



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

256 044

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 10 04 86
(21) PV 2595-86.R

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 121/66

(40) Zveřejněno 12 02 87
(45) Vydáno 01 05 89

(75)
Autor vynálezu

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

(54)

Způsob výroby cyklohexyl benzykyanidu

Způsob výroby cyklohexyl benzykya-
nidu vzorce I

$(C_6H_{11})C_6H_5CHCN$ (I),

alkylací benzykyanidu vzorce II

$C_6H_5CH_2CN$ (II),

cyklohexylbromidem v přítomnosti kvarterní amoniové soli spočívá v tom, že se alkylace provádí v dvojfázovém systému v prostředí voda-organická fáze v přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu na bázi kvarterních amoniových solí, například tetra-n-butylamonium hydrogensulfátu v molárním poměru reagujících složek benzykyanid : cyklohexylbromid : katalyzátor 1 : 1,2 až 1,8 : 0,02 až 0,1 a přebytku cca 50 % vodného roztoku hydroxidu sodného nebo draselného při teplotě 60 až 120 °C s výhodou 70 až 90 °C po dobu 2 až 8 hodin, načež se po oddělení fáze získá z organické fáze produkt vzorce I. Sloučenina vzorce I se využívá při výrobě farmakologicky účinných látek.

256 044

Vynález se týká způsobu výroby cyklohexyl benzylkyanidu vzorce I



Sloučenina vzorce I se využívá při výrobě farmakologicky účinných látek /Kleemann A., Engel J. v knize Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen; Thieme Verlag Stuttgart, 1978/ například spasmolytika methojodidu methylthioethyl cyklohexylfenyl acetátu - thiospasminu. /Seznam čs. farmaceutických přípravků 1980 až 1984, Spofa Praha 1980/.

Sloučenina vzorce I se připravuje podle známého stavu techniky alkylací sodné soli benzylkyanidu vzorce II,



připravené působením různých basických činidel, reakcí s cyklohexylbromidem. Ve většině případů se k přípravě sodné soli používá natriumamidu v různých prostředích jako kapalný amoniak a toluen /J. Amer. Chem. Soc. 65, 1999 /1943/, ether-benzen, ether-toluen, xylen a pod /Ž. obšč. Chim. 7, 2823 /1937/; J. Amer. Chem. Soc. 64, 970 /1942/; J. Chem. Soc. 1949, 3156; Org. Synth. Coll, Vol III, 219 /1955/; U.S. pat. spisy 2 265 184 /1939/. Nevýhodou uvedených postupů je práce s kapalným amoniakem a agresivním natriumamidem vyžadující tedy zvláštní bezpečnostní opatření. Další způsob uvedený v AO 200 438 chrání přípravu sloučeniny vzorce I za použití hydroxidu alkalického kovu za katalysy kvarterních amoniových solí v prostředí aprotických polárních rozpouštědel jako dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu. V dalším AO 202 448 bylo prokázáno, že reakce probíhá i v nepřítomnosti kvarter-

ních amoniových solí. Podle uvedených AO se získá produkt ve výtěžcích 60 až 85 % s teplotou varu v širokém rozmezí 160 až 180 °C při 1 333 Pa ve formě oleje s definovanou čistotou. Lze se tedy právem domnívat, že se nejedná o čistou sloučeninu vzorce I, a tudíž výtěžky jsou podstatně nižší. Další nevýhodou je použití relativně drahých rozpouštědel, která se velmi obtížně odstraňují z odpadních vod.

Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu. Způsob výroby sloučeniny vzorce I alkylací benzylkyanidu cyklohexylbromidem v přítomnosti katalysátoru na bázi kvarterní amoniové soli spočívá v tom, že se směs benzylkyanidu vzorce II, cyklohexylbromidu, kvarterní amoniové soli a cca 50% hydroxidu alkalického kovu a organického rozpouštědla míchá při teplotě 60 až 120 °C po dobu 2 až 8 hodin. Molární poměr reakčních složek, sloučeniny II : cyklohexylbromidu : kvarterní soli je 1 : 1,2 až 1,8 : 0,02 až 0,1. Průběh reakce se sleduje pomocí chromatografických metod s výhodou pomocí plynové chromatografie. Zvláště výhodnými katalysátory na bázi kvarterních amoniových solí jsou tetra-n-butylamoniumhydrogensulfát a methyltrioktylamoniumchlorid. Jako organické fáze se používají organická rozpouštědla nemísitelná nebo omezeně mísitelná s vodou jako aromatické uhlovodíky benzen, toluen, xylen nebo halogenderiváty jako dichlormethan. Po ukončení reakce se roztok zfiltruje, organická fáze oddělí, vodná fáze se extrahuje výše použitým rozpouštědlem, spojené organické podíly se promyjí ledovou vodou, vysuší a rozpouštědla oddestilují. Destilací zbytku se získá po ochlazení krystalický produkt, který podle plynové chromatografické analýsy obsahuje nad 97 % hmot. sloučeniny vzorce I. Při postupu je možné postupovat také tak, že se pouze z destilačního zbytku oddestiluje malé množství nezreagovaného cyklohexylbromidu a benzylkyanidu. Takto získaný produkt vzorce I obsahuje nad 97 % hmot. a lze bez obtíží použít v dalších reakčních stupních.

Výhodou způsobu podle vynálezu je to, že oddestilovaná rozpouštědla je možné jednoduchým způsobem regenerovat a znova použít v reakčním cyklu. Dále jednoduché provedení reakce,

minimální požadavky na použitá rozpouštědla, dobré vytěžky produktu bez nežádoucích nečistot činí tento způsob ekonomicky výhodný.

Vynález a jeho účinky jsou ilustrovány na následujících příkladech provedení, které demonstrují použitelnost metodiky a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

Směs 129 g benzylkyanidu vzorce II, 215 g cyklohexylbromidu, 550 ml toluenu, 16,5 g tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu a 400 l cca 50% hydroxidu sodného byla zahřívána při 90 až 100 °C. Po třech hodinách zahřívání bylo k reakční směsi přidáno ještě 66 g cyklohexylbromidu a zahříváno za intensivního míchání další dvě hodiny. Po ochlazení byl roztok zfiltrován, vodná fáze oddělena a extrahována toluenem, spojené organické podíly byly promyty vodou, vysušeny síranem hořečnatým a po odpaření toluenu bylo destilací zbytku získáno 132 g sloučeniny vzorce I, t.v. 164 až 168 °C při 1,3 kPa, která po ochlazení krystalicky ztuhla t.t. 53 až 56 °C.

Příklad 2

Ke směsi 258 g benzylkyanidu vzorce II, 350 g cyklohexylbromidu, 1 000 ml xyleny a 20 g methyltrioktylamoniumchloridu 750 ml cca 50% hydroxidu draselného bylo po 1 hodině zahřívání při teplotě 60 °C přidáno 50 g cyklohexylbromidu a po další hodině zahřívání ještě 130 ml cyklohexylbromidu. Po dalších 3 hodinách míchání byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1 a získáno 275 g produktu vzorce I, t.v. 165 až 169 °C při 1,3 kPa, t.t. 54 až 58 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

256 044

1. Způsob výroby cyklohexyl benzylkyanidu vzorce I



alkylací benzylkyanidu vzorce II



cyklohexylbromidem v přítomnosti kvarterní amoniové soli vyznačený tím, že se alkylace provádí v dvojfázovém systému v prostředí voda-organická fáze v přítomnosti katalysátorů fázového přenosu na bázi kvarterních amoniových solí, například tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu, v molárním poměru reagujících složek benzylkyanid : cyklohexylbromid : katalysátor 1 : 1,2 až 1,8 : 0,02 až 0,1 a přebytku cca 50% vodného roztoku hydroxidu sodného nebo draselného při teplotě 60 až 120 °C s výhodou 70 až 90 °C po dobu 2 až 8 hodin, načež se po oddělení fází získá z organické fáze produkt vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako organická fáze použije organické rozpouštědlo nemísitelné nebo omezeně mísitelné s vodou, například aromatický uhlovodík jako je benzen, toluen, xylen nebo chloralkan jako je 1,2-dichlorethan.