

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 66144

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.I.1968 (P 124 972)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 31.VII.1972

Kl. 12o,11

MKP C07d 27/10

UKD

Współtwórcy wynalazku: Bożena Chechelska, Irena Przysiecka, Halina Nowak, Justyna Janasik

Właściciel patentu: Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Grodzisk Mazowiecki (Polska)

Sposób otrzymywania imidu kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania imidu kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego, który posiada właściwości antykonwulsyjne i w związku z tym stosuje się go jako środek antyepileptyczny, szczególnie w przypadku padaczki „petit mal”.

Znane sposoby otrzymywania imidów podstawowego kwasu bursztynowego oparte są na przeprowadzeniu pięciu kolejnych reakcji. Pierwsza reakcja polega na kondensacji estru etylowego kwasu cyjanooctowego z ketonem metyloetylowym i wytworzeniu α -cyjano- β -etylo- β -metyloakrylanu etylu. Otrzymany związek poddaje się cyjanowaniu.

Wytworzony α , β -dwucyjano- β -metylo- β -etylopropionian etylu na drodze hydrolizy za pomocą kwasu mineralnego przeprowadza się w kwas α -metylo- α -etylobursztynowy.

Kwas α -metylo- α -etylobursztynowy pod działaniem wody amoniakalnej tworzy sól amonową. Przeprowadzona w wysokiej temperaturze — wyższej od 200°C reakcja odszczepiania wody z soli amonowej i cykliczacja daje w wyniku pożądany imid kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego.

Wyodrębnianie i oczyszczanie poszczególnych półproduktów na etapach pośrednich jest kłopotliwe i żmudne. Pominięcie tych operacji jest możliwe jedynie w przypadku uzyskiwania produktów pośrednich z wysoką wydajnością w poszczególnych etapach procesu, co wiąże się ze zmniejszeniem reakcji ubocznych, prowadzonych do powstawania

2

związków towarzyszących produktowi, stanowiących niepożądane zanieczyszczenia.

O wydajności całego cyklu produkcyjnego i odpowiedniej jakości produktu końcowego decyduje w pierwszym rzędzie wydajność pierwszego etapu, to znaczy kondensacji estru kwasu cyjanooctowego z ketonem metyloetylowym.

Wiadomo, że reakcja ta zachodzi w środowisku kwasu octowego pod wpływem katalizatorów, takich jak octan amonu, piperydyna, dwuetyloamina lub amoniak (A. Cope, C. Hofmann, C. Wyckoff, E. Hardenbergh — J. Am. Chem. Soc. **63**, 3452 (1941); J. Cragoe, Ch. Robb, J. Sprague — J. Org. Chem. **15**, 381 (1950); Covan i Vogel — J. Chem. Soc. 1940, 1528). Jednak wydajności uzyskiwane podczas kondensacji znanymi metodami szczególnie na skalę przemysłową nie są zadowalające (rzędu 70%), a ponadto przy operowaniu większą ilością substratów trzeba stosować duże ilości, np. octanu amonu i dodawać go parokrotnie w trakcie prowadzenia procesu, co jest niewygodne. Konieczne jest również wyodrębnianie i oczyszczanie wytworzonego α -cyjano- β -etylo- β -metyloakrylanu, gdyż pominięcie tej operacji i bezpośrednie poddawanie otrzymanej mieszaniny poreakcyjnej dalszym reakcjom powoduje spadek wydajności procesu i przy tym otrzymuje się produkt końcowy o niskiej czystości.

Sposób według wynalazku polega na tym, że do reakcji kondensacji estru metyloowego kwasu cyja-

nooctowego z ketonem metyloetylowym jako katalizator stosuje się aminokwas w postaci β -alaniny. Stosując minimalne ilości β -alaniny (rzędu 0,005 mola na 1 mol cyjanooctanu metylu) osiąga się wydajności rzędu 85% α -cyano- β -metylo- β -etyloakrylanu metylu. Prowadzenie kondensacji wobec nowego katalizatora eliminuje zbędną operację oczyszczania produktu pośredniego. Ponadto w sposobie według wynalazku do ekstrakcji kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego z mieszaniny reakcyjnej po hydrolizie stosuje się chlorowcowęglowodory, najkorzystniej chlorek metylenu, który daje bardzo dobre wyniki podczas ekstrakcji, a również dobrze i łatwo regeneruje się go. Znane i opisane metody podają ekstrakcję kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego eterem etylowym lub benzenem.

Uzyskanie poprawy wydajności i jakości produktu pośredniego w pierwszym etapie pozwala uniknąć szeregu trudności w następnych etapach i wpływa na poprawę procesu. Wydajność produktu końcowego wynosi 55—56% w stosunku do cyjanooctanu metylu. Otrzymany produkt surowy wykazuje wysoką czystość; jest biały, ma zawartość minimum 90% i szybko krystalizuje. Krystalizacja surowego produktu otrzymanego sposobem według wynalazku z rozpuszczalników organicznych takich jak czterochlorek węgla, octan etylu lub najlepiej z wody daje tylko niewielkie straty. Produkt końcowy ma zawartość minimum 99% i odpowiada wszystkim wymaganiom jakościowym wg farmakopei brytyjskiej — British Pharmacopeia 1968, s. 402.

Przykład. 100 części wagowych cyjanooctanu metylu, 87 części wagowych ketonu metyloetylowego, 0,45 części wagowych β -alaniny, 88 części wagowych benzenu i 20 części wagowych lodowatego kwasu octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i zbiera w nasadce wydzieloną wodę. Po 9 godzinach oddestylowuje się rozpuszczalniki. Dodaje się roztwór 42 części wagowych cyjanku sodu w 100 częściach wagowych wody, tak aby temperatura nie przekroczyła 60°C. Następnie utrzymuje się temperaturę 50—55°C przez 4 godziny i dalsze 4 godziny miesza bez ogrzewania. Dodaje się 580 części wagowych kwasu solnego i ogrzewa pod

chłodnicą zwrotną do wrzenia 4—6 godzin, dodaje się 100 części wagowych wody, 100 części wagowych wody amoniakalnej i 5 części wagowych węgla aktywnego, ogrzewa i sący. Przesącz ekstrahuje się czterokrotnie chlorkiem metylenu. Z połączonych ekstraktów oddestylowuje się chlorek metylenu. Do pozostałości dodaje się 240 części wagowych wody amoniakalnej, oddestylowuje wodę, następnie temperaturę podnosi do 200°C i temperaturę 200—220°C utrzymuje się przez 50 minut. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem rzędu 3—5 mmHg. Otrzymuje się surowy imid kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego w postaci bezbarwnego oleju szybko zestalającego się na zupełnie białą, twardą masę. Surowy imid kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego poddaje się krystalizacji stosując rozpuszczalniki organiczne jak czterochlorek węgla. Otrzymuje się produkt o wysokiej czystości i temperaturze topnienia 46—49°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania imidu kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego przez kondensację w obecności katalizatora estru metylowego kwasu cyjanooctowego i ketonu metyloetylowego do α -cyano- β -etylo- β -metyloakrylanu etylu i następnie cyjanowanie, a potem hydrolizę pochodnej cyjanowej do wolnego kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego i przez przeprowadzenie go za pomocą wody amoniakalnej w sól amonową, a tą z kolei przez ogrzewanie w podwyższonej temperaturze w imid, **znamienny tym**, że w reakcji kondensacji cyjanooctanu metylu z ketonem metyloetylowym jako katalizator stosuje się aminokwas w postaci β -alaniny.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas α -metylo- α -etylobursztynowy otrzymany na drodze hydrolizy z mieszaniny reakcyjnej po hydrolizie ekstrahuje się rozpuszczalnikiem takim jak chlorowcowęglowodór, najlepiej chlorek metylenu.

3. Sposób według zastrz. 1—2 **znamienny tym**, że surowy imid kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego przekrystalizowuje się z wody lub z czterochloru węgla.