

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53334

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07.V.1965 (P 108 715)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10.V.1967

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c

121/66

UKD

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

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Przed-
siębiorstwo Państwowe, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania dwunitryli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dwunitryli o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza podstawnik aromatyczny, jak na przykład fenyłowy, p-metylo-fenyłowy, o-chloro-fenyłowy albo heterocykliczny o charakterze aromatycznym, jak pirydylowy, tienylowy lub nienasycony, na przykład cykloheksenylowy albo też inny podstawnik, mający zdolność aktywowania atomów wodoru, związanych z sąsiednim atomem węgla, R oznacza dowolny podstawnik alkilowy, jak metylowy, propylowy, allylowy, cykloheksylowy albo aryłowy, jak fenyłowy, m-bromo-fenyłowy lub aralkilowy, jak benzylowy, p-metoksy-fenylo-metyłowy albo też atom wodoru, n oznacza dowolną liczbę całkowitą, jak 1, 2, 3,...

Związki te stanowią cenne półprodukty do otrzymywania kwasów dwukarboksylowych i ich pochodnych, mających szerokie zastosowanie przy produkcji leków w przemyśle farmaceutycznym.

Znane sposoby otrzymywania związków o wzorze 1. polegają na działaniu na pochodne acetonitrylu chlorowco-alkilo-nitrylami w środowisku bezwodnych rozpuszczalników organicznych, jak benzen, toluen lub eter, wobec takich czynników kondensujących, jak sól, amidek sodu, wodorek sodu albo alkohol sodu, wiążących wydzielający się w reakcji chlorowcowodór. Takie warunki prowadzenia procesu alkilowania są bardzo niedogodne ze względu na konieczność zachowania absolutnej bezwodności środowiska reakcyj-

2

nego, stosowanie łatwo wybuchowych środków, jak sól, amidek sodu, wodorek sodu, a poza tym nie gwarantują możliwości zatrzymania reakcji na etapie monoalkilowania, gdyż prowadzą przeważnie do uzyskania mieszanin wyjściowego nitrylu oraz produktów jego mono- i dwualkilowania, bardzo trudnych do rozdzielania.

Stwierdzono, że dwunitryle o wzorze 1, w którym Ar, R i n mają wyżej podane znaczenie, można otrzymywać w prosty i bezpieczny sposób z dobrymi wydajnościami z pominięciem stosowania bezwodnych rozpuszczalników organicznych oraz sodu, amidku sodu, wodoru sodu lub alkoholu sodu, na drodze reakcji pochodnych acetonitrylu, zawierającego grupę metylenową lub metynową, o ogólnym wzorze 2, w którym Ar i R mają wyżej podane znaczenie, z chlorowco-alkilo-nitrylami o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, a n oznacza dowolną liczbę całkowitą, jak 0, 1, 2, 3,..., wobec wodorotlenków metali alkalicznych w środowisku wodnym lub w środowisku rozpuszczalników organicznych, albo też w środowisku mieszanin organicznych rozpuszczalników z wodą oraz czwartorzędowej soli lub zasady amoniowej. Czwartorzędowa sól lub zasada amoniowa spełnia rolę katalizatora reakcji i stosuje się ją w ilości poniżej 0,1 mola na 1 mol wyjściowego nitrylu. Można również stosować jako katalizatory reakcji zamiast czwartorzędowych związków amoniowych aminy trzeciorzędowe, któ-

re tworzą z chlorowco-alkilo-nitrylem odpowiednie czwartorzędowe związki amoniowe.

Według wynalazku proces cyjano-alkilowania prowadzi się w granicach temperatur od 10–80° w czasie od dwóch do dziesięciu godzin.

Dwunitryle, otrzymane sposobem według wynalazku, można łatwo wyodrębnić z produktu poreakcyjnego na drodze frakcjonowanej destylacji lub krystalizacji.

Asymetryczna budowa dwunitryli o wzorze 1, w którym Ar, R i n mają wyżej podane znaczenie, powoduje, że obie grupy nitrylowe z różną łatwością ulegają reakcji hydrolizy. W zależności od warunków, w jakich prowadzi się hydrolizę, dwunitryle można przeprowadzać w odpowiednie kwasy dwukarboksylowe, cyjanokwasy, aminokwasy, dwuamidy, cyjanoamidy, imidy, estry kwasów dwukarboksylowych, cyjanoestry, amidoestry i inne związki, przy czym w przypadku produktów hydrolizy o dwóch różnych funkcjach istnieje jeszcze możliwość powstawania dwóch izomerów położeniowych.

Niżej podane przykłady wykonania wynalazku wyjaśniają bliżej istotę wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 131 g 2-fenylo-propionitrylu, 117,5 g 5-chloro-waleronitrylu, 150 ml 50-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodu i 5 ml 30-procentowego roztworu wodorotlenku trójmetylobenzylamoniowego miesza się w ciągu pięciu godzin w temperaturze 50–80°. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą, wydziela warstwę organiczną i przemywa wodą, suszy i destyluje w temperaturze 147° przy ciśnieniu 0,1 mm Hg. Uzyskuje się 148 g dwunitrylu kwasu 2-metylo-2-fenylo-pimelinowego, to jest 70% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do mieszaniny 70 g cyjanku benzylu, 70 g 5-chloro-waleronitrylu i 0,12 g chlorku trójetylobenzylamoniowego wkrapla się przy energicznym mieszaniu 250 ml 50-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodu, a następnie produkt reakcji miesza się przez trzy godziny w temperaturze 40–70°. Po tym czasie do produktu poreakcyjnego dodaje się 250 ml wody, wydziela warstwę organiczną, myje ją wodą i suszy bezwodnym siarczanem magnezu, a następnie destyluje w temperaturze 193–195° pod ciśnieniem 1,5 mm Hg. Otrzymuje się 71 g dwunitrylu kwasu 2-fenylo-pimelinowego, co stanowi 60% wydajności teoretycznej.

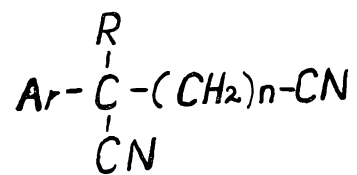
Przykład III. Do 250 ml 50-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodu wprowadza się 70 g cyjanku benzylu, 62 g 4-chloro-butyronitrylu i 0,7 g katalizatora Tritonu B. Produkt reakcji miesza się 2 godziny w temperaturze 30–55° i dalej postępuje jak w przykładzie II.

Osuszoną warstwę organiczną destyluje się w temperaturze 165–170° pod ciśnieniem 1,5 mm Hg. Uzyskuje się 85 g dwunitrylu kwasu 2-fenylo-adypinowego, co stanowi 77% wydajności teoretycznej. Zakrzepnięty po destylacji produkt przekrystalizowuje się z metanolu i otrzymuje krystaliczną substancję o temperaturze topnienia 44–46°.

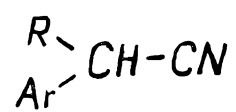
Przykład IV. Do 150 ml metanolu wprowadza się 19,3 g dwufenylacetynitrylu, 16 g wodorotlenku sodu i 0,5 g chlorku trójmetylo-benzylamoniowego i przy silnym mieszaniu wkrapla się 9,5 g chloroacetynitrylu. Produkt reakcji miesza się w temperaturze 10–20° w ciągu trzech godzin. Po tym czasie produkt poreakcyjny przenosi się do 500 ml wody. Powstały osad odsącza się i przekrystalizowuje z metanolu, uzyskując 21 g dwunitrylu kwasu 2,2-dwufenyl-bursztynowego o temperaturze topnienia 111–112°, co stanowi 90% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

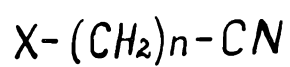
Sposób wytwarzania dwunitryli o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza podstawnik aromatyczny, taki jak fenyłowy, p-metylo-fenyłowy, o-chloro-fenyłowy albo heterocykliczny o charakterze aromatycznym, jak pirydylowy, tienylowy lub nienasycony, jak cykloheksenylowy albo też inny podstawnik, mający zdolność aktywowania atomów wodoru, związanych z sąsiednim atomem węgla, R oznacza podstawnik alkilowy, jak metylowy, propylowy, allylowy, cykloheksylowy, albo arylowy, jak fenyłowy, m-bromofenyłowy lub aralkilowy, jak benzylowy, p-metoksy-fenylometylowy albo też atom wodoru, n oznacza dowolną liczbę całkowitą, jak 1, 2, 3..., przez reakcję pochodnych acetonitrylu z chlorowconitrylami w obecności czynników kondensujących w środowisku organicznych rozpuszczalników, **znamienny tym**, że acetonitryle zawierające aktywną grupę metylenową lub metynową o ogólnym wzorze 2, w którym Ar i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorowco-alkilo-nitrylami o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, n oznacza dowolną liczbę całkowitą, jak 1, 2, 3..., wobec wodorotlenków metali alkalicznych jako środków kondensujących oraz czwartorzędowych związków amoniowych jako katalizatorów reakcji w ilości poniżej 0,1 mola na 1 mol alkilowanego nitrylu w środowisku wodnym albo w środowisku organicznych rozpuszczalników, albo też w środowisku mieszanin organicznych rozpuszczalników z wodą, w ciągu dwóch do dziesięciu godzin, utrzymując temperaturę środowiska reakcji 10–80°, po czym otrzymany produkt wyosobnia się w znany sposób.



Wzor 1



Wzor 2



Wzor 3