



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

Zgłoszono: 07.V.1965 (P 108 716)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Opublikowano: 10.V.1967

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c

121/66

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Władysław Brud, dr Jerzy Lange,  
doc. dr Barbara Serafinowa, prof. dr Tadeusz  
Urbański

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

Sposób wytwarzania trójnitryli, pochodnych beta-podstawionego  
kwasu trójkarballilowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania trójnitryli, pochodnych beta-podstawionego kwasu trójkarballilowego o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza dowolny podstawnik aromatyczny, taki jak fenyłowy, m-bromofenyłowy, p-metylofenyłowy lub heterocykliczny o charakterze aromatycznym, jak pirydyłowy, tienyłowy albo nienasycony, jak cykloheksenyłowy albo też inny podstawnik, posiadający zdolność aktywowania atomów wodoru, związanych z sąsiednim atomem węgla.

Związki te stanowią półprodukty do otrzymywania kwasów trójkarboksylowych i ich pochodnych, mogących znaleźć zastosowanie do produkcji szeregu leków w przemyśle farmaceutycznym.

Znane jest otrzymywanie związków o wzorze 1, przez reakcję pochodnych acetonitrylu z chlorowco-acetonitrylem w środowisku bezwodnych rozpuszczalników organicznych, jak benzen, toluen lub eter wobec czynników kondensujących, jak sól, amidek sodu, wodorek sodu lub alkoholan sodu, wiążących wydzielający się w czasie reakcji chlorowcowodór. Prowadzenie procesu cyjanometylowania w warunkach konieczności przestrzegania absolutnej bezwodności środowiska reakcji i stosowania bardzo niebezpiecznych środków jak sól, amidek sodu lub wodorek sodu, stwarza wiele niedogodności.

Stwierdzono, że niedogodności te przy wytwarzaniu trójnitryli o ogólnym wzorze 1 można

2

5 ominąć, jeżeli zawierające aktywną grupę metylenową pochodne acetonitrylu o wzorze 2, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, podda się reakcji z chlorowcoacetonitrylem o wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, w obecności wodorotlenków metali alkalicznych w środowisku wodnym lub w środowisku organicznego rozpuszczalnika albo też w środowisku mieszanin organicznych rozpuszczalników z wodą wobec czwartorzędowej soli lub zasady amoniowej.

10 Czwartorzędowa sól lub zasada amoniowa spełnia rolę katalizatora reakcji i stosuje się w ilości poniżej 0,1 mola na 1 mol wyjściowego nitrylu. Można także stosować jako katalizatory reakcji 15 zamiast czwartorzędowych związków amoniowych aminy trzeciorzędowe, które tworzą z chlorowco-acetonitrylem odpowiednie czwartorzędowe związki amoniowe. Według wynalazku proces cyjanometylowania prowadzi się w granicach temperatur od 10 do 50° w czasie od kilkunastu minut do około 2 godzin, stosując na 1 mol pochodnej 20 acetonitrylu dwa mole chlorowcoacetonitrylu.

25 Trójnitryle, otrzymane sposobem według wynalazku, można łatwo wyodrębnić ze środowiska poreakcyjnego na drodze frakcjonowanej krystalizacji.

30 Związki otrzymywane sposobem według wynalazku posiadają dwie grupy nitrylowe o charakterze pierwszorzędowym i jedną grupę nitrylową o charakterze trzeciorzędowym. W związku z tym

oba rodzaje grup nitrylowych różnie zachowują się w procesie reakcji hydrolizy. W zależności od warunków hydrolizy otrzymanych trójnitryli można przeprowadzać je w odpowiednie kwasy trójkarboksyłowe, cyjanokwasy, amidokwasy, cyjanamidy, cyjanoestry, cyjanoimidy i inne związki, przy czym dla niektórych z nich istnieje jeszcze możliwość izomerii położeniowej.

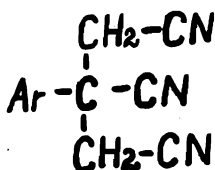
Niżej podane przykłady wykonania wynalazku wyjaśniają bliżej istotę wynalazku, nie ograniczając jej zakresu.

Przykład I. 40 g cyjanku p-fluorobenzylu, 40 g chloroacetonitrylu i 0,06 g trójetyloaminy miesza się i dodaje 98 ml 50%-go wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Masę reakcyjną miesza się przez 20 minut w temperaturze od 25—40°, a po tym czasie dodaje 700 ml wody, ekstrahuje eterem, warstwę eterową wydziela się, przemywa wodą i suszy. Z wysuszonego roztworu eterowego odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje z alkoholu butylowego, uzyskując 44 g trójnitrylu kwasu (p-fluorofenylo)-trójkarballilowego o temperaturze topnienia 91—93°, co stanowi 71% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 30 g cyjanku p-bromobenzylu 36,7 g bromoacetonitrylu i 0,34 g chlorku trójetylobenzylamoniowego zadaje się przy ciągłym mieszaniu 40 ml 50-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodu w temperaturze pokojowej. Następnie masę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i chłodzi do temperatury 2—3°, przy czym wydziela się krystaliczny osad, który odsącza się i przekrystalizowuje z wody. Uzyskuje się po wysuszeniu 34 g trójnitrylu kwasu β-(p-bromofenylo)-trójkarballilowego o temperaturze topnienia 106—108°, co stanowi 81% wydajności teoretycznej.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania trójnitryli, pochodnych beta-podstawionego kwasu trójkarballilowego o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza podstawnik aromatyczny, taki jak fenylowy, m-bromofenyłowy, p-metylofenylowy lub heterocykliczny o charakterze aromatycznym, jak pirydylowy, tienylowy albo nienasycony, jak cykloheksenylowy albo też inny podstawnik, posiadający zdolność aktywowania atomów wodoru, związanych z sąsiednim atomem węgla przez reakcję pochodnych acetonitrylu z chlorowcoacetonitrylem w obecności czynników kondensujących, w środowisku organicznych rozpuszczalników, **znamienny tym**, że zawierające aktywną grupę metylenową acetonitryle o wzorze 2, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorowcoacetonitrylem o wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, wobec wodorotlenków metali alkalicznych jako środków kondensujących w środowisku wodnym albo w środowisku organicznych rozpuszczalników albo też w środowisku mieszanin organicznych rozpuszczalników i wody, w obecności czwartorzędowych związków amoniowych w ilości poniżej 0,1 mola na 1 mol alkilowanego nitrylu jako katalizatorów reakcji w temperaturze od 10 do 50° w czasie od kilkunastu minut do około dwóch godzin, stosując na 1 mol pochodnej acetonitrylu dwa mole chlorowcoacetonitrylu, po czym otrzymany produkt wyosobnia się w znany sposób.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się trzeciorzędową aminę, która w warunkach reakcji tworzy z cyjanometylującym chlorowcoacetonitrylem odpowiedni czwartorzędowy związek amoniowy.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3