



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 11

Zgłoszono: 31.XII.1965 (P 112 286)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 c 101/44

Opublikowano: 10.VIII.1968

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Jerzy Lange, prof. dr Tadeusz Urbański

Właściciel patentu: Politechnika Warszawska (Katedra Technologii Chemicznej Organicznej II), 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 wartościowe półprodukty przemysłu farmaceutycznego, szczególnie przydatne do otrzymywania kwasów fenylobursztynowych z innymi podstawnikami w pierścieniu aromatycznym, a tym samym otwierające drogę syntezy szeregu cennych leków przeciwdrgawkowych opartych na szkielecie fenylosukcynimidu. Dzięki obecności grupy aminowej w kwasie p-aminofenylobursztynowym, związek ten poprzez dwuazowanie i następną reakcję Sandmeyer — przeprowadzić można łatwo i z dobrymi na ogół wydajnościami w kwasy p-chlorowcofenylobursztynowe, kwas p-hydroksyfenylobursztynowy, kwas p-cyjanofenylobursztynowy i inne. Kwas p-aminofenylobursztynowy poddawać również można licznym przemianom chemicznym nie zmieniającym podstawnika aminowego, jak np. przekształcenie go w imid, bezwodnik itp. W takich przypadkach korzystne jest uprzednie zablokowanie grupy aminowej, najkorzystniej drogą przekształcenia jej w grupę acylaminową.

Ze wzmianki literaturowej (Fichter i Walter, Ber. 42, 4312 (1909) wiadomo, że kwas p-aminofenylobursztynowy można otrzymywać przez redukcję kwasu p-nitrofenylobursztynowego.

Stwierdzono, że kwas p-aminofenylobursztyno-

2

wy otrzymać można z dobrą wydajnością na drodze kilkietapowej syntezy wychodzącej z łatwo dostępnego aldehydu p-acetaminobenzoowego. Schemat przebiegu syntezy przedstawiono na rysunku, na którym jako ester kwasu malonowego podano przykładowo ester etylowy.

W pierwszym etapie reakcji aldehyd p-acetaminobenzoowy kondensuje się z estrem malonowym. Kondensacja ta, dająca w efekcie odpowiedni ester kwasu p-acetaminobenzylidenomalonowego z jednoczesnym wytworzeniem równoważnej molowo ilości wody, przebiega w temperaturze powyżej 60°, najkorzystniej 75—85° i w obecności katalizatora zasadowego, najkorzystniej w obecności alkoksylanu metalu alkalicznego lub drugorzędnej aminy, np. dwuetyloaminy, piperidyny itp. Można również stosować mieszaniny składające się z drugorzędowej aminy oraz jej soli z kwasem benzoowym lub p-acetaminobenzoowym. Jak wykazała praktyka, dla uzyskania wysokiej wydajności produktu kondensacji celowe jest przesuwanie położenia równowagi reakcji przez usuwanie wody ze środowiska reakcyjnego. Do tego celu można zastosować dowolną znaną metodę wiązania wody lub jej usuwania, pod warunkiem, że nie narusza ona odczynu zasadowego mieszaniny reakcyjnej. Najdogodniejsze okazało się prowadzenie reakcji w środowisku węglowodoru aromatycznego jako rozpuszczalnika np. benzenu, toluenu lub wyższych homologów. W tych wa-

runkach, podczas ogrzewania mieszaniny reakcyjnej, tworząca się woda oddestylowuje wraz z benzenem (ewentualnie homologiem benzenu). Stosując odpowiednią nasadkę destylacyjną (tak zwana nasadkę azeotropową Dean-Starka), można oddzielić z destylatu warstwę wodną, zaś warstwę węglowodorową zawracać z powrotem do reakcji. Produkt kondensacji — ester kwasu p-acetaminobenzyldenomalonowego — może być na zakończeniu reakcji wydzielony i ewentualnie oczyszczony na drodze krystalizacji, może być również użyty bez wyodrębniania do następnego etapu syntezy kwasu p-aminofenylobursztynowego, jako półprodukt surowy pozostały po oddestylowaniu rozpuszczalnika, w którym reakcja kondensacji była prowadzona.

Drugi etap syntezy kwasu p-aminofenylobursztynowego polega na reakcji estru p-acetaminobenzyldenomalonowego z cyjankiem metalu alkalicznego, najkorzystniej cyjankiem sodu lub potasu. Jak wspomniano wyżej, do reakcji tej użyć można estru p-acetaminobenzyldenomalonowego bądź oczyszczonego na drodze krystalizacji bądź też surowego; nie ma to zasadniczego wpływu na wydajność i czystość kwasu p-aminofenylobursztynowego. Ponieważ reakcja estru p-acetaminobenzyldenomalonowego z cyjankiem najszybciej zachodzi w mieszaninie homogennej, korzystne jest rozpuszczenie estru p-acetaminobenzyldenomalonowego w mieszącym się z wodą alkoholu alifatycznym, najkorzystniej w metanolu lub etanolu, i następne wprowadzenie cyjanku metalu alkalicznego rozpuszczonego w minimalnej ilości wody. Ilość użytego jako rozpuszczalnik alkoholu powinna być tak dobrana, aby dodanie wodnego roztworu cyjanku nie spowodowało wytrącenia się estru p-acetaminobenzyldenomalonowego. Reakcję cyjanowania prowadzi się w temperaturze 65–75°, w tych bowiem warunkach zachodzi jednoczesna hydroliza jednej grupy estrowej połączona z dekarboksylacją wytworzonej grupy karboksylowej. W przypadku stosowania niższych temperatur następuje wyłącznie przyłączenie cyjanowodoru do estru p-acetaminobenzyldenomalonowego, reakcja ta prowadzi jednak do otrzymania produktu trudnego do wyodrębnienia, przy czym czas cyjanowania musi być wielokrotnie przedłużony. Podobnie, w wyższym zakresie temperatur ma miejsce hydroliza obu grup estrowych, co powoduje poważne trudności w wyodrębnieniu produktu. Ubocznym produktem prowadzonej we właściwy sposób reakcji cyjanowania jest kwaśny węglan metalu alkalicznego (w zależności od użytego cyjanku), który wypada ze środowiska reakcyjnego i oddzielany jest przez odsączenie.

W trzecim etapie syntezy surowy produkt cyjanowania poddaje się wyczerpującej hydrolizie w środowisku alkalicznym lub kwaśnym. Hydrolizę prowadzi się w temperaturze podwyższonej, najkorzystniej w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Reakcja hydrolizy przebiega w tym przypadku jednocześnie w trzech kierunkach: hydrolizie ulega grupa estrowa z wytworzeniem grupy kwasowej, grupa nitrylowa z wytworzeniem drugiej grupy kwasowej, oraz grupa acetaminowa

z wytworzeniem grupy aminowej. W przypadku prowadzenia procesu 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.

W przypadku hydrolizy kwaśnej, prowadzonej najczęściej przy użyciu kwasu solnego lub bromowodorowego, produkt hydrolizy występuje w postaci odpowiedniego chlorowodoru lub bromowodoru, również dobrze rozpuszczalnego w wodzie. Ze względu na obecność grupy kwasowej i zasadowej w kwasie p-aminofenylobursztynowym, konwersja obu rodzajów soli do wolnego kwasu zachodzi najkorzystniej przy zastosowaniu octanu sodu lub potasu w celu zobojętniania roztworów zawierających chlorowodorki lub bromowodorki kwasu p-aminofenylobursztynowego, lub też kwasu octowego, w celu zobojętnienia roztworów zawierających sól sodową (lub inne podobnego charakteru sole) kwasu p-aminofenylobursztynowego. W obu przypadkach jednak tylko nieznaczna część znajdującego się w roztworze kwasu p-aminofenylobursztynowego zostaje w ten sposób wydzielona z roztworu, rozpuszczalność bowiem tego kwasu w wodnych roztworach octanów jest stosunkowo dobra.

Sposobem według wynalazku wyodrębnianie kwasu p-aminofenylobursztynowego z mieszaniny po hydrolizie pochodnej cyjanowej odbywa się poprzez wytrącenie trudno rozpuszczalnego związku kompleksowego z metalem ciężkim, najkorzystniej z miedzią. W tym celu surowy produkt hydrolizy zobojętnia się kwasem w przypadku hydrolizy prowadzonej w warunkach alkalicznych lub zasadą w przypadku hydrolizy kwaśnej i wprowadza doń w nadmiarze wodny roztwór soli metalu ciężkiego, najkorzystniej siarczan lub octan miedzi. Wytrącony zielono-niebieski osad związku kompleksowego po oddzieleniu i przemyciu od zanieczyszczeń rozkłada się siarkowodorem w zawieszynie wodnej lub alkoholowej, otrzymując odpowiedni roztwór kwasu p-aminofenylobursztynowego, który przerabia się dalej zwykłym sposobem. Wytrącanie związku kompleksowego z metalem ciężkim może być również stosowane do oczyszczania kwasu p-aminofenylobursztynowego otrzymanego dowolną inną metodą.

Kwas para-aminofenylobursztynowy uzyskany sposobem według wynalazku można poddawać dalszym reakcjom w celu przeprowadzania go w odpowiednie pochodne.

Jak już wspomniano, niektóre reakcje kwasu p-aminofenylobursztynowego wymagają uprzedniego zablokowania grupy aminowej, najkorzystniej przez przekształcenie jej w odpowiednią grupę acylaminową. Acylowanie to wykonywać można nie tylko na produkcie wyodrębnionym i oczyszczonym lecz również sposobem według wynalazku bezpośrednio na mieszaninie poreakcyjnej otrzymanej w wyniku hydrolizy produktu cyjanowania. W tym drugim przypadku konieczne jest jedynie odpowiednie nastawienie kwasowości roztworu zależnie od rodzaju wprowadzonego podstawnika

acylowego i od zastosowanej metody acylowania. Szczegółowe dane odnośnie procesu acetylowania podane są w jednym z przykładów.

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

Przykład I. 96 g (0,59 mola) aldehydu p-acetaminobenzoesowego, 99,2 g (0,62 mola) malonianu dwuetylu, 0,8 g kwasu benzoowego, 4 ml piperydyny i 220 ml benzenu ogrzewa się w ciągu 9 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, (temperatura 80°) odbierając jednocześnie tworzącą się w reakcji wodę za pomocą nasadki azeotropowej typu Dean-Starka. Po ochłodzeniu krystalizują długie, żółte igły p-acetaminobenzylidenomalonianu dwuetylu, które przekrystalizowuje się z benzenu lub alkoholu etylowego. Wydajność czystego produktu o temperaturze topnienia 136—137° wynosi przeciętnie 84%.

Dla wzoru $C_{16}H_{15}NO_5$ — obliczono 62,9% C, 6,3% H, 4,6% N, znaleziono 63,0% C, 6,5% H, 4,4% N. 150 g (0,48 mola) otrzymany powyższy sposób p-acetaminobenzylidenomalonianu dwuetylu rozpuszcza się w 1000 ml alkoholu etylowego, dodaje roztwór 39 g (0,6 mola) cyjanku potasu w 75 ml wody, po czym mieszaninę ogrzewa się przez 18 godzin w temperaturze 65—75° przy stałym mieszaniu. Po ochłodzeniu odsąca się wydzielony osad kwaśnego węglanu potasu, przesąc zakwasza się kwasem solnym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem aż do uzyskania pozostałości, którą ekstrahuje się benzenem. Po oddestylowaniu benzenu, otrzymany olej ogrzewa się przez 12 godzin do wrzenia z 800 ml kwasu solnego, roztwór odbarwia się węglem aktywnym, oddestylowuje większą część wody pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zobojętnia kwaśnym węglanem sodu i dodaje w nadmiarze nasyczonego roztworu octanu miedzi. Po 24 godzinach odsąca się osad związku kompleksowego, przemycza go dokładnie wodą i metanolem, zawiesza w 200 ml wody i nasycza siarkowodorem. Po odsączeniu siarczku miedzi roztwór odparowuje się na łaźni wodnej aż do wykrycia kwasu p-aminofenylobursztynowego. Produkt oczyszcza się dodatkowo przez krystalizację z niewielkiej ilości wody. Otrzymuje się 47 g (46% wydajności teoretycznej) kwasu p-aminofenylobursztynowego o temperaturze topnienia powyżej 300°.

Dla wzoru $C_{10}H_{11}NO_4$ — obliczono 57,4% C, 5,3% H, 6,7% N, znaleziono 57,7% C, 5,1% H, 6,3% N.

Przykład II. Przy użyciu tych samych ilości reagentów postępuje się analogicznie jak w przykładzie I z tym, że otrzymany w pierwszym etapie procesu p-acetaminobenzylidenomalonianu dwuetylu wyodrębnia się ze środowiska reakcyjnego przez oddestylowanie benzenu. Otrzymuje się 45—47% kwasu p-aminofenylobursztynowego.

Przykład III. Mieszaninę poreakcyjną otrzymaną w wyniku hydrolizy pochodnej cyjanowej kwasem solnym, jak w przykładzie I lub II zobojętnia się częściowo kwaśnym węglanem sodu, tak aby otrzymać roztwór o pH = 5,2—6,0. Następnie dodaje się kolejno 80 g bezwodnika octo-

wego i 74 g bezwodnego octanu sodu. Po zamieszaniu reagentów, roztwór pozostawia się na 24 godziny w temperaturze pokojowej a następnie odsąca się kryształy kwasu p-acetaminofenylobursztynowego. Po krystalizacji z wody otrzymuje się około 67 g produktu o temperaturze topnienia 234—235°, co stanowi 48% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na aldehyd p-acetaminobenzoesowy.

Dla wzoru $C_{12}H_{13}NO_5$ obliczono 57,4% C, 5,2% H, 5,6% N, znaleziono 57,6% C, 5,3% H, 5,5% N.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu p-aminofenylobursztynowego i jego N-acylowych pochodnych **znamienny tym**, że aldehyd p-acetaminobenzoesowy kondensuje się z estrem malonowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego i w obecności katalizatora alkalicznego i otrzymany ester p-acetaminobenzylidenomalonowy poddaje się reakcji z cyjankiem metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, a następnie hydrolizuje w środowisku alkalicznym lub kwaśnym, po czym z otrzymanej soli kwasu p-aminofenylobursztynowego uwalnia się kwas, lub też bezpośrednio przeprowadza się tę sól w odpowiednią pochodną N-acylową.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że uwolnienie wolnego kwasu z soli kwasu p-aminofenylobursztynowego prowadzi się przez zobojętnienie roztworu wodnego tej soli i następne przeprowadzenie jej działaniem soli metalu ciężkiego, najkorzystniej miedzi w związek kompleksowy, który po wyodrębnieniu ze środowiska reakcyjnego, przemyciu i zawieszeniu w wodzie lub w alkoholu rozkłada się siarkowodorem na wolny kwas p-aminofenylobursztynowy.
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że reakcję kondensacji aldehydu p-acetaminobenzoesowego z estrem malonowym prowadzi się w temperaturze powyżej 60°, najkorzystniej w temperaturze 75—85° i w obecności katalizatora w postaci drugorzędowej aminy, najkorzystniej dwuetyloaminy lub piperydyny, bądź też mieszaniny takiej aminy i jej soli z kwasem benzoowym lub p-acetaminobenzoesowym.
4. Sposób według zastrz. 1 i 3 **znamienny tym**, że reakcję kondensacji aldehydu p-acetaminobenzoesowego z estrem malonowym prowadzi się w warunkach pozwalających na stałe usuwanie wody ze środowiska reakcji, najkorzystniej przez azeotropowe oddestylowywanie wody wraz z użytym w reakcji rozpuszczalnikiem.
5. Sposób według zastrz. 1, 3 i 4 **znamienny tym**, że reakcji z cyjankiem metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych w środowisku wodno-alkoholowym poddaje się surowy produkt kondensacji p-acetaminobenzaldehydu i estru malonowego, lub ester p-acetaminobenzylidenomalonowy uprzednio oczyszczony.
6. Sposób według zastrz. 1 i 3—5 **znamienny tym**, że w celu otrzymywania N-acylowych pochod-

ných kwasu p-aminofenylobursztynowego działa się bezwodnikiem kwasowym lub chlorkiem kwasowym na produkt hydrolizy pochodnej

cyjanowej bez uprzedniego wyodrębniania go z mieszaniny poreakcyjnej.

