



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

239481

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 25 05 84
(21) PV 3951-84

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 121/66//
C 07 C 57/30

(40) Zveřejněno 15 05 85

(45) Vydáno 15 04 87

(75)
Autor vynálezu

HAMPL FRANTIŠEK ing., PRAHA; DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr.; ČERNÝ MILOSLAV ing.,
NERATOVICE; STANĚK JAN ing. CSc.; VOTAVA VLADIMÍR ing.,
JEŽEK KAREL dr. CSc.; SVOBODA JIRÍ ing. CSc.; PALEČEK JAROSLAV doc. ing.,
KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc.; DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc.;
MOSTECKÝ JIRÍ akademik, PRAHA

(54) Způsob výroby / $\pm$ /-2-/4-isobutylfenyl/propionitrilu

Způsob výroby / $\pm$ /-2-/4-isobutylfenyl/
propionitrilu ze snadno dostupného halogen-
derivátu obecného vzorce II a kyanidu
alkalického kovu podle vynálezu spočívá
v tom, že se reakce provádí v dvoufázovém
systému organické rozpouštědlo-voda za
přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu,
přičemž molární poměr reakčních složek je
1,0 : 1,0 až 5,0 : 0,01 až 0,1, při teplotě
40 až 110 °C, načež se po ukončení reakce
vodná vrstva oddělí a z organické fáze se
isoluje produkt vzorce I.

Vynález se týká způsobu výroby 1-2-4-isobutylfenyl/propionitrilu vzorce I. Uvedená sloučenina vzorce I je jedním z důležitých meziproduktů při synthese 2-4-isobutylfenyl/propionové kyseliny, léčiva Ibuprofen, které je v současné době jedním z nejpoužívanějších antiflogistonek a analgetickými a antipyretickými účinky. Aplikuje se při zánětech kloubů, reumatoidní artritidě, osteoartritidě, Stillově nemoci a různých nespecifických zánětlivých stavech.

Doposud známé způsoby výroby látky /viz např. čs. AO č. 219 752, Jap. pat. spis J5 211 1536/ vzorce I z 1-4-isobutylfenyl/-1-halogenethanů obecného vzorce II, kde X značí halogen s výhodou chlor nebo brom, působením alkalického kyanidu v prostředí dipolárního aprotického rozpouštědla, jako dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu, mají některé nevýhody, a to potíže s regenerací rozpouštědla a odstranění jeho zbytků z odpadních vod. Dále jejich relativně vysoká cena v některých případech, například hexamethylfosfortriamid i jeho toxicita. Další způsob chrání DD pat. spis 113 889, kde je výchozí sloučeninou 2-4-isobutylfenyl/propionaldehyd připravený Darzensovou reakcí z odpovídajícího acetofenonu. Uvedený aldehyd se po převedení na odpovídající oxim dehydratuje na žádaný nitril vzorce I. Nevýhodou tohoto způsobu je obtížné provedení celé reakční sekvence, vyžadující často práce v inertní atmosféře, použití drahých a nebezpečných činidel a rozpouštědel spojené s nízkými výtěžky v některých reakčních stupních. Provedení tohoto postupu v technických podmínkách je obtížné, vyžaduje složitých aparatur a je tedy nevýhodné i z ekonomického hlediska.

Na tyto známé postupy navazuje způsob podle vynálezu, který dosavadní nevýhody známých postupů zčásti nebo zcela odstraňuje. Způsob výroby sloučeniny vzorce I z halogenderivátu obecného vzorce II, připraveného podle známého postupu (čs. AO č. 219 752), a kyanidu alkalického kovu podle vynálezu spočívá v tom, že se reakce provádí v dvoufázovém prostředí organická fáze-voda za přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu na bázi kvarterních amoniových solí, jako tetrabutylamoniumhydrogensulfát, nebo tetrabutylamoniumchlorid, nebo tetrabutylamoniumbromid, technický trioktylmethylamoniumchlorid (Adogen 464, Alignat 336), benzyltriethylamoniumchlorid. Jako organické rozpouštědlo se použije aromatický uhlovodík, jako benzen, toluen, xylen, nebo halogenovaný uhlovodík obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru, s výhodou dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan. Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se k roztoku halogenidu obecného vzorce II a kvarterní amoniové soli v organickém rozpouštědle za intenzivního míchání při teplotě reakční směsi 40 až 110 °C přidá 50% vodný roztok alkalického kyanidu a reakční směs se míchá při této teplotě 5 až 20 hodin. Molární poměr reakčních složek je 1,0 : 0,01 až 0,1 : 1,0 až 5,0. Po ukončení reakci /sledováno pomocí plynové chromatografie/ se organická fáze oddělí, promyje vodou a po vysušení a oddestilování rozpouštědla se získá surový produkt, který obsahuje malé množství styrenového derivátu a 1-4-isobutylfenyl/-1-ethanolu. Surový produkt lze bez čištění použít do dalšího reakčního stupně, nebo frakční destilací získat čistou sloučeninu vzorce I. Katalyzátor fázového přenosu se po ukončení kyanací extrahuje z organické fáze pomocí vody. Spojené vodné extrakty se bez úpravy nebo po zahuštění doplní potřebným množstvím katalyzátoru fázového přenosu a kyanidu alkalického kovu a použijí při opakované kyanací reakci. Tímto postupem se regeneruje 70 až 80 % katalyzátoru fázového přenosu.

Výhodou způsobu podle vynálezu je jednoduché provedení reakce, použití levných rozpouštědel spojené s jejich snadnou regenerací a z technického hlediska nenáročnou izolací produktu. Z uvedeného je zřejmé i ekonomická výhodnost tohoto postupu.

Vynález je demonstrován na několika příkladech provedení, které jsou ilustrativní a žádným způsobem neomezuji rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

Roztok 58,0 g /0,295 mol/ halogenidu obecného vzorce II /X=Cl/ ve 400 ml toluenu, a roztok 66,0 g /1,350 mol/ kyanidu sodného v 90 ml vody byly míchány v přítomnosti

10,0 g /29,5 mmol/ tetrabutylamoniumhydrogensulfátu při 110 °C po dobu 17 hodin /100 % konverze halogenidu obecného vzorce II na produkty/. Poté byla oddělena organická vrstva a promyta 3 x 50 ml vody. Oddestilováním toluenu byl zároveň odvođen surový produkt /61,8 g/, který byl dále vakuově předestilován. Destilát /hmotnost 51,9 g, destilační rozmezí 88 °C/0,5 kPa až 126 °C/1,1 kPa/ obsahoval podle plynové chromatografické analýzy 73 % nitrilu I, 7 % styrenového derivátu a 13 % 1-/4-isobutylfenyl/ethanolu.

P ř í k l a d 2

Roztok 13,2 g /67 mmol/ halogenidu obecného vzorce II /X = Cl/ v 85 ml toluenu a roztok 20,0 g /408 mmol/ kyanidu sodného ve 20 ml vody byly míchány v přítomnosti 1,14 g /3,37 mmol/ tetrabutylamoniumhydrogensulfátu při 110 °C 25 hodin. Organická vrstva byla oddělena, promyta 3 x 15 ml vody a po oddestilování toluenu byl surový produkt vakuově destilován. Destilát /hmotnost 11,8 g, destilační rozmezí 86 až 110 °C/0,5 kPa/ obsahoval podle plynové chromatografické analýzy 76 % nitrilu vzorce I, 11 % 1-/4-isobutylfenyl/ethanolu a 6 % styrenového derivátu. Promývací vody byly zahuštěny na objem 20 ml a použity k další kyanci provedené se stejným množstvím halogenidu obecného vzorce II, kyanidu sodného i toluenu jako v první reakci. Ztráty katalyzátoru fázového přenosu při jeho regeneraci byly kryty přidávkou 0,30 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu. Reakce byla ukončena po 20 hodinách a reakční směs byla zpracována obvyklým postupem. Bylo získáno 12,4 g destilátu /dest. rozmezí 100 až 134 °C/1,2 kPa/ obsahujícího 71 % nitrilu vzorce I, 8 % styrenového derivátu a 14 % 1-/4-isobutylfenyl/ethanolu.

P ř í k l a d 3

Roztok 19,7 g /100 mmol/ halogenidu obecného vzorce II/X=Cl/ v 50 ml toluenu a roztok 11,0 g /225 mmol/ kyanidu sodného v 15 ml vody byly míchány v přítomnosti 1,1 g /5 mmol/ benzyltriethylamoniumchloridu při 110 °C po dobu 30 hodin. Isolaci produktů provedenou způsobem popsaným v příkladech 1 a 2 bylo získáno 17,5 g destilátu /dest. rozmezí 75 až 85 °C/0,4 kPa/ o složení 72 % nitrilu vzorce I, 17 % styrenového derivátu a 7 % 1-/4-isobutylfenyl/ethanolu.

P ř í k l a d 4

Roztok 13,3 g /67,7 mmol/ halogenidu obecného vzorce II /X=Cl/ v 85 ml toluenu a roztok 20,0 g /408 mmol/ kyanidu sodného ve 20 ml vody byly míchány v přítomnosti 1,36 g Aliquat 336 při teplotě varu po dobu 50 hodin. Isolaci provedenou postupem popsaným v příkladech 1 a 2 bylo získáno 18,4 g destilátu /dest. rozmezí 86 až 99 °C/0,9 kPa/ o složení 76 % nitrilu vzorce I, 13 % styrenového derivátu a 4 % 1-/4-isobutylfenyl/ethanolu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby / $\pm$ -2-/4-isobutylfenyl/propionitrilu vzorce I z halogenderivátu obecného vzorce II, kde X značí halogen, s výhodou chlor nebo brom, a kyanidu alkalického kovu v prostředí organického rozpouštědla, vyznačený tím, že se reakce provádí v dvoufázovém systému organické rozpouštědlo-voda za přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu typu kvarterních amoniových solí, přičemž molární poměr reakčních složek je 1,0 : 1,0 až 5,0 : 0,01 až 0,1, při teplotě 40 až 110 °C, načež se po ukončené reakci vodná vrstva oddělí a z organické fáze se izoluje produkt vzorce I.

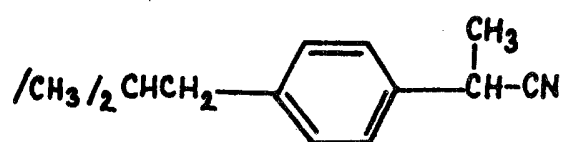
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako organické rozpouštědlo použije aromatický uhlovodík, jako benzen, toluen, xylen nebo halogenovaný uhlovodík obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru, s výhodou dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako kvarterní amoniová sůl použije tetrabutylamoniumhydrogensulfát, nebo tetrabutylamoniumchlorid nebo tetrabutylamoniumbromid, benzyltriethylamoniumchlorid, trioktylmethylamoniumchlorid.

1 výkres

239481

I



II

