



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

265 360

(21) PV 3303-87.Q
(22) Přihlášeno 08 05 87

(40) Zveřejněno 10 02 89
(45) Vydáno 22.6.1990

(11)
(13) B1
(51) Int. Cl. 4
C 07 C 121/52

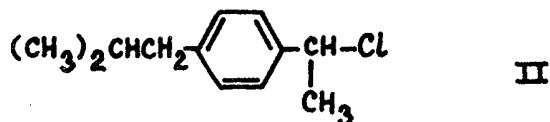
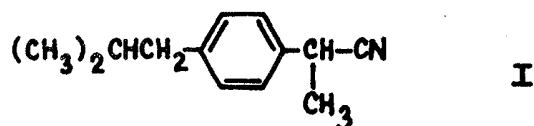
(75)
Autor vynálezu

HAMPL FRANTIŠEK ing. CSc., PRAHA, ŠMÍD IVAN ing., NERATOVICE,
VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA, HÁJEK JIŘÍ ing., NERATOVICE,
SVOBODA JIŘÍ ing. CSc., PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

Způsob výroby racemického 2-/4-isobutylfenyl/propionitrilu

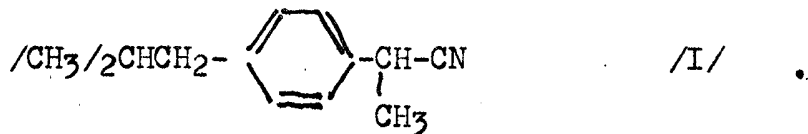
(54)

(57) Způsob výroby racemického 2-/4-isobutylfenyl/propionitrilu vzorce I reakcí 1-chlor-1-/4-isobutylfenyl/ethanu vzorce II působením kyanidu sodného v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu spočívá v tom, že na 1 mol chloridu vzorce II ve formě 20 až 50 % hmot. roztoku v aromatickém rozpouštědle se působí 3 až 6 moly kyanidu sodného ve formě 45 až 55 % hmot. roztoku za přítomnosti 0,02 až 0,2 molu katalyzátoru fázového přenosu jako jsou tetrabutylamoniumhalogenid nebo tetrabutylamoniumhydrogensulfát za intenzivního míchání při teplotě varu rozpouštědla do zreagování chloridu vzorce II, potom se organická fáze oddělí, promyje horkou vodou a po oddestilování rozpouštědla se získá nitril vzorce I, vodná fáze se spojí s vodnými extrakty, doplní kyanidem sodným a použije se při opakované reakci.



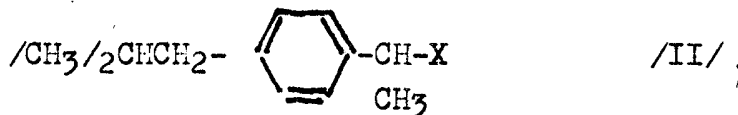
265 360

Vynález se týká způsobu výroby racemického 2-4-isobutylfenyl/propionitrilu vzorce I



Sloučenina vzorce I představuje důležitý meziprodukt při průmyslové výrobě ibuprofenu /kyseliny 2-/4-isobutylfenyl/propionové/, v současné době jednoho z nejpoužívanějších protizánětlivých léčiv s významnými analgetickými a antipyretickými účinky /Chronicles of Drug Discovery, J. Wiley, New York 1981/.

Dosavadní způsoby výroby propionitrilu vzorce I byly založeny jednak na dehydrataci oximu 2-/4-isobutylfenyl/propanalu různými dehydratačními činidly /viz např. NDR patentový spis č. 113 889 a DOS 212 170/ a jednak na reakci 1-halogen-1-/4-isobutylfenyl/ethanů obecného vzorce II



kde X značí Cl nebo Br;

s alkalickým kyanidem v prostředí dipolárních aprotických rozpouštědel jako dimethylsulfoxid, dimethylformamid nebo hexamethylfosfortriamid /Čs. pat. spis č. 219 752, Jap. pat. spis J5 211 1536/. Uvedené způsoby přípravy nitrilu vzorce I mají řadu nevýhod. V prvním z uvedených způsobu se jedná o několika-
stupňovou přípravu oximu 2-/4-isobutylfenyl/propanalu, používající relativně drahých chemikálií, náročnou na technologická zařízení a s vysokými náklady na likvidaci odpadních materiálů. Druhý postup vyžaduje náročná technologická zařízení pro práci s bezvodými aprotickými rozpouštědly v inertním prostředí. Dal-

ší nevýhodou je obtížná izolace produktu z reakční směsi a nákladná regenerace použitých rozpouštědel. Současně dochází k znečištění odpadních vod jak zbytky dipolárních aprotických rozpouštědel, tak i zbytky kyanidů, které je nutno před vypouštěním do toku předem detoxikovat.

Určitý pokrok ve výrobě nitrilu vzorce I znamenalo provedení reakce za podmínek fázové katalýzy, tj. reakce 1-halogen-1-/4-isobutylfenyl/ethanu s přebytkem alkalického kyanidu v prostředí voda - s vodou nemísitelné organické rozpouštědlo za přítomnosti kvarterních amoniových solí jako katalyzátorů fázového přenosu /Čs. pat. spis 239 481/. Tato technika poskytovala dobré výtěžky a podstatně zjednodušila izolaci nitrilu vzorce I, avšak vysoká spotřeba kyanidu 3 až 5 mol na 1 mol 1-halogen-1-/4-isobutylfenyl/ethanu, nákladné čištění odpadních vod mělo nepříznivý dopad nejen ekonomický, ale i ekologický.

Způsob podle vynálezu, který využívá reakce 1-chlor-1-/4-isobutylfenyl/ethanu vzorce II s přebytkem kyanidu sodného za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu v dvoufázovém systému voda - organické rozpouštědlo, spočívá v tom, že využívá několikanásobné recirkulace kyanidu sodného, kvartérní amoniové soli i rozpouštědla. Postupuje se tak, že na 1 mol chloridu vzorce II rozpuštěném v aromatickém uhlovodíku se působí 3 až 6 moly, s výhodou 4 moly kyanidu sodného ve formě 45 až 55 % hmot. vodného roztoku v přítomnosti 0,02 až 0,2 molu, s výhodou 0,1 molu kvartérní amoniové soli jako katalyzátoru fázového přenosu. Reakce se provádí za intenzivního míchání při teplotě varu aromatického uhlovodíku a její průběh se sleduje pomocí plynové chromatografické analýzy. Po zreagování chloridu vzorce II se oddělí organická vrstva a po extrakci horkou vodou a oddestilování rozpouštědla se získá nitril vzorce I. Spojená vodná vrstva a vodné extrakty se po doplnění potřebného množství kyanidu sodného, který byl spotřebován v předcházející reakci /obvykle 1 mol na 1 mol substrátu/, použije v další nitrilační reakci. Při opakovaném postupu se postupuje tak, že k doplněnému vodnému roztoku kyanidu a kvartérní amoniové soli se přidá 1 mol chloridu vzorce II ve formě 20 až 50 % hmot. roztoku v aromatickém

rozpuštědle a za výše uvedených podmínek se azeotropickou destilací z reakční směsi odstraní takové množství vody, které bylo použito při promývání organické vrstvy v předcházejícím pokusu. Po ukončení reakce se z reakční směsi za horka odfiltruje vyloučený chlorid sodný a dále se zpracuje reakční směs obvyklým výše uvedeným postupem. Při recyklování vodné fáze je výhodné po každých 5 až 6 recyklech doplnit 0,02 až 0,04 molu kvarterní amoniové soli, s výhodou tetrabutylamoniumchloridu, tetrabutylamoniumbromidu nebo tetrabutylamoniumhydrogensulfátu.

Způsob podle vynálezu je výhodný jak z technologického hlediska, tak i z hlediska ekonomického. Snížení množství toxic-
kých látek do odpadních vod ho řadí do máloodpadové technologie, je tudíž vysoce perspektivní z hlediska ochrany životního prostředí.

Způsob podle vynálezu je objasněn na několika příkladech, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

200 g chloridu vzorce II o čistotě 82 % bylo rozpuštěno v 800 ml toluenu, k roztoku bylo přidáno 150 g kyanidu sodného, 20 g tetrabutylamoniumbromidu a 160 ml vody. Směs byla za varu intenzívně míchána do zreagování chloridu vzorce II /průběh reakce byl sledován pomocí plynové chromatografie/. Vodná vrstva byla oddělena, organická vrstva byla promyta postupně 80 ml, 40 ml a 40 ml vody. Nitril vzorce I byl získán po odpaření toluenu. Bylo získáno 176 g nitrilu vzorce I o čistotě 70%, výtěžek 79 %.

Druhá a další reakce byly provedeny s násadou 200 g chloridu vzorce II o čistotě 82 % v 800 ml toluenu, k tomu bylo přidáno 42 g kyanidu sodného, vodná vrstva a vodné extrakty z první reakce. Reakční směs byla za intenzívního míchání zahřívána k varu do zreagování chloridu vzorce II. V průběhu reakce bylo azeotropicky oddestilováno 160 ml vody. Po ukončení reakce byl

z reakční směsi odfiltrován vyloučený chlorid sodný a filtrát zpracován výše uvedeným postupem.

Výsledky druhého až 8. pokusu jsou uvedeny v tabulce:

Pokus	Doba reakce /hod/	Tetrabutyl- amonium- bromid /g/	Konverze %/	Nitril I		Výtěžek	
				/g/	Čistota %/	%/	%/
2	33	-	95	189	67	81	
3	35	-	95	183	65	76	
4	36	-	93	177	69	78	
5	32	4	96	193	63	78	
6	33	-	96	180	72	83	
7	33	-	95	169	71	77	
8	34	-	95	184	68	80	

1. Způsob výroby racemického 2-/4-isobutylfenyl/propionitrilu vzorce I, reakcí 1-chlor-1-/4-isobutylfenyl/ethanu vzorce II, působením kyanidu sodného v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu na bázi kvarterních amoniových solí v dvoufázovém systému voda - s vodou nemísitelné organické rozpouštědlo, vyznačený tím, že na 1 mol chloridu vzorce II ve formě 20 až 50 % hmot. roztoku v aromatickém rozpouštědle se působí 3 až 6 moly kyanidu sodného ve formě 45 až 55 % hmot. roztoku za přítomnosti 0,02 až 0,2 molu katalyzátoru fázového přenosu, jako jsou tetrabutylamoniumhalogenid nebo tetrabutylamoniumhydrogensulfát za intenzivního míchání při teplotě varu rozpouštědla do zreagování chloridu vzorce II, potom se organická fáze oddělí, promyje horkou vodou a po oddestilování rozpouštědla se získá nitril vzorce I, vodná fáze se spojí s vodnými extrakty, doplní kyanidem sodným spotřebovaným při předcházející reakci a použije se při opakované reakci s 1 molem chlorderivátu vzorce II, přičemž se azeotropickou destilací oddělí množství vody použité při předcházející extrakci organické fáze, po ukončení reakce se vyloučený chlorid sodný za horka odfiltruje, vodná fáze oddělí, organická fáze promyje horkou vodou a po odpaření rozpouštědla se získá produkt a postup se opakuje.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se po každých 5 až 6 recykloch doplní 0,02 až 0,04 mol katalyzátoru fázového přenosu.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako aromatické rozpouštědlo použije toluen, xylen.