

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Teilweise bestätigt gemäß § 18 Absatz 1
Patentgesetz

PATENTCHRIFT

(19) **DD** (11) **155 166 B1**

4(51) C 07 D 261/20

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP C 07 D / 225 921 1

(22) 10.12.80

(45) 08.04.87

(44) 19.05.82

(71) siehe (72)

(72) Berger, Georg, Dr. Dipl.-Ing., 8019 Dresden, Elässer Straße 9; Doff-Sotta, Manfred; Haase, Wolfgang, Dipl.-Ing.; Hulzer, Günther, Dr. Dipl.-Chem.; Müller, Rainer, Dr. Dipl.-Chem.; Natzeck, Ursula, Dipl.-Chem.; Oestreich, Eberhard, Dipl.-Chem.; Krahnfeld, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.; Richter, Erhard, Dr. Dipl.-Chem.; Röhner, Helmut, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl-5-chlor-anthranil

ISSN 0433-6461

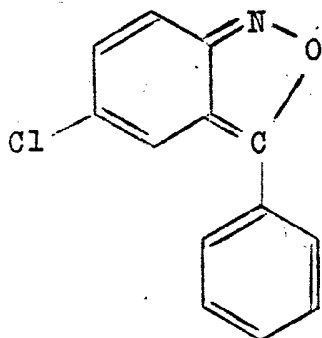
4 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl-5-chloranthranil durch Umsetzung von p-Nitrochlorbenzol und Benzylcyanid, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine alkoholische Lösung von annähernd äquimolaren Mengen p-Nitrochlorbenzol und Benzylcyanid mit konzentrierter Natronlauge im Molverhältnis 1:8 bis 1:20, vorzugsweise 1:12 bis 1:15, bezogen auf p-Nitrochlorbenzol, bei Temperaturen von 30 bis 70°C, vorzugsweise 45 bis 60°C, umsetzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die alkoholische Lösung von p-Nitrochlorbenzol und Benzylcyanid und die konzentrierte Natronlauge im entsprechenden Mengenverhältnis gleichzeitig zusammengeführt werden.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die gleichzeitige Vermischung der Reaktionskomponenten, die Reaktion und die nachfolgende Entgiftung des cyanidhaltigen Gemisches in einem kontinuierlich arbeitenden Apparat durchgeführt werden.
4. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion diskontinuierlich durchgeführt wird.
5. Verfahren nach den Punkten 1 und 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Natronlauge vorlegt und die beiden Reaktionspartner p-Nitrochlorbenzol und Benzylcyanid im entsprechenden Molverhältnis entweder gleichzeitig als getrennte Lösungen in einem Alkohol oder als gemeinsame Lösung in einem Alkohol zugibt.
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß als konzentrierte Natronlauge vorzugsweise eine etwa 40 bis 55%ige Natronlauge verwendet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur technischen Herstellung von 3-Phenyl-5-chlor-anthranil:



Diese Verbindung hat in der pharmazeutischen Industrie eine große Bedeutung als Vorprodukt für Psychopharmaka, wie zum Beispiel für Diazepam, Medazepam und Chlordiazepoxid.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die technische Herstellung des 3-Phenyl-5-chlor-anthranils ist bekannt.

Nach R. B. Davies und C. C. Pizzini, J. Org. Chem. **1960**, 1884 werden dabei zu einer Lösung oder Suspension von Kaliumhydroxid in Methanol bei Temperaturen von 0°C bis 5°C Benzylcyanid und anschließend eine Lösung von p-Nitro-chlorbenzol in Methanol zugegeben. Nach 4 Stunden Reaktionszeit bei 0°C bis 5°C wird mit Wasser verrührt, das Produkt abgetrennt und aus Petroläther umkristallisiert.

Die Ausbeute an 3-Phenyl-5-chlor-anthranil beträgt 46% der Theorie.

Eine technologisch und auch ausbeutemäßig günstigere Gestaltung des Verfahrens wird dadurch erreicht, daß eine alkoholische Lösung von Benzylcyanid und p-Nitrochlorbenzol zu einer alkalischen Suspension oder Lösung von Alkalihydroxid in Alkohol bzw. zu einer methanolischen Methylatlösung bei 10°C bis 30°C zugegeben wird (Belg. PS 670674; DDR PS 61265), wobei eine Ausbeute von 90°C bis 97°C der Theorie erhalten wird.

Die geschilderten Verfahrensweisen — Verwendung von Suspensionen von Ätzkali bzw. Ätznatron in Methanol in 12- bis 15fachem Überschuß bezogen auf die Reaktionspartner bei Reaktionstemperaturen von 0°C bis 30°C — werden auch bei der Darstellung anderer Phenylanthranilderivate angewandt, vgl. z. B. die Darstellung von 3-(3,4,5-Alkoxyphenyl)-5-halo-anthranilen gemäß JA-PS 6902663.

Bei der Herstellung von 3-Phenyl-5-chlor-anthranil nach dem bekannten Verfahren ergeben sich, insbesondere im halbertechnischen und technischen Maßstab, eine Reihe von erschwerenden Faktoren:

- Bei der Herstellung der Ätzalkalisuspension erfolgt die Beschickung der Rührmaschine mit Ätzkali manuell; dieser Vorgang ist arbeitsaufwendig, erfordert lange Apparatebelegungszeiten und ist arbeitsschutzmäßig nicht unbedenklich.
- Zur guten Durchmischung des Reaktionsgemisches sind Spezialrührer erforderlich.
- Die hohe Exothermie der Kondensationsreaktion und das erforderliche niedrige Temperaturniveau erfordern selbst bei Einsatz von Solekühlung sehr lange Zulaufzeiten der Reaktionspartner bei ständiger Betreuung durch gut geschultes Anlagenpersonal.
- Zur Erreichung des vollständigen Umsatzes sind aufgrund der „quasi“-Zwei-Phasen-Reaktion relativ lange Reaktionszeiten erforderlich.
- Das Verfahren liefert ein mikrokristallines Produkt, das den Einsatz moderner Apparate für die Fest-flüssig-Trennung erschwert (sehr lange Trennzeiten über Nutschen) oder unmöglich macht.
- Der Feststoffeintrag des hygroskopischen Ätzalkalis, die Zweiphasenreaktion und das schlechte Fließverhalten des pastösen Reaktionsgemisches verhindern eine kontinuierliche Durchführung des Verfahrens.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, die technische Herstellung von 3-Phenyl-5-chlor-anthranil aus Benzylcyanid und p-Nitro-chlorbenzol so zu verbessern, daß die nachteiligen Faktoren, die den Verfahren nach dem Stand der Technik innewohnen, insbesondere das erforderliche tiefe Temperaturniveau und die langen Apparatebelegungszeiten, vermieden oder abgemindert werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Herstellung von 3-Phenyl-5-chlor-anthranil aus Benzylcyanid und p-Nitro-chlorbenzol so zu verbessern, daß bei hohen Ausbeuten eine extreme Verkürzung der Reaktions- und Aufarbeitungszeit und erwünschtenfalls der Einsatz moderner, insbesondere kontinuierlicher Verfahrensprinzipien möglich wird.

Erfindungsgemäß wird das dadurch erreicht, daß man eine alkoholische Lösung von annähernd äquimolaren Mengen p-Nitrochlorbenzol und Benzylcyanid mit konzentrierter Natronlauge im Molverhältnis 1:8 bis 1:20, vorzugsweise 1:12 bis 1:15, bezogen auf p-Nitrochlorbenzol, bei Temperaturen von 30°C bis 70°C, vorzugsweise 45°C bis 60°C, umsetzt.

Nach beendeter Reaktion wird das erhaltene Reaktionsgemisch, gegebenenfalls nach Zerstörung des gebildeten NaCN mittels Chlorbleichlauge in an sich bekannter Weise, getrennt.

Für die alkoholische Lösung eignen sich alle mit Wasser mischbaren Alkohole, vorzugsweise jedoch Methanol oder Äthanol. Als konzentrierte Natronlauge hat sich eine etwa 40- bis 55%ige Natronlauge als vorteilhaft erwiesen.

Die Reaktion ist in Abhängigkeit von den gewählten Bedingungen nach etwa 10 bis 60 Minuten beendet.

Verfahrensführung, Fließverhalten und kurze Reaktionszeiten machen das erfindungsgemäße Verfahren und erwünschtenfalls die nachfolgende Entgiftung besonders geeignet für eine kontinuierliche Verfahrenstechnologie, indem man beispielsweise die Reaktionspartner im angegebenen Mengenverhältnis einem kontinuierlich arbeitenden Apparat, beispielsweise einer Rührkesselkaskade, zuführt.

Doch ist bei Einhaltung des erforderlichen Überschusses an Natronlauge und einer guten Durchmischung der Reaktionspartner auch eine diskontinuierliche Verfahrensweise im Rührkessel möglich.

Das kann z. B. dadurch geschehen, daß man die Natronlauge vorlegt und die beiden Reaktionspartner p-Nitrochlorbenzol und Benzylcyanid im entsprechenden Molverhältnis entweder gleichzeitig als getrennte Lösungen in einem Alkohol oder als gemeinsame Lösung in einem Alkohol zugibt.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, die Reaktionspartner im entsprechenden Mengenverhältnis gleichzeitig und unter guter Durchmischung einem diskontinuierlich arbeitenden Apparat, z. B. einer Rührmaschine, kontinuierlich zuzuführen.

Sowohl die Eignung von Natronlauge als Kondensationsmittel als auch die Reaktionstemperaturen von 30°C bis 79°C erscheinen dem Fachmann bei Studium des angeführten Schrifttums überraschend, da nach dem Wissensstand für die Herstellung des 3-Phenyl-5-chlor-anthranils ausschließlich die Systeme Methanol-Ätzalkali (fest) bzw. Natriummethylat in Methanol bei Reaktionstemperaturen zwischen 0°C und 30°C angewendet und in Anspruch genommen werden.

Ein weitergehendes Studium der Literatur stützt dieses Vorurteil.

Nach Neresheimer und W. Ruppel, DRP 603622, Seite 2, entsteht bei der Kondensation von Benzylcyanid und p-Nitro-chlorbenzol mit wäßrigem Ätzalkali bei 60°C–70°C unter nukleophiler Substitution des Chlors durch das Carbanion des Benzylcyanids 4-Nitrodiphenylacetonitril.

Das gleiche Reaktionsprodukt ist bei der Reaktion der genannten Einsatzstoffe im organisch-wäßrigen Zweiphasensystem in Gegenwart von Natronlauge und einem Phasen-Transfer-Katalysator (vgl. M. Makosza, Pure appl. Chem. **43**, 445 (1975) zu erwarten.

Gemäß der DD-PS 61 265 kommt es bei der Umsetzung von p-Nitrochlorbenzol und Benzylcyanid in Gegenwart einer methanolischen Ätzkalisuspension bei Temperaturen oberhalb 5°C in steigendem Maße zur Bildung von 5-(2-Cyanobenzyl)-3-phenyl-benzisoxazol. Die Bildung dieses Nebenproduktes konnte jedoch überraschenderweise bei den erfindungsgemäß angewandten Reaktionstemperaturen nicht beobachtet werden.

Durch die Erfindung wird eine technisch wertvolle Verbesserung der Herstellung von 3-Phenyl-5-chlor-anthranil erzielt. Insbesondere gestattet das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl-5-chlor-anthranil aufgrund der verkürzten Reaktionszeit, der verbesserten Fließeigenschaften des Reaktionsgemisches und letztlich wegen der besseren Kristallinität des Produktes auch den Einsatz moderner kontinuierlicher Verfahrensprinzipien bei der Reaktion und der Fest-Flüssig-Trennung und bietet damit die Voraussetzung für eine bedeutende Produktionssteigerung bei gleichzeitig reduziertem Aufwand.

In Verbindung mit modernen Verfahrensprinzipien wird eine Verbesserung des Arbeits- und Gesundheitsschutzes des Anlagenpersonals und auch des Umweltschutzes erreicht.

Gegenüber dem Stand der Technik fällt der erheblich Zeit- und Apparataufwand zur gesonderten Bereitung der Alkalialkoholat- bzw. Alkalihydroxid-Suspensionen/Lösungen in Alkoholen weg.

Durch die um 20°C–30°C höheren Reaktionstemperaturen des erfindungsgemäßen Verfahrens erhöht sich die Reaktionsgeschwindigkeit um das 4–9fache, die Reaktion ist in Abhängigkeit von den gewählten Bedingungen nach etwa 10 bis 60 Minuten beendet. Während im Beispiel 1 des Verfahrens nach DD-PS 61 265 eine Nachreaktion von 4 Stunden nach Beendigung des Zulaufs notwendig ist, benötigt das erfindungsgemäße Verfahren (Beispiel 2) lediglich 30 Minuten Nachreaktion.

Darüber hinaus verbessern sich durch die erhöhten Temperaturen die Wärmeaustauschbedingungen bei der mit Beginn des Zulaufs der Reaktionslösung einsetzenden stark exothermen Reaktion erheblich, so daß bei dem Verfahren gemäß der Erfindung drastisch kürzere Zulaufzeiten möglich sind.

Diese Reaktionsbedingungen sowie das verbesserte Fließverhalten machen das erfindungsgemäße Verfahren im Gegensatz zu dem Verfahren nach der DD-PS 61 265 zusätzlich besonders geeignet für eine kontinuierliche Gestaltung. So wird nach Beispiel 1 des erfindungsgemäßen Verfahrens bei einer Reaktionszeit von 30 Minuten einschließlich Zulaufzeit eine Raum/Zeit-Ausbeute von 0,83 Mol 3-Phenyl-5-chlor-anthranil je Stunde und Liter Reaktionsvolumen erreicht.

Nach der DD-PS 61 265 Beispiel 1 beträgt die Raum/Zeit-Ausbeute ohne Berücksichtigung der Zulaufzeit nur 0,063 Mol 3-Phenyl-5-chlor-anthranil je Stunde und Liter Reaktionsvolumen.

Durch die Reaktionsbedingungen des erfindungsgemäßen Verfahrens fällt das Produkt in einer mikrokristallinen Form an, das sich gut absaugen läßt. Dadurch reduziert sich der Filtrations- und Waschprozeß zeitlich gegenüber dem Verfahren gemäß der DD-PS 61 265, welches ein amorphes, nur über eine Nutsche abtrennbares Produkt liefert, auf höchstens 20% des Aufwandes. Obwohl das erfindungsgemäße Verfahren besonders gut für eine kontinuierliche Reaktionsführung geeignet ist, kann bei Einhaltung des erforderlichen Überschusses an Natronlauge und einer guten Durchmischung der Reaktionspartner auch eine diskontinuierliche Verfahrensweise im Rührkessel angewandt werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

In eine Rührkessel-Kaskade werden bei 50°C gleichzeitig 6,5l/h Ansatzlösung (12,0 kg p-Nitrochlorbenzol und 9,3 kg Benzylcyanid in 100l Methanol) und 3,7l/h konzentrierte Natronlauge (48%ig) kontinuierlich zudosiert.

Die entstehende Reaktionssuspension verläßt nach einer mittleren Verweilzeit von 30 Minuten den Reaktionsteil der Kaskade und wird anschließend ebenfalls kontinuierlich mit 6,5l/h Wasser verdünnt und schließlich durch Zulauf von 3,9l/h Chlorbleichlauge bei 30°C entgiftet.

Das Produkt wird aus der stark alkalischen Suspension abzentrifugiert, mit Wasser neutral gewaschen und trocken geschleudert.

Die Ausbeute beträgt 95% der Theorie bezogen auf p-Nitro-chlorbenzol.

Beispiel 2

In ein Glas-Hängegefäß werden 20l Ansatzlösung (2,14 kg p-Nitrochlorbenzol und 1,66 kg Benzylcyanid in 18l Methanol) und 11,2l konzentrierte NaOH (48%ig) unter Rühren bei 50°C im Verhältnis 1l Ansatzlösung/0,56l konzentrierte NaOH gleichzeitig zudosiert.

Nach Beendigung des Zulaufes wird die Reaktionssuspension noch 30 Minuten bei 50°C gerührt. Anschließend werden 16l Wasser zugegeben und durch Zulauf von 12,5l Chlorbleichlauge bei 30°C-40°C wird die Entgiftung der Reaktionsmischung vorgenommen.

Die Suspension wird über eine Filtereinrichtung getrennt, das Produkt mit Wasser neutral gewaschen und trockengesaugt. Die Ausbeute beträgt 2,89 kg 3-Phenyl-5-chlor-anthranil, entsprechend 93%, bezogen auf p-Nitrochlorbenzol.