

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

48498

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

Zgłoszono: 23.V.1963 (P 101 677)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Opublikowano: 20 KWIET 1965

Kl. 12 p, 1/01

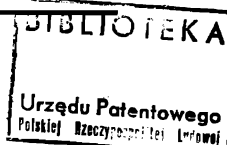
MKP C 07 d 29/22

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Gniłka, Tadeusz Urbański, Mieczysław Mąkosza, Barbara Serafinowa, Leszek Ptaszyński, Czesław Kostrzębski, Krystyna Józeffiak, Aleksandra Ciosek.

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Łódź (Polska).

## Sposób wytwarzania imidu kwasu 2-fenyl-2-etylo-glutarowego



1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania imidu kwasu 2-fenyl-2-etylo glutarowego, stanowiącego cenny lek uspokajający, nasenny oraz przeciwpadaczkowy.

Według znanych metod (F. Salmon-Legagneur et C. Weven — Bull. Soc. Chim. Fr 70—75 (1953) F. Salmon-Legagneur et C. Woven — Compt. Rend. 1060, 234/I (1952); M. P. Martes and C. O. Wilson J. Am. Pharm. Assoc. — 882 (1958), w celu otrzymania imidu kwasu 2-fenyl-2-etylo-glutarowego kondensuje się ester metylowy (etylowy) kwasu  $\beta$ -chloropropionowego z solą sodową fenyletyloacetonitrylu do estru metylowego (etylowego) kwaśnego nitylu kwasu 2-fenyl-2-etyloglutarowego. Sól sodową fenyl-etylo-acetonitrylu otrzymuje się działaniem na fenyletyloacetonitryl amidkiem sodu, lub fenylkiem sodu w rozpuszczalnikach niepolarnych. Uzyskany przez kondensację ester metylowy (etylowy) kwaśnego nitylu kwasu 2-fenyl-2-etylo-glutarowego oczyszcza się przez destylację wysokopróżniową i hydrolizuje się ługiem sodowym w środowisku alkoholowym do soli sodowej, z której po zakwaszeniu otrzymuje się kwaśny nityl. Po krystalizacji z alkoholu kwaśny nityl cyklizuje się do imidu kwasu 2-fenyl-2-etylo-glutarowego. Otrzymany surowy produkt ekstrahuje się chloroformem przy pH = 6 i po przemyciu roztworem ługu sodowego oddestylowuje się chloroform, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny octanu etylu z eterem naftowym. Produkt ma formę bezpostaciową i jest bezwodny.

2

Wadą powyższych metod jest stosowanie procesów wysokopróżniowych — stosowanie niebezpiecznych materiałów pomocniczych jak: amidek sodu, lub fenylek sodu, palnych rozpuszczalników, a także konieczność ścisłego przestrzegania bezwodności półproduktów na etapie kondensacji fenyletyloacetonitrylu z estrami  $\beta$ -chloropropionowymi.

Według innych metod imid kwasu 2-fenyl-2-etyloglutarowego otrzymuje się przez kondensację estrów kwasu akrylowego z fenyletyloacetonitrylem w środowisku dioksanu wobec wodorotlenku trójmetylobenzyloamoniowego (Triton B) (Tagmann, Sury U. Hoffmann — Helv. Chim. Acta 1235, 35 (1952); 1541, 35 (1952), Hoffmann i inni — Helv. Chim. Acta — 604, 39 (1956) (oraz opis patentowy Niemieckiej Republiki Federalnej nr 1088.957). Powstały cyjanoester oczyszcza się przez destylację wysokopróżniową, trudno osiągalną w skali technicznej (0,05 mm Hg), przy czym w trakcie kondensacji powstają produkty polimeryzacji estrów kwasu akrylowego. Stosowane estry kwasu akrylowego, dioksan i Triton B są surowcami bardzo drogimi. Poza tym w znanych metodach stosuje się rozpuszczalniki palne i wybuchowe jak eter.

Według jeszcze innych metod (Tagmann, Sury i Hoffmann — Helv. Chim. Acta 1235, 35 (1952); 1541, 35 (1952), Hoffmann i inni — Helv. Chim. Acta 604, 39 (1956) imid kwasu 2-fenyl-2-etyloglutarowego otrzymuje się przez kondensację akrylonitrylu z fenyletyloacetonitrylem w dioksanie

również wobec Tritonu B i powstały dwunitryl oczyszcza się przez destylację wysokopróżniową lub też jak podaje opis patentowy Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 16295 również przez kondensację akrylonitrylu z fenyloetyloacetonitrylem lecz w mieszaninie benzenu z alkoholem izopropylowym wobec KOH, przy czym rozpuszczalniki i inne zanieczyszczenia usuwa się przez destylację z parą wodną, a powstały dwunitryl cyklizuje się w znany sposób do surowego imidu kwasu 2-fenylo-2-etyloglutarowego, który po wysuszeniu poddaje się w znany sposób destylacji wysokopróżniowej trudno osiągalnej w skali technicznej (0,3 mm Hg przy 163°C). Wadą powyższych metod jest stosowanie destylacji wysokopróżniowej, przy której w skali technicznej występują duże straty na skutek zesmoień. Poza tym używanie do kondensacji akrylonitrylu, który łatwo ulega gwałtownej polimeryzacji pod wpływem alkalicznych środków kondensujących z wydzielaniem dużych ilości ciepła — co w skali technicznej może spowodować wyrzucenie masy reakcyjnej, (kondensację prowadzi się powyżej temperatury wrzenia akrylonitrylu 78°C), dodatkowo stwarza duże zagrożenie procesu pod względem bezpieczeństwa pracy. Dodatkowo należy zaznaczyć, że kondensacja według opisu patentowego Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 16295 wobec alkoholu izopropylowego prowadzi do produktu ubocznego a mianowicie  $\beta$ -izopropoksypropionitrylu, co dodatkowo komplikuje i obniża wydajność procesu. (A. I. Vogel Pract. Org. Chemistry 1959, 914).

Według wynalazku, kondensację fenyloetyloacetonitrylu z estrami alkoholi II i III rzędowych kwasu  $\beta$ -halogenopropionowego prowadzi się w środowisku wodnym w obecności wodorotlenków metali alkalicznych, oraz czwartorzędowych soli amoniowych w granicach temperatur 10 — 40°C. Potrzebne do kondensacji estry alkoholi II i III rzędowych kwasu  $\beta$ -halogenopropionowego otrzymuje się według wynalazku korzystnie z akrylonitrylu poprzez  $\beta$ -halogenopropionitryl, halogenoamino-etry odpowiednich alkoholi i hydrolizę wodą. Powstający w wyniku kondensacji cyanoester pod działaniem środowiska reakcji ulega natychmiast hydrolizie do soli kwaśnego nitrylu, dzięki czemu unika się wyodrębniania estrów kwaśnego nitrylu i skraca się proces technologiczny. Następnie z roztworu wytrąca się kwaśny nitryl, który cyklizuje się w znany sposób do imidu kwasu 2-fenylo-2-etyloglutarowego. Surowy imid przemywa się wodą, oczyszcza 5% roztworem węgla sodowego i krystalizuje z rozcieńczonego alkoholu etylowego. Otrzymuje się krystaliczną postać jednowodną imidu kwasu 2-fenylo-2-etyloglutarowego.

Zaletą sposobu według wynalazku jest uniknięcie procesów wysokopróżniowych, przy których zwłaszcza w skali technicznej zachodzą procesy zesmolenia, brak powstawania produktów polimeryzacji i reakcji ubocznych, niska temperatura zapewniająca optymalne warunki bezpieczeństwa pracy, osiąganie wysokiej wydajności kondensacji (około 90%), taniość surowców wyjściowych, dobra jakość zarówno kwaśnego nitrylu, jak i surowego imidu kwasu 2-fenylo-2-etyloglutarowego, łatwość prowadzenia procesów w skali technicznej bez względu na wielkość wsadów i uniknięcie niebezpiecznych i palnych rozpuszczalników, co znacznie obniża koszty produkcji.

Przykład. 238 g akrylonitrylu nasycy się gazowym chlorowodorem w temperaturze poniżej 30°C do osiągnięcia ciężaru właściwego 1,175. Następnie dodaje się 275 g alkoholu izopropylowego i mieszaninę wysycy gazowym chlorowodorem w temperaturze 20—25°C. Z kolei mieszaninę rozcieńcza się dwukrotną ilością wody, ogrzewa do temperatury 70°C i pozostawia do rozwarstwienia. Warstwę zawierającą ester oddziela się i suszy nad siarczanem sodu, po czym po odsączeniu oczyszcza przez destylację. Otrzymuje się około 480 g estru izopropylowego kwasu  $\beta$ -chloropropionowego o temperaturze wrzenia 75,5—76,5°C, przy 30 mm Hg. Wydajność około 70% teorii w stosunku do użytego akrylonitrylu.

Do roztworu 360 g ługu sodowego w 360 ml wody dodaje się 435 g fenyloetyloacetonitrylu i 12 g siarczanu dwumetylopiperidynowego i mieszając wkrapla się 542 g estru izopropylowego kwasu  $\beta$ -chloropropionowego. Po zakończeniu reakcji, którą prowadzi się w temperaturze 20 — 30°C, mieszaninę rozcieńcza się wodą i ogrzewa do temperatury 70°C. Po oziębieniu mieszaniny z roztworu wytrąca się kwasem solnym kwaśny nitryl. Otrzymuje się około 580 g suchego nitrylu, co stanowi około 90% wydajności teoretycznej. Następnie 645 g mokrego nitrylu (co odpowiada 580 g suchej substancji) rozpuszcza się w 645 g kwasu octowego lodowatego i ogrzewa do temperatury 60°C, po czym do roztworu mieszając wkrapla się powoli około 600 g stężonego kwasu siarkowego. Następnie całość ogrzewa się przez około 20 minut, oziębia i wylewa do wody z lodem. Surowy imid przemywa się wodą, oczyszcza przez macerację roztworem sodu i krystalizuje dwukrotnie z rozcieńczonego alkoholu etylowego. Otrzymuje się około 470 g czystego produktu o temperaturze topnienia 68,5 — 70,5°C.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania imidu kwasu 2-fenylo-2-etylo-glutarowego, znamienny tym, że estry alkoholi II i III rzędowych kwasu  $\beta$ -halogenopropionowego poddaje się kondensacji z fenyl-  
loetyloacetonitrylem, przy czym kondensację prowadzi się w środowisku wodnym w obecności wodorotlenków metali alkalicznych oraz  
czwartorzędowych soli amoniowych w granicach temperatur 10 — 40°C, po czym powstały w wyniku kondensacji cyjanoester hydrolizuje się  
w alkalicznym środowisku do soli sodowej, z której przez zakwaszenie wytrąca się kwaśny nityl, który następnie w znany sposób cyklizuje się do imidu kwasu 2-fenylo-2-etyloglutarowego, po czym ewentualnie oczyszcza.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że do reakcji kondensacji stosuje się estry alkoholi II i III rzędowych kwasu  $\beta$ -halogenopropionowego otrzymane korzystnie z akrylonitrylu poprzez  $\beta$ -halogenopropionitryl,  $\beta$ -halogenoiminoetery odpowiednich alkoholi i hydrolizę wodą.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że czwartorzędowe sole amoniowe stosuje się w ilości poniżej 0,2 mola.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że surowy imid kwasu 2-fenylo-2-etyloglutarowego oczyszcza się przez krystalizację z rozcieńczonego alkoholu etylowego.