

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

132 845

Patent dodatkowy  
do patentu —

Zgłoszono: 81 10 06 /P. 233344/

Pierwszeństwo: —

Zgłoszenie ogłoszono: 83 04 11

Opis patentowy opublikowano: 1986 05 30



Int. Cl.<sup>3</sup> C07C 121/76

Twórcy wynalazku: Andrzej Zwierzak, Anna Kozłara, Tadeusz Gajda,  
Stefan Zawadzki, Stanisław Kotlicki,  
Helena Józwiak, Barbara Sokołowska

Uprawniony z patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne "POLFA",  
Pabianice /Polska/

## SPOSÓB WYTWARZANIA 2-/3,4-DIMETOKSYFENYLO/-2-IZOPROPYLOACETONITRYLU

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-/3,4-dimetoksyfenylo/-2-izopropyloweratrylowym.

Znany jest sposób wytwarzania cyjanku  $\alpha$ -izopropyloweratrylowego podany w opisie patentowym RFN nr 2 263 527. Polega on na kilkugodzinnym alkilowaniu cyjanku weratrylu bromkiem izopropylu w obecności amidku sodowego, przy użyciu bardzo dużych ilości 1,2-dimetoksyetanu i jednoczesnym chłodzeniu mieszaniny reakcyjnej. Produkt ekstrahuje się benzenem z mieszaniny reakcyjnej wylanej do wody z lodem. Po usunięciu rozpuszczalnika cyjanek  $\alpha$ -izopropyloweratrylowy otrzymuje się w postaci oleistej, co stwarza konieczność oczyszczania przez niskociśnieniową destylację w wysokiej temperaturze, lub wielokrotną krystalizację.

Sposób ten posiada szereg wad i niedogodności technologicznych. Wymaga on stosowania niebezpiecznego w użyciu amidku sodowego oraz bardzo dużych ilości trudno dostępnego 1,2-dimetoksyetanu. Poza tym w czasie reakcji powstaje produkt uboczny w postaci cyjanku  $\alpha$ ,  $\alpha$ -diizopropyloweratrylowego, stanowiący znaczne zanieczyszczenie produktu głównego. Wymaga to stosowania dodatkowego oczyszczania, co znacznie obniża wydajność procesu.

Dużo korzystniejsze wyniki osiąga się, jeżeli reakcję alkilowania cyjanku weratrylu bromkiem izopropylu przeprowadzać metodą katalitycznego przeniesienia fazowego w układzie dwufazowym ciało stałe - ciecz. Jako fazę ciekłą stosuje się rozpuszczalnik organiczny, nie mieszający się z wodą, zwłaszcza benzen. Fazę stałą stanowi mieszanina sproszkowanego wodorotlenku sodowego i węgla metalu alkalicznego, korzystnie bezwodnego węgla potasowego. Katalizatorem reakcji są czwartorzędowe sole amoniowe, zwłaszcza wodorosiarczany tetra-n-butyloamoniowy.

Sposób według wynalazku polega na tym, że cyjanek weratrylu alkiluje się bromkiem izopropylu w proponowanym układzie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po ochłodzeniu, do mieszaniny po reakcji dodaje się wody, przy czym produkt pozostaje w warstwie organicznej,

którą stanowi rozpuszczalnik. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się produkt w postaci nie wymagającej dalszego oczyszczania.

Zaletą sposobu według wynalazku jest prostota wykonania oraz zastąpienie niebezpiecznego w użyciu amidku sodowego i drogiego 1,2-dimetoksyetanu znacznie tańszym i dogodniejszym w stosowaniu wodorotlenkiem sodowym i benzenem. Poza tym reakcja alkilowania prowadzona według tego sposobu zachodzi szybko i jednokierunkowo, a produkt otrzymuje się z wysoką wydajnością bez potrzeby dalszego oczyszczania.

Cyjank  $\alpha$ -izopropyloweratrylowy otrzymany sposobem według wynalazku znajduje zastosowanie jako jeden z substratów w wieloetapowej syntezie chlorowodoru  $\alpha$ -izopropilo- $\alpha$ -N-metylo-N-homoweratrylo- $\gamma$ -aminopropilo-3,4-dwumetoksy-fenylacetonytrylu, który jest substancją czynną preparatów stosowanych w leczeniu chorób serca.

P r z y k ł a d : W kolbie okrągłodennej z trzema szyjami o pojemności 0,5 l zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną i wkraplacz umieszcza się 17,7 g /0,100 mola/ cyjanku weratrylu, 14 g drobno sproszkowanego wodorotlenku sodowego, 4 g bezwodnego węglanu potasowego, 1,7 g wodorosiarczanu tetra-n-butyloamoniowego i 40 ml benzenu. Zawartość kolby ogrzewa się przy mieszaniu do temperatury wrzenia i powoli wkrapla roztwór 13 g /0,105 mola/ bromku izopropylu w 40 ml benzenu w czasie około 2 godzin. Zawartość kolby miesza się w temperaturze wrzenia przez dalsze 2 godziny. Następnie ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje 80 ml benzenu oraz 100 ml wody. Po rozpuszczeniu się osadu rozdziela się warstwy. Warstwę organiczną przemywa się 2 x 50 ml wody, a następnie suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje się około 21 g / 96% wydajności teoret./ cyjanku  $\alpha$ -izopropyloweratrylowego.

#### Z a s t r z e ż e n i e   p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania 2-/3,4-dimetoksyfenilo/-2-izopropylacetonytrylu w wyniku reakcji alkilowania cyjanku weratrylu bromkiem izopropylu, z n a m i e n n y   t y m, że reakcję alkilowania przeprowadza się metodą katalitycznego przeniesienia fazowego w układzie dwufazowym ciało stałe-ciecz, stosując jako fazę stałą mieszaninę sproszkowanego wodorotlenku sodowego i węglanu metalu alkalicznego, korzystnie bezwodnego węglanu potasowego, w rozpuszczalniku organicznym nie mieszającym się z wodą, zwłaszcza w benzenie, wobec czwartorzędowych soli amoniowych, zwłaszcza wodorosiarczanu tetra-n-butyloamoniowego jako katalizatora.