



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.05.77 (P. 198159)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 19.06.78

Opis patentowy opublikowano: 20.08.1979

Int. Cl.²

C07C 63/56

Twórca wynalazku: Zdzisław Bruszewski

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk, Zakład Doświadczalny
„Chemipan” Instytutu Chemii Fizycznej i Instytutu Chemii Organicznej, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu m-bromofenylobursztynowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu m-bromofenylobursztynowego, który stanowi półprodukt do otrzymywania znanych leków przeciwpadaczkowych.

Znany np. z opisu patentowego nr 98405 sposób otrzymywania kwasu m-bromofenylobursztynowego polega na hydrolizie 2,3-dwucyjano-3/m-bromofenylo/-propionianów alkilowych, kwasami chłorowcowodorowymi w wodnych roztworach kwasu octowego.

Sposób ten wymaga jednak wyodrębnienia wyjściowych 2,3-dwucyjano-3/m-bromofenylo/-propionianów alkilowych otrzymywanych w wyniku kondensacji w roztworze alkoholowym, aldehydu m-bromobenzoesowego z cyjanooctanami alkilów i następnego cyjanowania cyjankiem metalu alkalicznego, powstałego m-bromobenzylidenocyjanooctanu alkilowego w roztworze wodno-alkoholowym. Otrzymany w wyniku cyjanowania dwucyjanoester wyodrębnia się przez zakwaszenie mieszaniny poreakcyjnej kwasem solnym, odsączenie, przemycie i suszenie wytrąconego produktu.

Zasadniczą wadą znanego sposobu jest jego pracochłonność i konieczność hermetyzacji całego procesu syntezy.

Podstawowe substraty 2,3-dwucyjano-3/m-bromofenylo/-propioniany alkilów nie są surowcami przemysłowymi i muszą być dodatkowo syntetyzowane. Wyodrębnianie substratów przez sączenie, przemycanie i suszenie jest kłopotliwe i nie-

2

bezpieczne z uwagi na znajdujący się w mieszaninie poreakcyjnej cyjanowodor. Powstały po odsączeniu substratów wodny roztwór alkoholu jest trudny i niebezpieczny do regeneracji, ze względu na konieczność odwadniania i obecność cyjanowodoru.

Celem wynalazku jest opracowanie jednoetapowej, łatwej technologicznie i bezpiecznej syntezy kwasu m-bromofenylobursztynowego, przy zastosowaniu jako substratów łatwo dostępnych i taniach cyjanooctanów alkilowych oraz aldehydu m-bromobenzoesowego.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że cel ten uzyskuje się jeżeli znaną reakcję kondensacji aldehydu m-bromobenzoesowego z cyjanooctanami alkilów prowadzi się w roztworze węglowodoru chlorowanego lub mieszaninach takich węglowodorów korzystnie w chlorku metylenu, a powstały m-bromobenzylideno-cyjanooctan alkilu cyjanuje się w układzie dwufazowym woda — węglowód chlorowany lub mieszanina chlorowanych węglowodorów za pomocą wodnego roztworu cyjanku metalu alkalicznego.

Po wykonaniu cyjanowania mieszaninę poreakcyjną zadaje się nadmiarem kwasu octowego i oddestylowuje węglowód chlorowany, który bez regeneracji i oczyszczania można powtórnie stosować do reakcji kondensacji. Następnie do pozostałego roztworu dwucyjanoestru w kwasie octowym, dodaje się stężonego kwasu solnego i ogrze-

wa we wrzeniu w ciągu 6 godzin w celu zhydrolizowania dwucyjanoestru do kwasu m-bromofenylobursztynowego, który wyodrębnia się przez rozcieńczenie mieszaniny poreakcyjnej wodą.

Zaletą metody według wynalazku jest możliwość zrealizowania syntezy w jednym etapie, dzięki czemu proces technologiczny znacznie się upraszcza.

Dodatkową zaletą nowego sposobu jest wyeliminowanie palnego i toksycznego alkoholu przez zastąpienie go łatwymi do regeneracji węglowodarami chlorowanymi.

Niżej podane przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 185 g aldehydu m-bromobenzoowego i 99 g cyjanooctanu metylu w 300 ml chlorku metylenu dodaje się 1,5 ml piperidyny i miesza się w czasie 1 godziny. Następnie do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się 150 ml wody i 65 g cyjanku potasu i miesza się w czasie 1 godziny. Do roztworu dodaje się 300 ml kwasu octowego i oddestylowuje się chlorek metylenu. Do pozostałości dodaje się 500 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa we wrzeniu przez 6 godzin. Po zakończeniu ogrzewania dodaje się 2 litry wody i pozostawia do wykryszalizowania kwasu m-bromofenylobursztynowego. Otrzymuje się 251 g produktu o temperaturze topnienia 170—172°C, co stanowi 92% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I otrzymano z wydajnością 86% kwas m-bromofenylobursztynowy, używając jako rozpuszczalnika chloroformu zamiast chlorku metylenu.

Przykład III. Powtórzono syntezę według przykładu I, z tym, że zamiast chlorku metylenu jako rozpuszczalnika użyto mieszaniny 100 ml czterochlorku węgla i 200 ml dwuchloroetanu. Otrzymano kwas m-bromofenylobursztynowy z wydajnością 90%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu m-bromofenylobursztynowego przez kondensację aldehydu m-bromobenzoowego z cyjanooctanem alkilu, cyjanowanie cyjankiem metalu alkalicznego powstałego m-bromobenzylidenocyjanooctanu alkilu, a następnie hydrolizę 2,3-dwucyjano-3/m-bromofenilo/-propionianu alkilu, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji prowadzi się w roztworze węglowodoru chlorowanego lub w mieszaninie tych węglowodorów korzystnie w chlorku metylenu, zaś reakcję cyjanowania prowadzi się w układzie dwufazowym woda — węglowodór chlorowany, lub woda — mieszanina chlorowanych węglowodorów za pomocą wodnego roztworu cyjanku metalu alkalicznego.