



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

⑫ OPIS PATENTOWY ⑬ PL ⑭ 164668

⑬ B1

⑮ Numer zgłoszenia: 287769

⑯ IntCl<sup>5</sup>:  
C07C 255/32  
C07C 253/30

⑰ Data zgłoszenia: 13.11.1990

RZYTELNI  
OGÓLNA

⑳

Sposób alkilowania fenyloacetonitrylu

㉑

Zgłoszenie ogłoszono:  
18.05.1992 BUP 10/92

㉒

O udzieleniu patentu ogłoszono:  
30.09.1994 WUP 09/94

㉓

Uprawniony z patentu:  
Politechnika Śląska, Gliwice, PL  
Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne  
"Polfa", Kraków, PL

㉔

Twórcy wynalazku:  
Wiesław Szeja, Gliwice, PL  
Tadeusz Bieg, Gliwice, PL  
Elżbieta Żyrek, Kraków, PL  
Franciszek Podgórski, Kraków, PL  
Zygmunt Jarczyk, Warszawa, PL  
Loreta Jarczyk, Warszawa, PL

㉕

Pełnomocnik:  
Ziółkowska Urszula, Politechnika Śląska

㉖

Sposób alkilowania fenyloacetonitrylu halogenkami alkilowymi, wobec wodorotlenków metali alkalicznych, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku polarnych rozpuszczalników aprotowych korzystnie w obecności katalizatora, zwłaszcza soli tetraalkiloamoniowych, przy czym jako rozpuszczalniki aprotowe stosuje się dimetyloformamid, dimetylo-sulfotlenek, N-formylopirolidon, heksametylofosforotriamid.

# Sposób alkilowania fenyloacetonitrylu

## Zastrzeżenie patentowe

Sposób alkilowania fenyloacetonitrylu halogenkami alkilowymi, wobec wodorotlenków metali alkalicznych, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku polarnych rozpuszczalników aprotonowych korzystnie w obecności katalizatora, zwłaszcza soli tetraalkiloamoniowych, przy czym jako rozpuszczalniki aprotonowe stosuje się dimetyloformamid, dimetylosulfotlenek, N-formylopirolidon, heksametylofosforotriamid.

\* \* \*

Przedmiotem wynalazku jest sposób alkilowania fenyloacetonitrylu halogenkami alkilowymi. Produkty reakcji znajdują szerokie zastosowanie jako półprodukty do otrzymywania leków.

Znane są metody alkilowania grupy metylenowej fenyloacetonitrylu działaniem halogenków alkilowych. Reakcja prowadzona jest w warunkach bezwodnych wobec mocnych zasad takich jak: amidek sodowy, wodorek sodowy, wodorek potasowy. Stosowane zasady reagują gwałtownie z wodą z utworzeniem amoniaku lub wodoru. Proces przebiega w sposób niekontrolowany, co stwarza duże zagrożenie, zwłaszcza przy operowaniu większymi ilościami wodorków czy amidków metali alkalicznych. Aby zmniejszyć zagrożenie przy pracy z wymienionymi zasadami konieczne jest stworzenie specjalnych środków zarówno przy składowaniu jak i operowaniu tymi substancjami.

Inna wadą omawianego sposobu alkilowania jest powstawanie znacznych ilości ścieków. Jak wynika bowiem z opisu technologii otrzymywania dietylofenyloacetonitrylu mieszaniną reakcyjną zadaje się wodą, oddziela warstwę wodną, neutralizuje kwasem, a uzyskany rozcieńczony roztwór soli kieruje się do ścieków.

Znane są również sposoby alkilowania grupy metylenowej fenyloacetonitrylu chlorkiem etylu lub benzylu w katalitycznym układzie dwufazowym w obecności stężonego roztworu wodorotlenku sodowego i IV rzędowej soli amoniowych np. chlorku trietylobenzylamoniowego. W temperaturze 40°C zasadniczym produktem był produkt monoalkilowania grupy metylenowej fenyloacetonitrylu (M. J. Jarousse, *Compt. rend* 232 1424 (1951), R. Solero, S. D. Antone, E. Chiellini, *J. Org. Chem.* 45, 4179 /1980/). Proste halogenki alkilowe dają produkty monoalkilowania, a tylko reaktywne halogenki takie jak benzylowy, alkilowy i metylowy pozwalają w tych warunkach otrzymać pochodne dipodstawione (C. M. Sturks, D. R. Napier, opis patentowy Wielkiej Brytanii nr 1 227 144 /1971/). Prowadząc reakcję w katalitycznym układzie dwufazowym, niepolarny rozpuszczalnik organiczny - wodorotlenki metali alkalicznych wobec katalizatorów, uzyskuje się znaczne uproszczenie procedury alkilowania grupy metylenowej fenyloacetonitrylu. Metoda ta jest szczególnie efektywna przy otrzymywaniu produktów monoalkilowania fenyloacetonitrylu, natomiast wydajność produktów diaalkilowania jest niewielka zwłaszcza wtedy, gdy proces ze względów technologicznych prowadzi się w obniżonej temperaturze. Przykładem może być alkilowanie fenyloacetonitrylu chlorkiem etylu.

Po kilkunastu godzinach prowadzenia procesu w temperaturze 8-12°C głównym produktem jest produkt monoalkilowania grupy metylenowej fenyloacetonitrylu, etylofenyloacetonitryl.

W toku prowadzonych badań stwierdzono nieoczekiwanie, że można z dobrą wydajnością przeprowadzić alkilowanie fenyloacetonitrylu działaniem halogenków alkilowych jeżeli reakcję prowadzi się w środowisku polarnych rozpuszczalników aprotonowych takich jak dimetyloformamid, dimetylosulfotlenek, N-formylopirolidon, heksan, etylofosforotriamid, korzystnie w obecności katalizatora, zwłaszcza soli tetraalkiloamoniowych.

Sposobem według wynalazku z bardzo dobrą wydajnością otrzymuje się pochodne dialkilowe fenyloacetonitrylu stosując tak mało reaktywny reagent jak halogenki alkilowe korzystnie chlorek etylu i prowadząc reakcję w obniżonej temperaturze. Korzystne jest stosowanie jako katalizatora dodatku soli tetraalkiloamoniowych, zwiększających szybkość reakcji. Taki sposób prowadzenia procesu znacznie upraszcza procedurę otrzymywania dialkilacetonitrylu.

Bliżej sposób postępowania według wynalazku przedstawia się w przykładach.

Przykład I. W kolbie trójszyjnej o pojemności 500 ml umieszczono fenyloacetonitryl (37,4 g), dimetylosulfotlenek (50 ml), sproszkowany wodorotlenek sodowy (50 g) i mieszając wkroplono w ciągu 30 minut roztwór chlorku etylowego (64,5 g) i dimetylosulfotlenku (50 ml) utrzymując temperaturę w granicach 8-10°C. Po 4 godzinach dodano wodorotlenek sodowy (50 g) i kontynuowano mieszanie utrzymując temperaturę w granicach 10-12°C. Skład mieszaniny reakcyjnej określono metodą chromatografii gazowej. Reakcję prowadzono do zaniku fenyloacetonitrylu i fenyloetyloacetonitrylu (zwykle 10-14 godzin). Następnie dodano benzen (100 ml), mieszano przez 10 minut, odsączono osad i przemyto na sączku benzenem (3 × 20 ml). Połączone przesącze poddano destylacji frakcyjnej. Frakcję benzenową zbierano w granicach 75-82°C. Następnie prowadzono destylację pod zmniejszonym ciśnieniem  $16 \cdot 10^{-1} \div 20 \cdot 10^{-1}$  kPa (12-15 mm Hg) zbierając frakcję 85-100°C zawierającą głównie dimetylosulfotlenek. Produkt zbierano w przedziale temperatur 110-130°C uzyskując 36 g dietylofenyloacetonitrylu.

Przykład II. W kolbie trójszyjnej o pojemności 500 ml umieszczono fenyloacetonitryl (37,4 g), roztwór chlorku tetrabutylamoniowego (3 g) w dimetylosulfotlenku (50 ml). Dodano sproszkowany wodorotlenek sodowy (50 g) i mieszając wkraplano w ciągu 30 minut roztwór chlorku etylowego (64,5 g) i dimetylosulfotlenku (50 ml), utrzymując temperaturę w granicach 8-10°C. Po 4 godzinach dodano wodorotlenek sodowy (50 g) i kontynuowano mieszanie (zwykle 4 godziny) do zaniku fenyloacetonitrylu i fenyloetyloacetonitrylu. Dalej postępowano jak w przykładzie I uzyskując 41 g dietylofenyloacetonitrylu.

Przykład III. W kolbie trójszyjnej o pojemności 500 ml umieszczono fenyloacetonitryl (37,4 g), roztwór chlorku tetrabutylamoniowego (3 g) w dimetylosulfotlenku (150 ml), bromek n-butyłowy (110 g), wodorotlenek sodowy (100 g) i mieszano utrzymując w temperaturze 70°C w ciągu 2 godzin. Dalej postępowano jak w przykładzie I. Otrzymano 52 g dibutylofenyloacetonitrylu.

**164 668**

**Departament Wydawnictw UP RP. Nakład 90 egz.  
Cena 10 000 zł**