



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

253341

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 27 05 86

(21) PV 3820-86

(40) Zveřejněno 12 03 87

(45) Vydáno 15 06 88

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 121/66

(75)

Autor vynálezu

SVOBODA JIŘÍ ing. CSc., PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
LONDÝN MIROSLAV ing., MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Způsob výroby nitrilu kyseliny cyklohexylfenyloctové

Způsob výroby nitrilu kyseliny cyklohexylfenyloctové spočívá v tom, že se na nitrifenyloctovou kyselinu působí směsí hydridu a hydroxidu sodného a cyklohexylbromidem nebo cyklohexylchloridem v prostředí uhlovodíku při teplotě 100 °C až teplotě varu rozpouštědla, přičemž molární poměr reagujících složek nitril vzorce II:cyklohexylhalogenid:směs hydrid-hydroxid sodný je 1:1,1 až 1,5:1,05 až 1,2, načež se po ukončení reakce nerozpustné podíly odsají a po odpaření rozpouštědel, za sníženého tlaku se získá produkt vzorce I.

Vynález se týká způsobu výroby nitrilu kyseliny cyklohexylfenyloctové vzorce I



který představuje významný meziprodukt při výrobě biologicky účinných látek (Kleemann A., Engel J. v knize Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen, Thieme Verlag Stuttgart, 1978) např. spasmolytika methojodidu methylthioethylcyklohexylfenylacetátu (M. Ferles, skriptum Výroba léčiv, VŠCHT - SNTL Praha, 1981). Nitril vzorce I se podle známého stavu techniky vyrábí ze sodné soli nitrilu kyseliny fenylactové vzorce II



získané působením silných bázeckých činidel, reakcí s cyklohexylbromidem. Ve většině případů se jako bázecké činidlo používá natrium amid v různých prostředích jako kapalný amoniak-toluen, ether-benzen, toluen, xylen (J. Amer, Chem. Soc. 65, 1999 (1943), Ž. obšč. chim. 7, 2823 (1937); J. Chem. Soc. 1949, 3156, Org. Synth. Coll. Vol III, 219 (1955), US pat. spisy 2 265 284).

Tyto způsoby nenalezly významného technického využití z hlediska nákladnosti a bezpečnosti a hygieny práce. Další způsob AO 200 438 chrání přípravu sloučeniny vzorce I ze sloučeniny vzorce II, cyklohexylbromidu, hydroxidu alkalického kovu a katalyzátoru fázového přenosu na bázi kvartérní amoniové soli v prostředí aprotického dipolárního rozpouštědla, přičemž podle AO 202 448 je možné uvedenou reakci provést se stejným výsledkem bez přítomnosti katalyzátoru.

Podle uvedených AO 200 438 a 202 448 se získá olejovitý produkt s teplotou varu v širokém rozmezí, o kterém se dá právem předpokládat, že se nejedná o čistou sloučeninu vzorce I. Mimoto použití relativně drahých rozpouštědel spojené s obtížemi při čištění odpadních vod činí tyto způsoby ekonomicky nevýhodné. Způsob klasické dvojfázové katalýzy, provedené v prostředí voda-aromatický uhlovodík jako toluen, xylen a tetra-n-butylamoniumhydrogensulfát nebo methyltrioktylamoniumchlorid jako katalyzátor fázového přenosu přinesl značné zjednodušení, vyšší výtěžky i čistotu produktu. Určitou jeho nevýhodou je cena katalyzátoru fázového přenosu a jeho regenerace z odpadních vod. Metoda (Bull. Chem. Soc. Jan 56, 3306 (1983)), přípravy sloučeniny I, která provádí uvedenou alkylaci v benzenu za přítomnosti oxidu hlinitého a hydroxidu sodného nebo draselného má spíše teoretický význam.

Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu. Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se na nitrilfenyloctovou kyselinu vzorce II působí směsí hydridu a hydroxidu sodného a cyklohexylbromidem nebo cyklohexylchloridem v prostředí uhlovodíku při teplotě 100 °C až teplotě varu rozpouštědla, přičemž je molární poměr reagujících složek nitril sodný 1:1,1 až 1,5:1,05 až 1,2, načež se po ukončení reakce nerozpustné podíly odsají a po odpaření rozpouštědel, za sníženého tlaku, se získá produkt vzorce I.

Jako rozpouštědlo je výhodné použít aromatické uhlovodíky jako jsou benzen, toluen, xylen. Použití směsi hydridu-hydroxidu s obsahem 18 až 25 % hydridu sodného má výhodu v tom, že není samozápalná a lze s ní pracovat za obvyklých bezpečnostních podmínek jako s hydroxidem sodným.

Podle způsobu vynálezu se postupuje tak, že se ke směsi nitrilu vzorce II, cyklohexylbromidu nebo chloridu v roztoku uhlovodíku s výhodou aromatického po částech přidá při teplotě reakční směsi 100 °C až teplotě varu rozpouštědla směs hydridu a hydroxidu sodného. Je možné postupovat také tak, že se nejdříve připraví sodná sůl nitrilu II působením výše zmíněné směsi a potom se přidá cyklohexylhalogenid. Průběh reakce je možné sledovat pomocí chromatografických metod, přičemž metoda plynové chromatografie je zvláště výhodná.

V případě vyreagování cyklohexylhalogenidu se přidá do reakční směsi další množství, až se v reakční směsi spotřebuje veškerý nitril vzorce II, přičemž konečný molární poměr reakčních složek nitril vzorce II : cyklohexylhalogenid : směs hydrid-hydroxid sodný je 1:1,1 až 1,5:1,05 až 1,2.

Po ukončení reakce většinou za 1,5 až 4 hodiny se nerozpustné podíly odfiltrují, roztok odbarví aktivním uhlím, rozpouštědla oddestilují za sníženého tlaku a získá se produkt ve výťažku 60 až 70 % hmot., který podle plynové chromatografické analýzy obsahuje nad 95 % hmot. sloučeniny vzorce I.

Výhodou způsobu podle vynálezu je jednoduché provedení reakce, použití levných činidel a rozpouštědel, minimální požadavky na čištění odpadních vod, přičemž regenerovaná rozpouštědla je možné použít v dalších opakovaných šaržích.

Způsob podle vynálezu je ilustrován na několika speciálních příkladech provedení, které jsou pouze demonstrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

P ř í k l a d 1

Ke směsi 20 g nitrilu kyseliny fenylctové vzorce II, 29,2 g cyklohexylbromidu a 150 ml toluenu bylo přidáno po částech při teplotě reakční směsi 140 až 150 °C 21,5 g jemně práškové směsi hydridu-hydroxidu sodného (Ferapur s obsahem 21 % hmot. hydridu). Po 1,5 hodině zahřívání bylo přidáno dalších 10 g cyklohexylbromidu a zahříváno další 2 hodiny při výše uvedené teplotě. Po odfiltrování nerozpustných podílů byla rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku a získáno 21,1 g (62 % hmot.) produktu vzorce I, s obsahem 95 % hmot., jehož spektrální charakteristiky jsou shodné se standardní látkou.

P ř í k l a d 2

Ke směsi 40 g nitrilu vzorce II, 45 g směsi hydridu-hydroxidu sodného v 320 ml xyleny bylo po zahřátí na teplotu 100 °C přidáno po kapkách 43 g cyklohexylchloridu. Po 1 hodině zahřívání bylo přidáno ještě 7,5 g výše uvedeného chloridu a zahříváno další 1 hodinu. Po zpracování reakční směsi jako v příkladu 1 bylo získáno 44,5 g produktu s obsahem 96,3 % sloučeniny vzorce I.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nitrilu kyseliny cyklohexylfenylctové vzorce I



vyznačující se tím, že se na nitrilfenylctovou kyselinu vzorce II



působí směsí hydridu a hydroxidu sodného a cyklohexylbromidem nebo cyklohexylchloridem v prostředí uhlovodíku při teplotě 100 °C až teplotě varu rozpouštědla, přičemž je molární poměr reagujících složek nitril vzorce II : cyklohexylhalogenid : směs hydrid-hydroxid sodný 1:1,1 až 1,5:1,05 až 1,2, načež se po ukončení reakce nerozpustné podíly odsají a po odpaření rozpouštědel, za sníženého tlaku se získá produkt vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako rozpouštědlo použije aromatický uhlovodík jako toluen, xylene, ethylbenzen.

3. Způsob podle bodu 1 a 2 vyznačující se tím, že ve směsi hydridu a hydroxidu sodného je 18 až 25 % hmot. hydridu sodného.