

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

215372

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 57/60

A 61 K 31/19

(22) Přihlášeno 14 07 80

(21) (PV 4979-80)

(40) Zveřejněno 30 10 81

(45) Vydáno 29 02 84

(75)

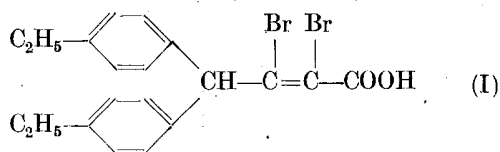
Autor vynálezu

BENEŠ JAN ing. CSc., ZELENKA JAROMÍR, KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc.,
PRAHA

(54) Způsob výroby kyseliny 4,4-bis(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-Z-butenové

Vynález se týká nového způsobu přípravy anti-neoplasticky účinné kyseliny 4,4-bis(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-Z-butenové, spočívajícího v tom, že se kyselina mukobromová vnese do přebytku ethylbenzenu, načež se za chlazení přidá chlorid hlinitý tak, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 20 °C, a po ukončení kondenzace se reakční směs zpracuje způsobem obvyklým pro tento typ reakcí.

Vynález se týká způsobu výroby kyseliny 4,4-bis-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-Z-butenové vzorce I,



a to reakcí ethylbenzenu s kyselinou mukobromovou za přítomnosti bezvodého chloridu hlinitého.

Látka vzorce I vykázala pozoruhodný antineoplastický účinek u zvířat s experimentálními nádory a na základě dosavadních klinických zkušeností ji lze považovat za vhodné chemoterapeutikum některých lidských nádorových onemocnění (čs. autorská osvědčení č. 143 847 a 165 753).

Podle čs. autorského osvědčení č. 165 753 se látka vzorce I vyrábí reakcí ethylbenzenu s kyselinou mukobromovou za přítomnosti bezvodého chloridu hlinitého, přičemž se reakce vede ve dvou teplotních fázích, z nichž prvá se provádí při teplotě 0 až 15°C, výhodně při 10 až 13°C, a druhá při teplotě 20 až 50°C, výhodně při 20 až 25°C, načež se reakční směs zpracuje způsobem běžným v organické chemii pro tento typ reakce. Kondenzace reakčních složek spočívá v postupném přidávání kyseliny mukobromové k míchané suspenzi granulovaného chloridu hlinitého v prostředí ethylbenzenu. Výše uvedený teplotní režim, spolu s použitím granulovaného chloridu hlinitého, omezuje uplatnění nežádoucích disproportionačních reakcí ethylbenzenu, je však technologicky obtížný, protože je nutná stálá kontrola teploty v celé reakční nádobě pomocí účinného chladičového zařízení, je energeticky náročný, vyžaduje dokonalou homogenitu reakční směsi, tj. dokonalé míchání, a klade rovněž velké nároky na obsluhu.

Zmíněný způsob dále vyžaduje použití hrubě granulovaného chloridu hlinitého. Granuláty katalyzátoru mají však podle různé provenience i různou velikost granulí, rozdílnou aktivní katalytickou plochu, rozpadavost, příměsi katalytických promotorů a řadu dalších fyzikálně-chemických veličin, závislých na způsobu přípravy, stáří, způsobu skladování apod., a lze tedy stěží zajistit reprodukovatelný a uniformní průběh reakce. Uvedené nevýhody se projevují zvláště při práci v technickém měřítku, kdy nelze zajistit reprodukovatelné výtěžky a konstantní kvalitu produktu pro farmaceutické účely.

Na základě těchto skutečností a na rozdíl od podstaty opatření v předmětu čs. autorského osvědčení č. 165 753 autoři vynálezu našli, že dispropor-

ciační reakce ethylbenzenu lze podstatně omezit použitím inverzní adice chloridu hlinitého, a to jak granulovaného, tak práškového, tj. bez ohledu na velikost částic přidávaného katalyzátoru. Výtěžek látky vzorce I se tak podstatně zvýší, a to nejen zvýšením výtěžku surového produktu, nýbrž především jeho snadnější čistitelností.

Vynález se tedy týká způsobu výroby kyseliny 4,4-bis-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-Z-butenové vzorce I reakcí ethylbenzenu s kyselinou mukobromovou, za přítomnosti chloridu hlinitého, jehož podstata spočívá v tom, že se nejprve kyselina mukobromová vnese do přebytku ethylbenzenu, nejvýše 10 až 12 molekvivalentů, načež se ke směsi ochlazené na teplotu 0 až 10°C přidává chlorid hlinitý v množství 1,2 až 2,2 molekvivalentu, vztaženo na výchozí kyselinu vzorce I, přičemž teplota reakční směsi se udržuje nejvýše na 20°C a po ukončení kondenzace se z reakční směsi kyselina vzorce I izoluje, a to nejlépe postupem, který je obvyklý pro tento typ reakce.

Způsob podle vynálezu umožňuje provádění kondenzační reakce v provozním měřítku při zajištění reprodukovatelných výtěžků a standardní kvality produktu, který se získává ve výtěžcích nad 90 % teorie, tj. asi o 15 % vyšších než podle způsobu uvedeného v čs. autorském osvědčení č. 165 753, a který obsahuje méně vedlejších reakčních produktů, zvláště barevných, a je snáze čistitelný pro použití k terapeutickým účelům.

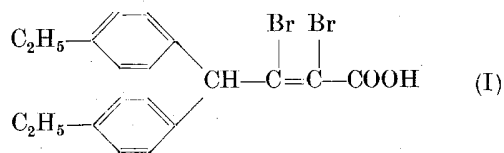
Způsob podle vynálezu je podrobně popsán v následujícím příkladu provedení, který však žádným způsobem neomezuje jeho rozsah:

Kyselina 4,4-bis-(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-Z-butenová

K 7 088 ml ethylbenzenu (66 mol) bylo za míchání vnese 1 800 g (6,95 mol) kyseliny mukobromové a směs byla ochlazená na 5°C. Poté bylo přidáno 1 278 g (9,6 mol) chloridu hlinitého takovou rychlostí, aby teplota během přidávání nepřestoupila 20°C. Po odstranění chladičové lázně byla reakční směs nalita do směsi 8 010 g ledu a 2 400 ml konc. kyseliny chlorovodíkové a míchána 30 minut. K oddělení organické fáze bylo přilito 8 010 ml vody s teplotou 50°C a 810 ml ethanolu a směs byla důkladně rozmíchána. Organická fáze byla oddělena a vodná vytřepána ještě 1 200 ml chloroformu. Spojené organické výtřepky byly zfiltrvány a odpařeny při 50°C, ve vakuu přibližně 2 500 Pa a odparek byl odstaven ke krystalizaci. Surový produkt byl překrystalizován z tetrachlor-methanu, čímž byl získán čistý produkt s t. t. 137 až 138°C ve výtěžku 90 až 92 % teorie.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby kyseliny 4,4-bis(4-ethylfenyl)-2,3-dibrom-Z-butenové vzorce I



reakcí ethylbenzenu s kyselinou mukobromovou,

za přítomnosti bezvodého chloridu hlinitého, vyznačující se tím, že se nejprve kyselina mukobromová vnese do přebytku ethylbenzenu, nejvýše 10 až 12 molekvivalentů, načež se ke směsi ochlazené na teplotu 0 až 10°C přidává chlorid hlinitý v množství 1,2 až 2,2 molekvivalentů, vztaženo na výchozí kyselinu vzorce I, přičemž teplota reakční směsi se udržuje nejvýše na 20°C a po ukončení kondenzace se z reakční směsi kyselina vzorce I izoluje.