



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47902

Kl. 12 o, 11
Kl. internat. C 07 c

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa“ *)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania dwupodstawionych pochodnych acetonitrylu

Patent trwa od dnia 18 maja 1961 r.

Jak wiadomo, acetonitryl i jego pochodne o ogólnym wzorze RCH_2CN , w którym R — oznacza podstawnik aktywujący atomy wodoru grupy metylenowej można łatwo alkiłować do odpowiednich pochodnych dwupodstawionych o wzorze ogólnym $RR'CHCN$, w którym R' oznacza alkil.

Znane są różne sposoby prowadzenia tej reakcji przy użyciu różnych środków alkiłujących, różnych środków kondensujących oraz różnych rozpuszczalników jako środowisk reakcji.

Najczęściej stosowane sposoby alkiłowania, ze względu na najlepsze wydajności, polegają na działaniu na nityl w środowisku obojętnego rozpuszczalnika amidkiem sodowym, a następnie odpowiednią chlorowcopochodną alkiłową.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są prof. dr Tadeusz Urbański, doc. dr Barbara Serafinowa, dr Czesław Bełżecki, mgr inż. Jerzy Lange, mgr inż. Halina Makarukowa i mgr Mieczysław Mąkosza.

Jako rozpuszczalniki stosuje się w tej reakcji eter etylowy, benzen, toluen, eter dwubutyłowy, tetrahydrofuran, ciekły amoniak.

Zamiast amidku sodowego stosuje się również inne środki kondensujące jak np. metaliczny sód, wodorek sodowy, trójfenylosodometan, alkoksylany metali alkalicznych w roztworach alkoholowych lub w stanie suchym. Jako środki alkiłujące stosuje się przede wszystkim bromowe i jodowe pochodne alkiłowe. Pochodne chlorowe stosowane są stosunkowo rzadko z uwagi na znacznie mniejszą reaktywność i związaną z tym gorszą wydajnością reakcji. W niektórych przypadkach jako środki alkiłujące stosuje się również siarczany alkiłowe.

Omówione wyżej sposoby alkiłowania, mimo iż są stosowane przemysłowo, wykazują poważną niedogodność technologiczną, związaną z koniecznością operowania ściśle bezwodnym środowiskiem reakcji (ślady wody stwarzają możliwość wybuchu).

Znany jest również sposób alkiłowania za pomocą czwartorzędowych zasad lub soli amonio-

wych, zawierających wprowadzany alkil. Sposób ten nie znajduje jednak zastosowania przemysłowego ze względu na niskie wydajności procesu oraz wysoki koszt czwartorzędowych związków amoniowych.

Stwierdzono, że można otrzymać dwupodstawione pochodne acetonitrylu o ogólnym wzorze $RR'CHCN$, w którym R — oznacza podstawnik aktywujący atomy wodoru grupy metylenowej np. aryłowy, heterocykliczny o charakterze aromatycznym lub nienasyconym, a R' — resztę alkilową lub alkiloaryłową, jeżeli reakcję alkilowania pochodnych acetonitrylu o ogólnym wzorze RCH_2CN , w którym R ma wyżej podane znaczenie, prowadzić za pomocą chlorowcoalkanów, chlorowcoalkenów lub chlorowcofenyloalkanów w obecności wodorotlenków metali alkalicznych jako środków kondensujących oraz w obecności dowolnych czwartorzędowych związków amoniowych np. o ogólnym wzorze $R^2 R^3 R^4 R^5 N^+ X^-$, w którym R^2, R^3, R^4 , i R^5 — oznaczają podstawniki alkilowe nasycone lub nienasycone, aryłowe, alkiloaryłowe, alicykliczne, heterocykliczne lub takie, których czwartorzędowy atom azotu stanowi część pierścienia heterocyklicznego, zaś X — oznacza grupę wodorotlenową lub chlorowec.

Czwartorzędowe związki amoniowe wykazują w tym procesie działanie katalityczne. Potwierdzeniem katalitycznego wpływu wymienionych czwartorzędowych związków amoniowych w reakcji alkilowania jest możliwość użycia ich nawet w tych przypadkach, kiedy żaden z podstawników R^2, R^3, R^4 i R^5 nie jest identyczny z podstawnikiem wprowadzanym do grupy metylenowej nitrylu. W sposobie według wynalazku, związki amoniowe stosuje się w ilości poniżej 0,1 mola na 1 molużytego nitrylu.

Zamiast gotowych czwartorzędowych związków amoniowych można również stosować jako katalizatory aminy trzeciorzędowe, które w czasie reakcji tworzą z czynnikiem alkilującym związki amoniowe.

Jako środowisko reakcji stosuje się wodę lub rozpuszczalniki polarne takie jak alkohole, zwłaszcza alkohol metylowy i etylowy, aceton, glikole i ich etery (tak zwane „cellosolve”), jak również mieszaniny tych rozpuszczalników. Proces alkilowania przebiega jednak najkorzystniej w środowisku wodnym lub w rozpuszczalnikach organicznych rozcieńczonych wodą. Jak również stwierdzono, kolejność dodawania reagentów stosowanych w procesie alkilowania, to

jest nitrylu, katalizatora, środka alkilującego oraz wodorotlenku metalu alkalicznego, jest dowolna i nie wykazuje widocznego wpływu na wydajność procesu.

W sposobie według wynalazku uzyskuje się wydajność w granicach 40—95% w zależności od rodzaju alkilowanego nitrylu i wprowadzanego alkilu.

Otrzymany surowy produkt alkilowania zawiera więc 5—60% niezmienionego wyjściowego nitrylu. W większości przypadków, szczególnie gdy wprowadzony alkil posiada znaczny ciężar cząsteczkowy, rozdzielenie takiej mieszaniny następuje na drodze frakcjonowanej destylacji lub krystalizacji.

W przypadku gdy właściwości fizyczne otrzymanego produktu i surowca wyjściowego są bardzo zbliżone, głównie w procesie metylowania i etylowania, a nawet propylowania, allilowania itp., otrzymuje się mieszaniny, których składniki mają bardzo zbliżone temperatury wrzenia; rozdział ich na drodze frakcjonowanej destylacji jest trudny i mało wydajny, a często praktycznie niewykonalny. W tych przypadkach surowy produkt reakcji alkilowania poddaje się dalszej przeróbce chemicznej w celu otrzymania produktów krystalicznych dogodnych do rozdzielenia na drodze krystalizacji.

Przeróbka ta polega na przeprowadzeniu hydrolizy, względnie alkoholizy do odpowiednich kwasów karboksylowych lub estrów i rozdzielenie tych mieszanin. W zależności od wybranej drogi przeróbki chemicznej i właściwości fizycznych otrzymanych z tego procesu produktów stosuje się różne metody postępowania.

Mieszaniny krystalicznych kwasów lub krystalicznych estrów rozdziela się na drodze krystalizacji z odpowiednio dobranych rozpuszczalników.

W przypadku niektórych kwasów karboksylowych dogodniejszy jest rozdział na drodze krystalizacji ich soli metalicznych, addycyjnych, względnie kompleksowych. Podobnie, niektóre mieszaniny kwasów karboksylowych rozdziela się wygodnie przez selektywne wymywanie roztworami wodorotlenków, węglanów lub kwaśnych węglanów alkalicznych, wykorzystując różnicę kwasowości zawartych w takich mieszaninach kwasów RCH_2COOH i $RR_1CHCOOH$, a więc mono- i dwupodstawionych kwasów octowych.

Mieszaniny ciekłych estrów, jakimi są w tym przypadku przeważnie estry z alkoholami niskocząsteczkowymi, np. metylowym, etylowym

itp. rozdziela się dogodnie przeprowadzając je znanymi metodami w krystaliczne estry z wyższymi alkoholami (przeestryfikowanie), lub też, również znanymi metodami, w amidy niepodstawione lub N-podstawione, które to produkty są z reguły dobrze krystaliczne i łatwe do rozdzielania na drodze krystalizacji.

W przypadku otrzymywania czystego alkilowanego nitrynu RR_1CHCN z mieszaniny poreakcyjnej, z trudem dającej się rozdzielić na drodze frakcjonowanej destylacji, mieszaninę tę przeprowadza się w mieszaninę odpowiednich amidów, którą rozdziela się na drodze krystalizacji a następnie właściwy amid przeprowadza się z powrotem w nitril przez dehydratację znanymi metodami.

Należy zaznaczyć, że znane jest już stosowanie takich czwartorzędowych związków amoniowych jak chlorek i wodorotlenek trójetylowobenzylamoniiowy jako katalizatorów reakcji etylowania cyjanku benzylu w procesie wytwarzania fenylobutyronitrylu, który również prowadzi się w środowisku wodnym w obecności wodorotlenków alkalicznych. Dalsze badania wykazały jednak, że podobne działanie katalityczne wykazują również inne związki amoniowe w procesie wytwarzania dwupodstawionych pochodnych acetonitrylu.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek jednak nie ograniczają go.

Przykład I. Do 147 g cyjanku p-metoksybenzylu dodaje się 70 g chlorku etylu i 100 ml 50%-wego roztworu wodorotlenku sodowego, a następnie przy energicznym mieszaniu dodaje się małymi porcjami 2 g chlorku trójetylowobenzylamoniiowego, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach 10–30°C. Po zakończonej reakcji, mieszaninę rozcieńcza się wodą i oddziela warstwę organiczną, zawierającą 85% 2-(p-metoksyfenilo)-butyronitrylu oraz 15% niezmienionego cyjanku p-metoksybenzylu. Wydajność tę określa się na podstawie miareczkowego oznaczenia jonowego chloru w odcieku wodnym.

Przykład II. Do 117 g cyjanku benzylu dodaje się 80 g chlorku alilu i 2,5 g chlorku benzyletylopiperidyniowego, a następnie wkrapla się 320 g nasyconego roztworu wodorotlenku potasowego w 50 % etanolu, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach 20–50°C. Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie odmytą warstwę organiczną podda-

je się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 142 g alilo-fenilo-acetonitrylu o temperaturze wrzenia 130–140°C przy 12 mm Hg; pod normalnym ciśnieniem produkt wrze w granicach 260–270°C. Wydajność 90%.

Przykład III. Do 81 g 3-pentenitrylu dodaje się 82 g chlorku propylu i 2 g chlorku trójetylowobenzylamoniiowego, a następnie wkrapla się 100 ml 50%-wego roztworu wodorotlenku sodowego, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 30°C. Mieszaninę reakcyjną przerabia się jak w przykładzie I, otrzymując surowy produkt o zawartości 74 % 2-propenylo-waleronitrylu i 26% niezmienionego 3-pentenitrylu, wyliczonej na podstawie oznaczenia postępu reakcji przez miareczkowanie jonowego chloru w odcieku wodnym.

Przykład IV. Do 118 g 3-(cyjanometylo)-pirydyny dodaje się 70 g chlorku etylu i 2,5 g chlorku trójallilobenzylamoniiowego, a następnie wkrapla się 100 ml 50%-wego roztworu wodorotlenku sodowego, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 25°C. Mieszaninę reakcyjną przerabia się jak w przykładzie II, otrzymując 67 g (46%) 2-(3-pirydylo)-butyronitrylu; o temperaturze wrzenia 73–75°C przy 0,1 mm Hg.

Przykład V. Mieszaninę 2-(p-metoksyfenilo)-butyronitrylu i cyjanku p-metoksybenzylu, otrzymaną według sposobu podanego w przykładzie I, ogrzewa się przez 12 godzin pod chłodnicą zwrotną z 200 g 30%-wego roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzymany po zakwaszeniu surowy kwas przemycza się w celu usunięcia kwasu p-metoksyfenylooctowego, dwiema porcjami po 100 ml 10%-wego roztworu węglanu sodowego, a pozostałość krystalizuje się z eteru naftowego, uzyskując 130 g (69% w przeliczeniu na wyjściowy cyjanek p-metoksybenzylu) kwasu 2-(p-metoksyfenilo)-masłowego, o temperaturze topnienia 65–67°C.

Przykład VI. Mieszaninę 2-propenylo-waleronitrylu i 3-pentenitrylu, otrzymaną według sposobu podanego w przykładzie III, ogrzewa się przez 10 godzin do wrzenia z 200 ml bezwodnego etanolu i 165 g stężonego kwasu siarkowego. Po ochłodzeniu, mieszaninę rozcieńcza się przez dodanie 500 ml wody, rozdziela, przemycza warstwę organiczną roztworem kwaśnego węglanu sodowego, suszy i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzy-

muje się 110 g (65%) estru etylowego kwasu 2-propenylo-walerianowego, o temperaturze wrzenia 77—80°C przy 10 mm Hg. Przedgony zawierają głównie ester etylowy kwasu etyldenopropionowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dwupodstawionych pochodnych acetonitrylu o wzorze ogólnym $RR'CHCN$, w którym R — oznacza podstawnik aktywujący atomy wodoru grupy metylenowej np. aryłowy, heterocykliczny o charakterze aromatycznym lub nienasyconym, a R' — oznacza resztę alkanową, alkenową lub fenyloalkanową, ewentualnie podstawione przez alkilowanie pochodnych acetonitrylu o wzorze ogólnym RCH_2CN , w którym R ma wyżej podane znaczenie, znamieny tym, że reakcję alkilowania prowadzi się w obecności wodorotlenków metali alkalicznych jako środków kondensujących oraz w obecności czwartorzędowych związków amoniowych użytych w ilościach katalitycznych.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że proces alkilowania prowadzi się w środowisku wodnym lub rozpuszczalników polarnych albo w ich mieszaninie.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że stosuje się trzeciorzędową aminę, która w czasie reakcji tworzy z czynnikiem alkilującym odpowiedni związek amoniowy.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że czwartorzędowy związek amoniowy stosuje się w ilości poniżej 0,1 mola na 1 mol użytego nitrylu.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że jako środki alkilujące stosuje się chlorowcoalkany, chlorowcoalkeny lub chlorowcofenyloalkany.

Tarchomińskie Zakłady
Farmaceutyczne „Polfa“

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy

