



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU 200 438

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 05 10 78  
(21) PV 6450 - 78

(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 C 121/46

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 30 11 82

(75)

Autor vynálezu ŠINDELÁŘ KAREL ing.CSc.a BOROVIČKA MILOŠ RNDr.CSc.,PRAHA

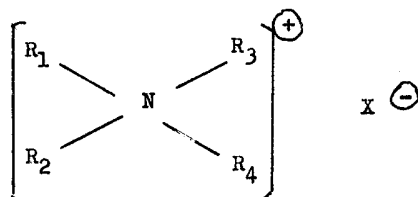
(54) Způsob přípravy fenylcyklohexylacetonitrilu

1

Vynález se týká způsobu přípravy fenylcyklohexylacetonitrilu, významného meziprojektu syntézy bázeických a sirných esterů kyseliny fenylcyklohexyloctové, zejména spasmolytický účinného methylthioethylesteru, který se vyrábí jako klinicky užívaná léčivá specialita.

Ve výrobním měřítku se fenylcyklohexylacetonitril získává alkylací fenylacetonitrilu cyklohexylbromidem v prostředí netečných organických rozpouštědel v přítomnosti práškovaného amidu sodného ( J.H.Biel se sp.,J.Am.Chem.Soc. 74 , 1487, 1952 ) , který je z bezpečnostního hlediska činidlem velmi nepříjemným. Jiný způsob úspěšného provedení alkylace není popsán, a pokusy o provozně bezpečnější modifikaci reakce, ať již s použitím hydroxidů alkalických kovů nebo sodíku, se zatím nezdařily.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob přípravy fenylcyklohexylacetonitrilu alkylací fenylacetonitrilu cyklohexylbromidem, za přítomnosti pevného hydroxidu alkalického kovu, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se alkylace provádí za katalýzy kvartérní amoniou solí obecného vzorce



ve kterém  $R_1$  a  $R_2$  značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,  $R_3$  alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzyl,  $R_4$  alkyl se 2 až 16 atomy uhlíku a  $X$  anion anorganické, zejména halogenvodíkové kyseliny, v množství 1 až 5 % hmot., vztaženo na množství výchozího fenylacetonitrilu, a za přítomnosti polárního aprotického rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, v 0,5 a 1,5 násobném hmotnostním množství výchozího fenylacetonitrilu, při teplotě 50 až 70 °C.

Popsaná reakce probíhá ve dvoufázovém systému, za přítomnosti kvartérní amoniové soli uvedeného obecného vzorce jako katalyzátoru fázového přenosu. V principu jde o vytvoření karbaniontu z fenylacetonitrilu (organická fáze) pomocí hydroxidu alkalického kovu (vodná fáze), což je umožněno přítomností katalyzátoru. Z kvartérní soli vzniká příslušná kvartérní báze, která přichází do organické fáze, kde reakcí s fenylacetonitridem vznikne iontový pár  $NH_4^+$  substrát<sup>-</sup>. Substituční reakcí karbaniontu s cyklohexylbromidem vzniká žádaný produkt a rekombinuje se příslušná kvartérní amoniová sůl.

Jiný možný mechanismus předpokládá vznik karbaniontu přímo na fázovém rozhraní a role kvartérního amoniového kationtu spočívá pouze v transportu karbaniontu (ve formě iontové páry) do nitra organické fáze, kde pak substituční reakcí vzniká žádaný produkt.

Bylo zjištěno, že místo vodné fáze je výhodnější použití fáze pevné, například místo 50%ního vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu práškový pevný hydroxid. Dále bylo zjištěno, že přidání polárního aprotického rozpouštědla (například dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu) urychluje průběh reakce a zvyšuje výtěžky. Jako katalyzátoru fázového přenosu je možno použít řady tetraalkylamoniových, trialkylarylamoniiových a trialkylaralkylamoniových solí s libovolným aniontem. S výhodou byl použit například tetrabutylamoniumjodid a cetyltrimethylamoniumbromid.

Způsob podle vynálezu je velmi jednoduchý, preparativně schůdný a zejména na rozdíl od dosud používaných natriumamidových postupů zcela bezpečný. Poskytuje také velmi dobré výtěžky okolo 80 % teorie a produkt je velmi čistý na rozdíl od produktů získávaných natriumamidovou kondenzací, které jsou vždy znečištěny příslušným produktem dvojnásobné alkylace.

Bližší podrobnosti vyplývají z příkladů provedení, které způsob podle vynálezu pouze ilustrují, ale nijak neomezují.

#### Příklad 1

Do míchané směsi 17,55 g (0,15 mol) fenylacetonitrilu, 26,90 g (0,165 ml) cyklohexylbromidu, 18,0 g (0,45 mol) práškového hydroxidu sodného a 2,8 g (0,0075 mol; 5 % hmot., vztaženo na fenylacetonitril) tetrabutylamoniumjodidu se přikape během 3 minut 15 g dimethylsulfoxidu. Teplota směsi samovolně stoupne až na 60 °C a na této výši se udržuje chlazením po dobu 20 až 30 minut. Potom se míchá ještě dalších 30 až 40 minut při 50 °C a pak zahřívá opět na teplotu 65 °C 4 až 5 hodin. Přidá se 150 ml vody, rozmíchá se a vytřepává 3x po 80 ml toluenu. Toluénové výtřepky se promyjí nejprve 5%ní kyselinou chlorovodíkovou a potom důkladně vodou. Po vysušení síranem hořečnatým a odpaření rozpouštědla se odparek destiluje za sníženého tlaku a jímá se frakce vroucí v rozmezí 160 až 180 °C/1333 Pa. Výtěžek je 25,4 g, tj. 85,1 % teorie.

## Příklad 3

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo tetrabutylamoniumjodidu použije ekvimolárního množství tetrabutylamoniumbromidu a 15 g dimethylformamidu. Výtěžek je 80 % teorie.

## Příklad 4

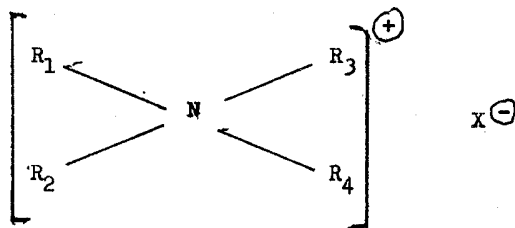
Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo tetrabutylamoniumjodidu použije ekvimolárního množství triethylbenzylamoniumchloridu a 15 g dimethylformamidu. Výtěžek je 78,5 % teorie.

## Příklad 5

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo tetrabutylamoniumjodidu použije ekvimolárního množství cetyltrimethylamoniumbromidu. Výtěžek je 83 % teorie.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy fenylcyklohexylacetonitrilu alkylací fenylacetonitrilu cyklohexylbromidem, za přítomnosti pevného hydroxidu alkalického kovu, vyznačující se tím, že se alkylace provádí za katalýzy kvartérní amoniíovou solí obecného vzorce



ve kterém  $R_1$  a  $R_2$  značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,  $R_3$  alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzyl,  $R_4$  alkyl se 2 až 16 atomy uhlíku a  $X$  anion anorganické, zejména halogenvodíkové kyseliny, v množství 1 až 5 % hmot., vztaheno na množství výchozího fenylacetonitrilu, a za přítomnosti polárního aprotického rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, v 0,5 až 1,5násobném hmotnostním množství výchozího fenylacetonitridu, při teplotě 50 až 70 °C.