



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 09.02.77 (P. 195 931)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.08.78

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1979

CZYTELNIKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl² C07C 79/10
C07C 76/06

Twórcy wynalazku: Zygmunt Jarczyk, Antoni Osowski, Jan Mühlbrod
Uprawniony z patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfar”,
Starogard Gdański (Polska)

Sposób otrzymywania krystalicznego 2,2'-dwunitrodwubenzylu

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania krystalicznego 2,2'-dwunitrodwubenzylu, półproduktu do syntezy środków leczniczych z grupy azepin, z jednoczesnym utrzymaniem rozpuszczalnika w obiegu zamkniętym.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2764580, znany jest sposób otrzymywania 2,2'-dwunitrodwubenzylu poprzez działanie mieszaniny 2-nitrotoluenu i alifatycznego estru kwasu mrówkowego względnie azotawego, w temperaturze niższej od 0°C, na zawieszinę alkoholową sodową w rozpuszczalniku organicznym, wraz z wprowadzeniem wody w określonym czasie do mieszaniny reakcyjnej, przy czym zawsze otrzymuje się bezpostaciowy osad, sprawiający dużo trudności podczas jego wydzielenia. Omawiany sposób nie przewiduje również możliwości regeneracji rozpuszczalnika i zwrócenia go do procesu wytwarzania 2,2'-dwunitrodwubenzylu, co jest istotnym powodem jego zmniejszonej opłacalności.

Nieoczekiwanie okazało się, że proces otrzymywania 2,2'-dwunitrodwubenzylu może być znacznie usprawniony, a więc i bardziej ekonomiczny, o ile po dodaniu wody do mieszaniny reakcyjnej, w stosunku wagowym nie wyższym niż 1:4, podgrzeje się zawieszinę do temperatury wrzenia i utrzyma w niej 0,5—2 godzin, a następnie schłodzi do temperatury 0°C, wydzieli krystaliczny osad 2,2'-dwunitrodwubenzylu, po czym z ługów macierzystych oddestyluje rozpuszczalnik z parą wodną, a po oddzieleniu wody, zawróci go do procesu, zachowując jednak podczas wkraplania do zawiesziny alkoholu sodowego, temperaturę nie wyższą od 0°C.

Stwierdzono, że postępując sposobem według wynalazku można podgrzać mieszaninę reakcyjną do temperatury wrzenia, po zmieszaniu jej z wodą, bez narażenia się na niebezpieczeństwo niekontrolowanego przebiegu reakcji, a także bez obawy o rozkład 2,2'-dwunitrodwubenzylu w podwyższonej temperaturze i silnie alkalicznym środowisku oraz przy szczególnie korzystnych dalszych efektach takiego postępowania, prowadzących się do zmydlenia nieprzereagowanych estrów alifatycznych kwasu mrówkowego lub innych, a po schłodzeniu mieszaniny do 0°C, wydzielenia w prosty sposób krystalicznego osadu 2,2'-dwunitrodwubenzylu, o wysokiej czystości, w odróżnieniu od bezpostaciowego produktu, otrzymywanego według metody znanej, wymagającego rozbudowanego zestawu aparatury do jego wydzielenia.

Zmydlenie estrów alifatycznych podczas podgrzewania mieszaniny reakcyjnej, umożliwia przede wszystkim przejście powstałych składników hydrolizy do warstwy wodnej, po oddestylowaniu rozpuszczalnika z parą wodną z ługów macierzystych, wskutek czego bez specjalnych zabiegów odzyskuje się bezwodny rozpuszczalnik, nadający się do dalszego użycia w wyjściowym procesie syntezy 2,2'-dwunitrodwubenzylu. Jednak ponowne użycie rozpuszczalnika wymaga podczas wkraplania go do zawiesziny alkoholu sodowego utrzymywania temperatury poniżej 0°C, z powodu obecności nieprzereagowanego 2-nitrotoluenu, wpływającego przy innym postępowaniu szczególnie niekorzystnie na końcową wydajność procesu. Stąd też, w przypadku nie przestrzegania tej temperatury i wkraplania rozpuszczalnika powyżej 0°C następuje stopniowe zmniej-

szanie wydajności, aż do całkowitego jej zaniku w temperaturze 60°C, co wykazano w przykładach II i III.

Dalszą korzyścią, wynikającą ze sposobu według wynalazku, jest poprawa bezpieczeństwa pracy oraz zmniejszenie zagrożenia pożarowego, a także ochrona naturalnego środowiska, gdyż rozpuszczalnik nadawał się tylko do spalania w specjalnej instalacji.

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Do zawiesiny 82 g metanolanu sodowego w 150 ml świeżej i bezwodnej benzyny dodaje się w dowolnej temperaturze 650 ml również świeżej i bezwodnej benzyny, a następnie wkrapla podczas mieszania w temperaturze od -5 do 0°C, mieszaninę, składającą się z 105 g mrówczanu izoamylu oraz 186 g 2-nitrotoluenu, po czym miesza całość przez 12 godzin. Po upływie tego czasu, wkrapla się 400 ml wody, podgrzewa do temperatury wrzenia, wynoszącej 85—90°C, utrzymuje ją przez 1 godzinę, a następnie chłodzi do 0°C, odsącza krystaliczny osad, który po przemyciu wodą suszy się w temperaturze 60—70°C. Otrzymuje się 130 g 2,2'-dwunitrodwubenzylu o temperaturze topnienia 123°C, co stanowi 69,6% wydajności teoretycznej. Z ługów macierzystych oddestylowuje się benzynę za pomocą pary wodnej, oddziela warstwę benzynową i przemywa ją trzykrotnie 300 ml wody. Po odstaniu zwraca się ją ponownie do procesu w ilości nie niższej niż 650 ml.

Przykład II. Do zawiesiny 82 g metanolanu sodowego w 150 ml świeżej i bezwodnej benzyny, podczas mieszania wkrapla się w temperaturze od -5 do 0°C, 650 ml bezwodnej benzyny regenerowanej w sposób, podany w przykładzie I. Następnie wkrapla się w tej samej temperaturze mieszaninę, składającą się z 105 g mrówczanu

izoamylu oraz 186 g 2-nitrotoluenu, po czym miesza całość przez 12 godzin. Postępując dalej, jak w przykładzie I, otrzymuje się 130 g 2,2'-dwunitrodwubenzylu o temperaturze topnienia 123°C oraz 650 ml benzyny regenerowanej, którą zwraca się do następnej szarży.

Przykład III. Do zawiesiny 82 g metanolanu sodowego w 150 ml świeżej i bezwodnej benzyny, podczas mieszania, wkrapla się w temperaturze 20°C, 650 ml benzyny regenerowanej, jednak z pominięciem procesu zmydlania w temperaturze 85—90°C, w sposób podany w przykładzie I. Następnie po schłodzeniu całości do temperatury od -5 do 0°C, wkrapla się mieszaninę, składającą się z 105 g mrówczanu izoamylu oraz 186 g 2-nitrotoluenu, po czym miesza się całość przez 12 godzin. Postępując dalej, jak w przykładzie I, otrzymuje się około 20 g 2,2'-dwunitrodwubenzylu o temperaturze topnienia około 120°C, co stanowi około 10% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania krystalicznego 2,2'-dwunitrodwubenzylu przez działanie mieszaniny 2-nitrotoluenu i estru alifatycznego kwasu zwłaszcza mrówkowego, na zawiesinę alkoholu sodowego w rozpuszczalniku organicznym, wraz z wprowadzeniem wody w końcowej fazie reakcji, **znamienny tym**, że po dodaniu wody do mieszaniny reakcyjnej w stosunku wagowym nie wyższym niż 1:4, zawiesinę podgrzewa się do temperatury wrzenia, utrzymuje w niej 0,5—2 godzin a następnie schładza do 0°C i wydziela krystaliczny osad, natomiast z ługów macierzystych oddestylowuje się rozpuszczalnik z parą wodną, który po odwodnieniu wprowadza się do obiegu zamkniętego z zachowaniem podczas wkraplania do zawiesiny alkoholu sodowego temperatury nie wyższej niż 0°C.