

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 273

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl:
C 07 D 211/06⁴

(21) PV 5318-87,N

(22) Přihlášeno 13 07 87

(40) Zveřejněno 14 08 89

(45) Vydáno 31 07 90

(75)

Autor vynálezu

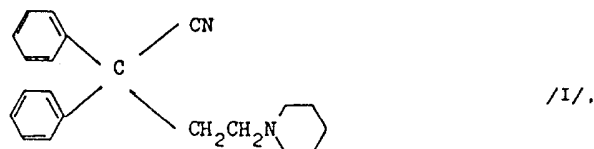
FIŠNEROVÁ LUDMILA ing.CSc.,
BRŮNOVÁ BOHUMILA ing.CSc., PRAHA

(54)

Způsob výroby nitrilu kyseliny 2,2-difenyl-
-4-piperidinobutanové

(57) Řešení se týká způsobu výroby nitrilu kyseliny 2,2-difenyl-4-piperidino-butanové, který je meziproduktem známého spasmolytika fempiverinumbromidu. Postup, popsáný v literatuře pracuje při alky-laci sází 2-piperidinoethylchloridu a s amidem sodným, reakčním prostředím je benzen. Nový způsob používá k alky-laci přímo hydrochlorid 2-piperidinoethyl-chloridu, amid sodný je nahrazen hydro-xidem sodným a reakce probíhá bez roz-pouštění při teplotě okolo 100 °C. K izolaci reakčního produktu se používá místo v literatuře popisovaného ethyl-etheru toluenu v kombinaci s benzinem.

Vynález se týká způsobu výroby nitrilu kyseliny 2,2-difenyl-4-piperidinobutanové vzorce I



který je meziproduktem známého spasmolytika fempiveriniumbromidu. Podle dostupné literatury /Bockmuhl M.: DRP 710 227, 1942; Bockmuhl M., Ehrhart G.: Justus Liebigs Ann.Chem. 561,52, 1948/ se látka vzorce I připravuje alkylací difenylacetonitrilu báží 2-piperidinoethylchloridu v prostředí benzenu v přítomnosti amidu sodného. Reakční produkt se převede na hydrochlorid, který se rozloží hydroxidem sodným a báze se extrahuje ethyletherem. Tento způsob je za uvedených podmínek použitelný v laboratorním měřítku; při převádění už do poloprovozního měřítka se objevuje řada nevýhod. Především je to malá stálost báze 2-piperidinoethylchloridu, která se musí z hydrochloridu uvolnit a čistit destilací a stejně nevýhodná je práce s amidem sodným, který je nebezpečný a manipulace s ním je nepříjemná. Dále je to použití benzenu jako reakčního prostředí a ethyletheru k extrakci reakčního produktu. Obě tato rozpouštědla jsou pro práci v provozním měřítku málo vhodná.

S ohledem na větší výrobu látky vzorce I bylo nezbytné hledat vhodnější reakční podmínky, amid sodný nahradit bezpečnějším činidlem, stejně jako benzen a ethylether nahradit rozpouštědly z provozního hlediska přijatelnějšími. Bylo zjištěno, že 2-piperidinoethylchlorid je možné použít ve formě hydrochloridu, amid sodný lze se zcela shodnými výsledky, při nesrovnatelně vyšší bezpečnosti práce, nahradit pevným hydroxidem sodným, reakci provést bez rozpouštědla a ethylether při extrakci nahradit toluenem.

Tyto nové poznatky vedly k vypracování způsobu výroby nitrilu kyseliny 2,2-difenyl-4-piperidinobutanové, dosud připravované alkylací difenylacetonitrilu báží 2-piperidinoethylchloridu v prostředí benzenu v přítomnosti amidu sodného, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se k alkylaci difenylacetonitrilu používá 2-piperidinoethylchlorid ve formě hydrochloridu, reakce probíhá v přítomnosti hydroxidu sodného bez rozpouštědla při teplotě 90 až 110 °C, po ukončení alkylace se při uvedené teplotě reakční směs rozpouští v rozpouštědle, nemísitelném s vodou, typu aromatického uhlovodíku s teplotou varu nad 100 °C, např. toluenu, přidáním vodné kyseliny chlorovodíkové o hmotnostní koncentraci 5 až 10 % se báze převede na hydrochlorid, z něhož se znovu uvolní hydroxidem sodným, vyjme se do aromatického uhlovodíku, s výhodou toluenu a z toluenového roztoku se izoluje přidáním benzinu.

Provedení způsobu podle vynálezu je velmi jednoduché a bezpečné i ve větším měřítku, a technický i ekonomický přínos je evidentní. Je to především použití alkylačního činidla ve formě hydrochloridu, náhrada amidu sodného hydroxidem sodným a reakce probíhá bez rozpouštědla při poměrně nízké teplotě.

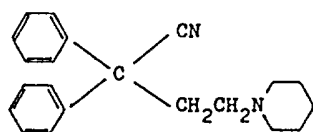
Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujícího příkladu provedení, který tento způsob pouze ilustruje ale nijak neomezuje.

K 60 g práškového hydroxidu sodného se přidá 77 g difenylacetonitrilu a 92,2 g hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu, směs se zahřeje na 100 °C a udržuje se 6 h při 96 až 100 °C. Po skončení reakci se k horké reakční směsi ihned přidá 300 ml toluenu, v míchání se pokračuje za samovolného chlazení ještě 1 h, směs se promyje vodou a vrstvy se rozdělí. Vodná se extrahuje toluenem a spojené toluenové roztoky se promyjí 4 x 250 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva /roztok hydrochloridu/ se

převrství toluenem, směs se ochladí na 0 až 5 °C a alkalizuje přebytkem pevného hydroxidu sodného. Vrstvy se rozdělí, vodná se extrahuje toluenem, spojené toluenové roztoky se vysuší bezvodným uhličitánem draselným a po filtraci sušidla se toluenový roztok zahustí za sníženého tlaku k suchu. K rezultujícímu olejovitému odparku se přidá 60 ml benzínu a směs se ponechá při teplotě + 5 °C. Produkt se odsaje, promyje benzinem, vychlazeným na - 5 °C a překrystaluje z benzínu. Získá se 84 g čisté látky.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby nitrilu kyseliny 2,2-difenyl-4-piperidinobutanové vzorce I



/I/.

alkylací difenylacetonitrilu bázi 2-piperidinoethylchloridu v prostředí benzenu v přítomnosti amidu sodného, vyznačující se tím, že se k alkylaci difenylacetonitrilu používá 2-piperidinoethylchlorid ve formě hydrochloridu, reakce probíhá v přítomnosti hydroxidu sodného bez rozpouštědla při teplotě 90 až 110 °C, po ukončení alkylatione se při uvedené teplotě reakční směs rozpouští v rozpouštědle, nemísitelném s vodou, typu aromatického uhlovodíku s teplotou varu nad 100 °C, např. toluenu, přidáním vodné kyseliny chlorovodíkové o hmotnostní koncentraci 5 až 10 % se báze převede na hydrochlorid, z něhož se znovu uvolní hydroxidem sodným, vyjme se do aromatického uhlovodíku, s výhodou toluenu a z toluenového roztoku se izoluje přidáním benzínu.