

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

270 360

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 53/134

(21) PV 7920-87.I
(22) Přihlášeno 05 11 87

(40) Zveřejněno 14 11 89
(45) Vydáno 19 03 91

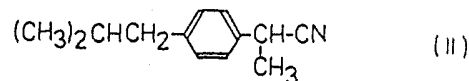
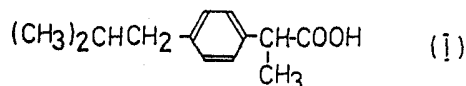
(75) Autor vynálezu

HÁJEK JIŘÍ ing., NERATOVICE
HAMPL FRANTIŠEK ing. CSc., PRAHA
KUBÁN JOSEF ing.,
DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr., NERATOVICE
VOTAVA VLADIMÍR ing.,
SVOBODA JIŘÍ ing. CSc.,
KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc.,
PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54)

Způsob výroby racemické 2-/4-isobutylfenyl/-
propionové kyseliny

(57) Způsob výroby racemické 2-/4-isobutylfenyl/propionové kyseliny vzorce I alkalickou hydrolýzou 2-/4-isobutylfenyl/propionitrilu, vyznačující se tím, že se 1 hmotnostní díl nitrilu vzorce II zahrívá při teplotě 80 až 120 °C za míchání s 0,2 až 0,4 hmotnostních dílů hydroxidu alkalického kovu rozpuštěného v 1,5 až 2,5 hmotnostních dílech vody a 3 až 5 hmotnostních dílech alkoholu, obsahujícího 2 až 4 atomy uhlíku, po dobu 3 až 6 hodin, načež se po této době k reakční směsi přidá po částech 0,8 až 1,6 hmotnostních dílů hydroxidu alkalického kovu rozpuštěného ve stejném hmotnostním dílu vody a po dalších 5 až 10 hodinách zahřívání, za výše uvedených podmínek, se ze směsi oddestiluje převážná část alkoholu a k destilačnímu zbytku se přidá 0,7 až 1 hmotnostní díl aromatického uhlovodíku obsahujícího 6 až 8 atomů uhlíku a směs se ponechá samovolně zchladnout na teplotu 10 až 40 °C, vyloučená alkalická sůl se odsaje nebo odcentrifuguje, promyje výše uvedeným aromatickým uhlovodíkem a potom se z ní po eventuálním usušení uvolní působením anorganické kyseliny kyselina vzorce I.



Vynález se týká způsobu výroby racemické 2-/4-isobutylfenyl/-propionové kyseliny vzorce I.

Kyselina 2-/4-isobutylfenyl/propionová nalezla široké použití v humánní medicíně jako protizánětlivá látka s výraznými analgetickými a antipyretickými účinky a v klinické praxi je využívána jako známé léčivo s generickým názvem ibuprofen. /Chronicles of Drug Discovery, New York 1981, J.Wiley; Čs. Farmacie 29, 309 /1980//. V současné době je popsána řada syntetických postupů přípravy 2-arylpropionových kyselin (Tetrahedron 42, 4095 až 4132 /1986/; J.Pharm.Sci. 73, 579 /1984//, které se využívají jako protizánětlivé látky. Jednu z nejrozšířenějších představuje ibuprofen. Z řady syntetických postupů přípravy kyseliny vzorce I zaujímá významné postavení tzv. nitrilová syntéza, v níž posledním stupněm je hydrolýza racemického 2-/4-isobutylfenyl/propionitrilu vzorce II. Tato hydrolýza se ve většině případů provádí pomocí silných anorganických kyselin popřípadě jejich směsí s kyselinou octovou (Rozc.Chem. 49, 297 /1975/; autorské osvědčení č. 219752/. Nevýhodou tohoto postupu je vysoká spotřeba anorganické kyseliny, často obtížná izolace produktu a jeho relativně nákladné čištění. Alkalická hydrolýza nitrilu vzorce II působením hydroxidu sodného v ethylenglykolu je chráněna v Jap. kapt. spise 76 122 036. Nevýhodou tohoto postupu je značná toxicita ethylenglykolu spojená s vyššími náklady na čištění odpadních vod. Další způsob chrání polský pat. spis 127 221, kdy se na nitril vzorce II působí přebytkem hydroxidu sodného v prostředí methanol-voda /1:1/ a po ukončené reakci se methanol oddestiluje, vodná váze se extrahuje etherem, okyselí kyselinou chlorovodíkovou a kyselina 2-/4-isobutylfenyl/propionová se extrahuje z vodné směsi chloroformem. Tento způsob je zdoluhavý, vyžaduje práci s vysoce hořlavými rozpouštědly, přičemž kyselinu je nutné dodatečně čistit několikanásobnou krystalizací.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob podle vynálezu, jehož podstata alkalické hydrolýzy 2-/4-isobutylfenyl/propionitrilu vzorce II spočívá v tom, že se 1 hmotnostní díl nitrilu vzorce II za míchání při teplotě 80 až 120 °C zahřívá s 0,2 až 0,4 hmotnostních dílů hydroxidu alkalického kovu rozpuštěného v 1,5 až 2,5 hmotnostních dílech vody a v 3 až 5 hmotnostních dílech alkoholu obsahujícího 2 až 4 atomy uhlíku po dobu 3 až 6 hodin. Po této době se k reakční směsi přidá po částech 0,8 až 1,6 hmotnostních dílů hydroxidu alkalického kovu rozpuštěného ve stejném množství vody a za míchání se v zahřívání pokračuje. Po tomto přidání roztoku hydroxidu se z reakční směsi začne uvolňovat amoniak, který se jímá ve vodě a využije při neutralizaci kyselých vod vznikajících po uvolnění kyseliny vzorce I ze sodné soli. Po dalších 5 až 10 hodinách zahřívání je hydrolýza ukončena /prakticky se zastaví vývoj amoniaku/ a z reakční směsi se oddestiluje převážná část alkoholu. Potom se k reakční směsi přidá pozvolna 0,7 až 1 hmotnostní díl aromatického uhlovodíku obsahujícího 6 až 8 atomů uhlíku a reakční směs se ponechá samovolně chladnout. Vyloučená alkalická sůl kyseliny vzorce I se odsaje nebo odecentrifuguje a promyje výše uvedeným aromatickým uhlovodíkem. Ze sodné soli se potom běžně známým postupem působením anorganické kyseliny, s výhodou kyseliny sírové nebo chlorovodíkové uvolní kyselina vzorce I. Při reakci se jako hydroxid alkalického kovu s výhodou použije hydroxid sodný nebo draselný a jako alkohol s 2 až 4 atomy uhlíku ethanol nebo isopropylalkohol. Regenerovaný alkohol je možné použít do další násady. Jako aromatický uhlovodík s 6 až 8 atomy uhlíku se výhodně použije toluen, ethylbenzen nebo xylen, které jsou z toxikologického hlediska mnohem méně nebezpečné než benzen. Po oddělení sodné soli kyseliny vzorce I se z matečných louhů oddělí organická vrstva, z které se jednoduchou destilací regeneruje 80 až 90 % aromatického uhlovodíku.

Při způsobu provedení podle vynálezu se získá velmi čistá kyselina vzorce I ve vysokých výtěžcích. Způsob technologie je jednoduchý, používá levných chemikálií, které se z převážné míry vrací zpět do reakčního cyklu. Tím se podstatně snižují náklady na čištění odpadních vod. Způsob podle vynálezu je výrazně efektivnější a poskytuje produkt

ve vysokých výtěžcích a čistotě.

Způsob je ilustrován na několika konkrétních případech provedení, které žádným způsobem neomezuji rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

K 1 kg nitrilu vzorce II byl za míchání přidán roztok 0,25 kg hydroxidu sodného ve 2 l vody a 5 l ethanolu a reakční směs byla zahřívána při teplotě 80 až 100 °C za míchání 4 h. Potom bylo po částech přidáno 2 kg 50% roztoku hydroxidu sodného a po 6 h zahřívání za výše uvedených podmínek /unikající amoniak byl jímán do vody/ byla převážná část ethanolu /cca 80 %/ oddestilována. Pak bylo přidáno 0,7 kg toluenu a po samovolném ochlazení na teplotu 20 až 30 °C byla vyloučená sodná sůl kyseliny vzorce I odsáta a promyta 2x 500 ml toluenu. Po vysušení bylo získáno 0,962 kg sodné soli, která poskytla 0,860 kg kyseliny vzorce I, teploty tání 72 až 73 °C.

Příklad 2

Směs 10 kg nitrilu vzorce II a hydroxidu draselného /roztok připraven z 3,36 kg hydroxidu, 20 kg vody a 40 kg isopropylalkoholu/ byla zahřívána na teplotu 90 až 110 °C po dobu 5 h. Potom bylo přidáno 14 kg hydroxidu draselného rozpouštěného ve stejném množství vody a po dalších 6 h zahřívání byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 8,56 kg draselné soli, která poskytla 7,15 kg kyseliny vzorce I s teplotou tání 70,5 až 72 °C.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby racemické 2-/4-isobutylfenyl/propionové kyseliny vzorce I alkalickou hydrolýzou 2-/4-isobutylfenyl/propionitrilu vzorce II, vyznačující se tím, že se 1 hmotnostní díl nitrilu vzorce II zahřívá při teplotě 80 až 120 °C za míchání s 0,2 až 0,4 hmotnostních dílů hydroxidu alkalického kovu rozpouštěného v 1,5 až 2,5 hmotnostních dílech vody a 3 až 5 hmotnostních dílech alkoholu, obsahujícího 2 až 4 atomy uhlíku, po dobu 3 až 6 hodin, načež se po této době k reakční směsi přidá po částech 0,8 až 1,6 hmotnostních dílů hydroxidu alkalického kovu rozpouštěného ve stejném hmotnostním dílu vody a po dalších 5 až 10 hodinách zahřívání, za výše uvedených podmínek se ze směsi oddestiluje převážná část alkoholu a k destilačnímu zbytku se přidá 0,7 až 1 hmotnostní díl aromatického uhlovodíku obsahujícího 6 až 8 atomů uhlíku a směs se ponechá samovolně zchladnout na teplotu 10 až 40 °C, vyloučená alkalická sůl se odsaje nebo odcentrifuguje, promyje výše uvedeným aromatickým uhlovodíkem a potom se z ní po eventuálním usušení uvolní působením anorganické kyseliny kyselina vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako hydroxid alkalického kovu použije hydroxid draselný nebo sodný.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako alkohol obsahující 2 až 4 atomy uhlíku použije ethanol nebo isopropylalkohol.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako aromatický uhlovodík obsahující 6 až 8 atomů uhlíku použije toluen, ethylbenzen nebo xylen.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako anorganická kyselina použije kyselina sírová nebo chlorovodíková.

