

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

64643

Patent dodatkowy  
do patentu

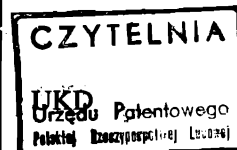
Zgłoszono: 15.V.1969 (P 133 614)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 15.V.1972

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c, 101/44



Współtwórcy wynalazku: Jerzy Lange, Tadeusz Urbański

Właściciel patentu: Politechnika Warszawska, Warszawa (Polska)

## Sposób wytwarzania kwasu p-aminofenylobursztynowego i jego N-acylowych pochodnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu p-aminofenylobursztynowego i jego N-acylowych pochodnych.

Kwas p-aminofenylobursztynowy i jego pochodne stanowią interesujące półprodukty, szczególnie przydatne w przemyśle farmaceutycznym do otrzymywania kwasów fenylobursztynowych, ewentualnie podstawionych. Półprodukty te pozwalają na otrzymywanie szeregu cennych preparatów posiadających strukturę imidu kwasu fenylobursztynowego i wykazujących działanie przeciwdrgawkowe (np. opis patentowy nr 56196).

Obecność funkcji aminowej w kwasie p-aminofenylobursztynowym pozwala na dwuazowanie tego związku i dalsze przekształcenie go w pochodne chlorowcowe, cyjanowe, hydroksylowe i inne. Kwas p-aminofenylobursztynowy poddawać można również przemianom nie naruszającym funkcji aminowej, jak np. przeprowadzenie go w imid, bezwodnik itp. W takich przypadkach korzystne jest uprzednie zablokowanie grupy aminowej, co najprościej osiągnąć można drogą acylowania.

Jak wynika z danych literaturowych, kwas p-aminofenylobursztynowy otrzymać można przez redukcję kwasu p-nitrofenylobursztynowego (Fichter, Walter, Ber. 42, 4312 /1909/). Również kilkustopniowa synteza wychodząca z aldehydu p-acetamidobenzoowego i estru malonowego pozwala otrzymać ten kwas z dobrymi wydajnościami (opis patentowy nr 55806).

Stwierdzono, że kwas p-aminofenylobursztynowy otrzymać można jeszcze dogodniej, jeśli w drugiej z

2

wymienionych wyżej metod (opis patentowy nr 55806) zastosować ester cyjanooctowy zamiast estru malonowego. Schemat przebiegu syntezy podany jest na załączonym rysunku.

5 W pierwszym etapie reakcji aldehyd p-acetamidobenzoowy poddaje się kondensacji z estrem cyjanooctowym. Kondensacja ta, prowadząca do otrzymania odpowiedniego estru kwasu p-acetamidobenzylidenocyjanooctowego, przebiega łatwo w obecności katalizatora alkalicznego, najkorzystniej alkoksylanu metalu alkalicznego lub aminy drugorzędowej. Jako katalizatory mogą tu być również stosowane mieszaniny składające się z drugorzędowej aminy oraz jej soli z kwasem benzoowym lub p-acetamidobenzoowym.

15 Reakcja kondensacji przebiega najkorzystniej w środowisku rozpuszczalnika organicznego, jak np. benzen, alkohol etylowy lub metylowy. Reakcja jest silnie egzotermiczna i nie wymaga doprowadzania ciepła z zewnątrz. Po zmieszaniu reagentów mieszanina powoli się rozgrzewa samorzutnie, przy czym temperatura dochodzi do 50—70°C. Powstająca w wyniku kondensacji woda nie ma wpływu na wydajność i nie musi wobec tego być usuwana ze środowiska reakcyjnego w miarę postępu reakcji. Wydajność kondensacji jest bliska wydajności teoretycznej; tak wysoki stopień konwersji pozwala na stosowanie do dalszej przeróbki produktu surowego, chociaż — jak to wykazują podane niżej przykłady — wyodrębnienie estru p-acetamidobenzylidenocyjanooctowego i jego oczyszczenie nie nastręcza większych trudności.

Drugi etap syntezy kwasu p-aminofenylobursztynowego polega na reakcji estru p-acetaminobenzylidenocyjanooctowego z cyjanowodorem, powstającym bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej z wprowadzonego do reakcji cyjanku metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, najkorzystniej cyjanku sodu lub potasu.

Jak już wspomniano, do reakcji tej użyć można estru p-acetamidobenzylidenocyjanooctowego bądź oczyszczanego na drodze krystalizacji, bądź niekrystalizowanego; ponadto, estru tego można w ogóle nie wyodrębniać lecz do reakcji z cyjanowodorem stosować bezpośrednio mieszaninę reakcyjną otrzymaną w wyniku kondensacji aldehydu p-acetamidobenzoesowego z estrem cyjanooctowym. Ponieważ reakcja estru p-acetamidobenzylidenocyjanooctowego z cyjanowodorem zachodzi najszybciej w mieszaninie homogennej, korzystne jest rozpuszczenie estru w mieszącym się z wodą alkoholu alifatycznym, najlepiej w metanolu lub etanolu, i następnie wprowadzenie cyjanku rozpuszczonego w minimalnej ilości wody.

Ilość alkoholu powinna być tak dobrana, aby dodanie wodnego roztworu cyjanku nie spowodowało wytrącenia się estru. W przypadku, gdy reakcję cyjanowania prowadzi się według wariantu przewidującego możliwość wprowadzania cyjanku bezpośrednio do mieszaniny reakcyjnej po kondensacji aldehydu p-acetamidobenzoesowego z estrem cyjanooctowym, tę ostatnią kondensację należy prowadzić w środowisku alkoholowym, przy czym ilość użytego alkoholu powinna zapewnić homogenność mieszaniny reakcyjnej w procesie cyjanowania. Reakcja cyjanowania przebiega ze słabym efektem egzotermicznym i nie wymaga doprowadzania ciepła z zewnątrz. Produkt cyjanowania wyodrębnia się po odpowiednim czasie przez zakwaszenie i ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi.

W trzecim etapie syntezy surowy produkt cyjanowania poddaje się pełnej hydrolizie stężonymi roztworami wodnymi silnych zasad (np. 20–50% wodorotlenkiem sodu lub potasu) lub kwasów (np. stęż. kwasem solnym lub bromowodorowym). Hydrolizę prowadzi się w temperaturze podwyższonej, najlepiej w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. W warunkach takich reakcja hydrolizy biegnie jednocześnie w czterech kierunkach; hydrolizie ulegają: grupa estrowa z wytworzeniem grupy karboksylowej; obie grupy nitrylowe z wytworzeniem dwóch grup karboksylowych; grupa acetalidowa z wytworzeniem grupy aminowej; a jedna z powstałych w wyniku hydrolizy grup karboksylowych znajdujących się przy tym samym atomie węgla ulega dekarboksylacji.

Produktem hydrolizy jest więc kwas p-aminofenylobursztynowy. W przypadku prowadzenia hydrolizy w środowisku alkalicznym, a więc przy użyciu wodorotlenku metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, w produktach hydrolizy otrzymuje się odpowiednią sól kwasu p-aminofenylobursztynowego, z reguły dobrze rozpuszczalną w wodzie. Z roztworu takiego wolny kwas wytrącić można przez zakwaszenie kwasem octowym do pH = 4,5–5,5. W przypadku hydrolizy kwaśnej, prowadzonej najczęściej przy pomocy kwasu solnego lub bromowodorowego, produkt hydrolizy otrzymuje się w postaci również dobrze rozpuszczalnego w wodzie chlorowodoru lub bromowodoru; z soli tych można wytrącić wolny kwas przez częściowe zobojętnienie octanem sodu lub potasu do pH = 4,5–5,5. Z uwagi na dość

znaczną rozpuszczalność kwasu p-aminofenylobursztynowego w wodzie, opisane wyżej wytrącanie należy prowadzić w roztworach dostatecznie stężonych.

Wyodrębnianie kwasu p-aminofenylobursztynowego z mieszaniny reakcyjnej po hydrolizie pochodnej cyjanowej może się również odbywać poprzez wytrącenie trudno rozpuszczalnego w wodzie kompleksu z miedzią w sposób analogiczny do przedstawionego w opisie patentowym nr 55806, który to kompleks rozkłada się następnie siarkowodorem na wolny kwas. Przed wytrąceniem kompleksu należy odczyn mieszaniny reakcyjnej po hydrolizie pochodnej cyjanowej doprowadzić do słabo alkalicznego (pH = 7,5–9,0) przez dodanie kwasu lub zasady, zależnie od tego, w jakich warunkach prowadzona była hydroliza. Poprzez kompleks z miedzią można wyodrębniać kwas p-aminofenylobursztynowy również i z roztworów tak rozcieńczonych, że bezpośrednie wytrącenie kwasu nie jest już możliwe.

Jak już wspomniano, niektóre reakcje kwasu p-aminofenylobursztynowego wymagają uprzedniego zablokowania grupy aminowej, co najprościej osiągnąć można drogą jej acylowania. Reakcję acylowania przeprowadzić można nie tylko na produkcie wyodrębnionym i oczyszczonym, lecz także i bezpośrednio na mieszaninie poreakcyjnej otrzymanej w wyniku hydrolizy produktu cyjanowania.

W tym ostatnim przypadku konieczne jest tylko odpowiednie nastawienie kwasowości roztworu, w zależności od rodzaju wprowadzanego podstawnika acylowego i od zastosowanej metody acylowania. Sama metoda acylowania w zasadzie nie różni się od przedstawionej w opisie patentowym nr 55806 dla acylowania mieszaniny otrzymanej w wyniku hydrolizy pochodnej cyjanowej estru p-acetamidobenzylidenomalonowego.

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej istotę wynalazku, w niczym go jednak nie ograniczają.

Przykład I. 25 g (0,153 mola) aldehydu p-acetamidobenzoesowego i 17,8 g (0,175 mola) cyjanooctanu etylu rozpuszczono w 160 ml etanolu i dodano 0,7 ml piperidyny. Mieszanina stopniowo rozgrzewa się samorzutnie, osiągając po kilkunastu minutach temperaturę do 50°C; jednocześnie zaczyna wypadać żółty, blaszkowaty osad. Po upływie 3 godzin mieszaninę reakcyjną chłodzi się i następnie sączy. Otrzymuje się 36 g surowego p-acetamidobenzylidenocyjanooctanu etylu, co odpowiada wydajności 92%. Surowy produkt można krystalizować z etanolu, otrzymując w ten sposób czysty ester o temp. topn. 203–205°C.

Dla wzoru  $C_{14}H_{14}N_2O_3$

obliczono: 65,1% C, 5,45% H, 10,85% N

znaleziono: 65,3% C, 5,3% H, 11,0% N.

26 g (0,1 mola) otrzymanego w powyższy sposób p-acetamidobenzylidenocyjanooctanu etylu (przekrystalizowanego lub surowego) zawieszają się w 75 ml alkoholu etylowego i przy stałym mieszananiu dodaje się roztwór 8 g (0,13 mola) cyjanku potasu w 25 ml wody. Mieszanina rozgrzewa się nieznacznie i po kilkunastu minutach zawiesina wyjściowego estru przechodzi do roztworu. Otrzymany roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej przez 16 godzin, następnie zakwasza kwasem octowym i wylewa na lód.

Oleisty produkt ekstrahuje się benzenem, oddestylo-  
wuje benzen i pozostałość ogrzewa przez 24 godziny do  
wrzenia z 85 ml stężonego kwasu solnego. Po odbarwie-  
niu roztworu węglem aktywnym dodaje się octanu so-  
du do pH około 5. Wytrącony w ten sposób surowy  
kwas p-aminofenylobursztynowy odsącza się i przemy-  
wa niewielką ilością zimnej wody. Produkt krystalizuje  
się z minimalnej ilości wody, otrzymując w ten spo-  
sób 10,4 g (50% wydajności teoretycznej) kwasu p-ami-  
nofenylobursztynowego, nie topiącego się do 350°C.

Przykład II. Wychodząc z 6,3 g (0,1 mola) alde-  
hydu p-acetamidobenzoesowego, 10 g (0,1 mola) cyja-  
nooctanu metylu, 100 ml metanolu i 0,5 ml piperydy-  
ny otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w  
przykładzie I 19,7 g (81% wydajności teoretycznej) su-  
rowego p-acetamidobenzylidenocyjanooctanu metylu. Po  
krystalizacji z metanolu analityczna próbka ma temp.  
topn. 213—215°C.

Dla wzoru  $C_{13}H_{12}N_2O_3$ :

obliczono: 63,9% C, 4,95% H, 11,5% N

znaleziono: 64,05% C, 4,85% H, 11,35% N

Surowy p-acetamidobenzylidenocyjanooctan metylu  
poddano reakcji cyjanowania i następnej hydrolizie  
kwaśnej według danych przykładu I. Kwaśną mieszaninę  
reakcyjną po hydrolizie zobojętnia się węglanem so-  
du i dodaje w nadmiarze nasyconego roztworu octanu  
miedzi. Po 24 godzinach odsącza się osad związku kom-  
pleksowego, przemywa wodą i metanolem, zawiesza w  
150 ml wody i rozkłada siarkowodorem. Po odsączeniu  
siarczku miedzi roztwór zatęża się na łaźni wodnej aż  
do rozpoczęcia krystalizacji kwasu p-aminofenylobur-  
sztnowego. Produkt oczyszcza się dodatkowo przez kry-  
stalizację z niewielkiej ilości wody. Otrzymuje się 6,5 g  
(40% wydajności teoretycznej) kwasu p-aminofenylobur-  
sztnowego.

Przykład III. 25 g (0,153 mola) aldehydu p-aceta-  
midobenzoesowego i 17,8 g (0,175 mola) cyjanooctanu  
etylu (lub równoważną ilość cyjanooctanu metylu) kon-  
densuje się jak w przykładzie I lub II, po czym do  
mieszaniny reakcyjnej dodaje się przy stałym mieszan-  
iu 10 g (0,15 mola) cyjanku potasu rozpuszczonego w 35 ml  
wody. Dalszy ciąg reakcji cyjanowania prowadzi się w  
sposób opisany w przykładzie I, a następnie produkt cy-  
janowania hydrolizuje się, stosując metodę opisaną w  
przykładzie I lub przykładzie II. Otrzymuje się 9,8 g  
(46% wydajności teoretycznej) kwasu p-aminofenylobur-  
sztnowego.

Przykład IV. Mieszaninę poreakcyjną otrzymaną  
w wyniku hydrolizy pochodnej cyjanowej kwasem sol-  
nym, jak w przykładzie I, II lub III, zobojętnia się czę-  
ściowo kwaśnym węglanem sodu do pH = 5,5. Następ-  
nie dodaje się kolejno bezwodnika octowego (13,5 g na  
każde 0,1 mola wyjściowego aldehydu p-acetamidoben-

zoesowego) oraz bezwodnego octanu sodu (12,5 g na  
każde 0,1 mola wyjściowego aldehydu p-acetamidoben-  
zoesowego). Po zmieszaniu reagentów roztwór pozosta-  
wia się na 24 godziny w temperaturze pokojowej, a na-  
stępnie odsącza się kwas p-acetamidofenylobursztynowy  
(wydajność 45% wydajności teoretycznej). Po krystali-  
zacji z wody produkt ma temp. topn. 234—235°C.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu p-aminofenyloburszty-  
nowego i jego N-acylowych pochodnych **znamienny tym**,  
że aldehyd p-acetamidobenzoesowy kondensuje się z  
estrem cyjanooctowym w obecności katalizatora alka-  
licznego, najkorzystniej aminy drugorzędowej, i otrzy-  
many ester p-acetamidobenzylidenocyjanooctowy pod-  
daje się reakcji z cyjanowodorem, powstającym bezpo-  
średnio w mieszaninie reakcyjnej z wprowadzonego do  
reakcji cyjanku metalu alkalicznego lub metalu ziem  
alkalicznych, po czym tak otrzymany produkt cyjanowa-  
nia hydrolizuje się w środowisku alkalicznym lub  
kwaśnym, po czym z otrzymanej soli kwasu p-aminofe-  
nylobursztynowego uwalnia się kwas lub też bezpośre-  
dnie przeprowadza się tę sól w odpowiednią pochodną  
N-acylową.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że uwol-  
nienie kwasu p-aminofenylobursztynowego z jego soli  
otrzymanej w wyniku hydrolizy pochodnej cyjanowej  
prowadzi się przy pH = 4,5—5,5 przez dodanie odpo-  
wiedniej ilości kwasu octowego w przypadku hydrolizy  
alkalicznej lub odpowiedniej ilości octanu metalu alka-  
licznego lub metalu ziem alkalicznych w przypadku hy-  
drolizy kwaśnej.

3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że uwol-  
nienie kwasu p-aminofenylobursztynowego z jego soli  
otrzymanej w wyniku hydrolizy pochodnej cyjanowej  
prowadzi się, po doprowadzeniu pH mieszaniny poreak-  
cyjnej do wartości 7,5—9,0, przez wytrącenie kwasu  
p-aminofenylobursztynowego w postaci nierozpuszczal-  
nego w wodzie związku kompleksowego, najkorzystniej  
z miedzią, który po wyodrębnieniu ze środowiska reak-  
cyjnego, przemyciu i zawieszeniu w wodzie rozkłada się  
za pomocą siarkowodoru na wolny kwas p-aminofeny-  
lobursztynowy.

4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że reak-  
cji z cyjanowodorem poddaje się surowy produkt kon-  
densacji aldehydu p-acetamidobenzoesowego z estrem  
cyjanooctowym lub też ester p-acetamidobenzylideno-  
cyjanooctowy uprzednio wyodrębniony i oczyszczony.

5. Sposób według zastrz. 1—4 **znamienny tym**, że  
otrzymywanie N-acylowych pochodnych kwasu p-amino-  
fenylobursztynowego prowadzi się bez wyodrębniania  
tego kwasu lub jego soli, bezpośrednio działając bez-  
wodnikiem kwasowym lub chlorkiem kwasowym na su-  
rowy produkt hydrolizy pochodnej cyjanowej.

