

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

**87388**

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 04.06.74 (P. 171650)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: **31.08.1978**

MKP C07c 103/58  
C07c 87/56

Int. Cl.<sup>2</sup> C07C 103/58

CZYTELNIĄ

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

**Twórcy wynalazku:** Henryk Marciniak, Jerzy Tułeczki, Tadeusz Witkowski,  
Joachim Kajzerski, Stefan Palacz

**Uprawniony z patentu:** Przedsiębiorstwo Przemysłowo-Handlowe „Polskie Odczynniki Chemiczne”,  
w Gliwicach Ośrodek Badawczo-Produkcyjny,  
Poznań (Polska)

## Sposób wytwarzania krotonylo-N-etylo-o-toluidyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania krotonylo-N-etylo-o-toluidyny, stosowanej w dermatologii przeciw pasożytom skóry oraz jako środek przeciwswiądowy.

Z opisów patentowych szwajcarskich nr nr 253472, 253473, 259047 oraz z opisów patentowych: Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2505682 oraz Republiki Federalnej Niemiec nr nr 954595, 954596, 954597, znany jest ten związek oraz zbliżone do niego związki. Z wymienionych patentów tylko nieliczne podają sposób wytwarzania krotonylo-N-etylo-o-toluidyny.

Ze szwajcarskiego opisu patentowego nr 253473 znany jest sposób wytwarzania tego związku, polegający na etylowaniu krotonylo-o-toluidyny siarczanem dwuetylu w środowisku bezwodnego ksylenu wobec amidku sodowego. Sposób ten jest niedogodny dla celów produkcyjnych, gdyż wymaga użycia toksycznego siarczanu dwuetylu oraz wybuchowego amidku sodowego, a ponadto łatwopalnego ksylenu. Proces jest niebezpieczny i wymaga zachowania idealnie bezwodnego środowiska.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2505682 znany jest sposób, w którym chlorek krotonylu poddaje się reakcji z N-etylo-o-toluidyną. W metodzie tej do produkcji chlorku krotonylu stosuje się chlorek tionylu, przy czym produktami ubocznymi są silnie żrące chlorowodór i dwutlenek siarki. Agresywne środowisko w połączeniu z stosowaną w tym procesie stosunkowo wysoką temperaturą zmuszają do użycia drogich tworzyw do budowy aparatury. Ponadto produkt reakcji jest silnie zanieczyszczony związkami ubocznymi, a więc wymaga prochułonnego oczyszczania.

W patentach Republiki Federalnej Niemiec nr nr 954595, 954596, 954597, znacznie rozszerzonych w stosunku do patentów szwajcarskich, zastrzeżono otrzymywanie środków grzybo- i insektobójczych, przy czym jako znamienne podano, że N-alkilotoluidynę lub N-alkilaoanilinę lub ich sól, lub zdolne do reakcji pochodne przeprowadza się w znany sposób za pomocą kwasu krotonowego lub jego funkcjonalnych pochodnych, jak chlorki, bezwodniki, sole, jednocześnie w obecności środków kondensujących i wiążących kwasy, w związku z szeregi amidów kwasu krotonowego lub  $\beta$ -metylokrotonowego. Autorzy tych patentów w zasadzie nie zastrzegają sposobu prowadzenia reakcji, a jedynie w opisach powołują się na metody opisane w literaturze klasycznej.

W opisach omawianych patentów podane są schematy możliwych reakcji klasycznych i powstających przy tym związków ubocznych. W schemacie reakcji klasycznych mieści się również reakcja N-etylo-o-toluidyny z kwasem krotonowym. Schemat tej reakcji ma w tym przypadku tylko znaczenie teoretyczne ze względu na znikomą wydajność rzędu 5–10%. Wspomniane w opisach i zastrzeżeniach patentowych bezwodniki nie są uwzględnione w schematach ani też w przykładach. Wynika to, z faktu że metoda acylowania amin bezwodnikami kwasowymi, poza bezwodnikiem octowym, nie jest stosowana w technice. Proces wytwarzania bezwodników jest uciążliwy ze względu na operację usuwania odpadowych soli nieorganicznych w warunkach bezwodnych oraz wstępną frakcjonowaną destylację próżniową bezwodnika w wysokiej temperaturze. Przy otrzymywaniu bezwodnika krotonowego dodatkową trudność stanowi sublimacja kwasu krotonowego w wyższej temperaturze. Poza tym przy acylowaniu aminy bezwodnikiem krotonowym z połowy bezwodnika powstaje jako produkt odpadowy kwas krotonowy, podwyższający znacznie koszt acylowania. Bezwodnik kwasu krotonowego z powodu ograniczonego zastosowania jest niedostępny jako techniczny produkt handlowy.

Nieoczekiwanie okazało się, że krotonylo-N-etylo-o-toluidynę można otrzymać z bardzo dobrą wydajnością rzędu (95%) i czystością z pominięciem uciążliwych przejść technologicznych (wyodrębnianie, oczyszczanie, destylacja) w jednym procesie technologicznym, który stanowi przedmiot wynalazku.

Według wynalazku, substratem wyjściowym jest tani kwas krotonowy, który przeprowadza się w jednej operacji i w tym samym reaktorze w bezwodnik, który z kolei acyluje aminę. Eliminuje się w ten sposób kłopotliwe operacje usuwania odpadowych soli nieorganicznych w warunkach bezwodnych i wstępną frakcjonowaną destylację próżniową bezwodnika krotonowego w wysokiej temperaturze. Koszt bezwodnika jest prawie równy cenie kwasu krotonowego, ponieważ odzyskany kwas bez dodatkowych zabiegów, nawet w wilgotnym stanie, jest normalnym wyjściowym substratem i wraca do obiegu.

W sposobie według wynalazku zbędne jest stosowanie środków kondensujących i wiążących kwasy, będących nieodzownym warunkiem sposobów znanych z opisów patentowych Republiki Federalnej Niemiec, ponieważ proces według wynalazku prowadzi się w środowisku chlorobenzenu, powstający kwas krotonowy nie jest zdysocjowany, wskutek czego zapobiega się niepożądaną reakcją tworzenia się jego soli z N-etylo-o-toluidyną.

Sposobem według wynalazku kwas krotonowy, przeprowadza się w roztworze wodnym w sól sodową lub potasową, a następnie dodaje chlorobenzen w celu azeotropowego oddestylowania wody, po czym w środowisku chlorobenzenu wprowadza się do reaktora tlenochlorek fosforu, a następnie N-etylo-o-toluidynę, która w obecności chlorku i fosforanu sodowego lub potasowego reaguje z wytworzonym bezwodnikiem krotonowym, po czym mieszaninę alkalizuje się wodą amoniakalną do pH = 8–9 i po rozdzieleniu warstwy wodnej i olejowej, z warstwy olejowej, po ekstrakcji rozcieńczonym kwasem siarkowym śladowych ilości N-etylo-o-toluidyny, które odzyskuje się przez zobojętnienie ekstraktu do pH = około 8, odparowuje się chlorobenzen i uzyskuje krotonylo-N-etylo-o-toluidynę. Z warstwy wodnej po zakwaszeniu do pH = około 2 wydziela się kwas krotonowy, który zwraca się do procesu.

Sposób według wynalazku jest prosty i tańszy od znanych dotychczas oraz nowy. Nie można było przewidzieć, że połączenie dwóch różnych syntez i prowadzenie procesu w jednym reaktorze bez wydzielania i oczyszczania produktów pośrednich oraz oddzielania produktów ubocznych i zanieczyszczeń pozwoli uzyskać produkt o wymaganej czystości.

**P r z y k ł a d** Do reaktora, wyposażonego w mieszałko oraz urządzenie do azeotropowego odwadniania, ładuje się 160 kg kwasu krotonowego, 160 kg wody oraz 75 kg wodorotlenku sodowego. Po uzyskaniu obojętnego roztworu wprowadza się 500 kg chlorobenzenu i oddestylowuje azeotrop woda-chlorobenzen o temperaturze par 92°C. Chlorobenzen, po wydzieleniu wody, samorzutnie spływa do reaktora. Osiągnąwszy całkowite odwodnienie potwierdzone wzrostem temperatury par destylatu do 130°C wprowadza się stopniowo do reaktora poprzez dozownik roztwór 71 kg tlenochlorku fosforu w 71 kg chlorobenzenu. Po upływie godziny od wprowadzenia tlenochlorku dodaje się 125 kg N-etylo-o-toluidyny i przedłuża czas reagowania również o godzinę. Z kolei wprowadza się do reaktora wodę amoniakalną, alkalizując zawartość do pH = 8–9 i po wymieszaniu oddziela warstwę wodną od olejowej. Warstwa wodna zawiera krotonian amonu oraz sole nieorganiczne. Przez zakwaszenie wodnego roztworu do pH = około 2 wydziela się około 60 kg kwasu krotonowego, który zwraca się do procesu. Warstwę olejową ekstrahuje się 10% roztworem kwasu siarkowego, uwalniając od śladowych pozostałości N-etylo-o-toluidyny, a z ekstraktu przez zobojętnienie sodą do pH = około 8 odzyskuje się około 3–5 kg N-etylo-o-toluidyny. Z pozostałej warstwy olejowej odparowuje się chlorobenzen z nieznaczną ilością wody, resztki rozpuszczalnika odparowuje się w próżni 40 torów, w temperaturze 100°C, a pozostałość destyluje w próżni 12 torów. Destylat o temperaturze wrzenia 152–155° nie zawiera ani przedgonów ani pogonów i stanowi odpowiedni jakościowo produkt do wyrobu leku. Z wsadowej ilości surowców otrzymuje się 175–180 kg gotowego produktu, co stanowi 95% wydajności teoretycznej.

### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania krotonylo-N-etylo-o-toluidyny z kwasu krotonowego, z n a m i e n n y t y m, że kwas krotonowy przeprowadza się w środowisku wodnym w sól sodową lub potasową, a następnie dodaje się chlorobenzen i ogrzewa oddestylowując azeotropowo wodę, po czym w środowisku chlorobenzenu do reaktora wprowadza się tlenochlorek fosforu, a następnie N-etylo-o-toluidynę, która reaguje w obecności chlorku i fosforanu sodu lub potasu z wytworzonym bezwodnikiem krotonowym, po czym mieszaninę alkalizuje się wodą amoniakalną do  $\text{pH} = 8-9$  i po rozdzieleniu warstwy wodnej i olejowej, z warstwy olejowej, po ekstrakcji rozcieńczonym kwasem siarkowym śladowych ilości N-etylo-o-toluidyny, odparowuje się chlorobenzen i uzyskuje się krotonylo-N-etylo-o-toluidynę a z warstwy wodnej, po zakwaszeniu do  $\text{pH} = \text{około } 2$ , kwas krotonowy, który zawraca się do procesu.