1-/p-metylosulfinylobenzylideno/-inda-
nu, który hydrolizuje się do 5-fluoro-2-metylo-1-/p-
metylosulfinylobenzylideno/-indanonu-3, który z ko-
lei poddaje się kondensacji z kwasem cyjanoocto-
wym.