



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

255227

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 87/60

(22) Přihlášeno 09 09 86

(21) PV 6499-86.P

(40) Zveřejněno 11 06 87

(45) Vydáno 15 11 88

(75)

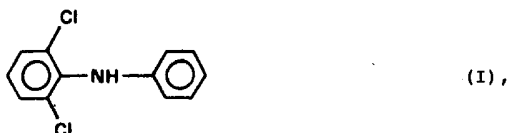
Autor vynálezu

DEJMEK LUBOŠ ing. RNDr. CSc., ŠTROF JIRÍ, SMRŽ RUDOLF ing. CSc.,
ZOULA VÁCLAV, PRAHA, HESOUN DUŠAN ing., KÖRNER JAROSLAV ing.,
Ústí nad Labem

(54) Způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu

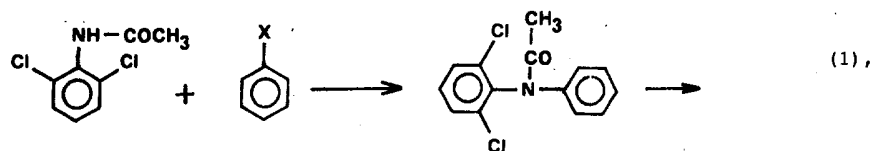
Řešení se týká přípravy 2,6-dichlor-difenylaminu, která je realizována v pěti syntetických stupních: reakcí 2,6-dichloranilinu s benzoylchloridem se připraví 2,6-dichloranilid kyseliny benzoové, který se působením thionylchloridu převede na N-(2,6-dichlorfenyl)-benzimidoylchlorid, jehož reakcí s fenolátem alkalického kovu v dvoufázové soustavě za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu vznikne N-(2,6-dichlorfenyl)-benziminofenyleter, podléhající termickému přesmyku na N-benzoyl-2,6-dichlordifenylamin, který zmydelněním poskytne 2,6-dichlordifenylamin. Uvedený způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu je technologicky snadno realizovatelný, umožňuje dosahovat vysokých výtěžků žádaného produktu, zajišťuje vysokou kvalitu produktu i při použití standardních čisticích postupů a využívá běžně dostupných surovin, získaný 2,6-dichlordifenylamin je stěžejním meziproduktem pro přípravu sodné soli diclofenacu, široce používaného léčiva s protibolestivým a protizánětlivým účinkem.

Vynález řeší způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu vzorce I,

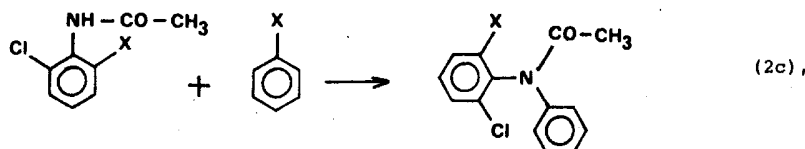
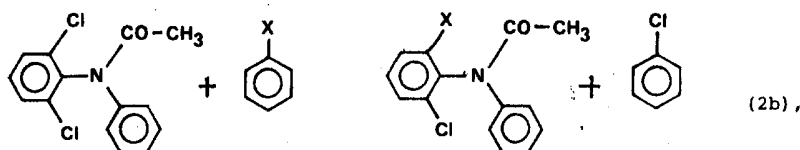
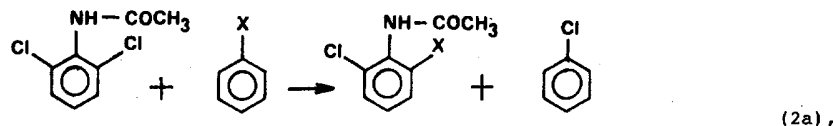


který je klíčovým meziproduktem pro přípravu o-(2,6-dichloranilino)-fenyloctové kyseliny, jejíž sodná sůl (diclofenac natrium) je rozšířeným léčivem s protibolestivým a protizánětlivým účinkem.

Známy způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu, založený na Gombergově reakci brombenzenu (případně jodbenzenu) s 2,6-dichlor-N-acetanilidem podle následující rovnice



kde X reprezentuje atom bromu nebo jodu, je předmětem nebo součástí řady patentů, jako např. Brit. pat. 1 132 318, NDR pat. 141 306, Jap. pat. 57 167 947 a další. Autoři vynálezu zjistili, že průběh Gombergovy reakce je komplikován následujícími disproporcionačními (2a, 2b) a vedlejšími (2c) reakcemi



jimiž vznikající 2-brom-(resp. 2-jod-) 6-chlor-N-acetanilid a 2-brom-(resp. 2-jod-) 6-chlor-N-acetyldifenylamin významnou měrou znečišťují klíčovou komponentu i produkt reakce (1).

Příprava sodné soli diclofenacu lékopisné čistoty však vyžaduje 2,6-dichlordifenylamin dokonale zbavený 2-brom-(resp. 2-jod-) 6-chloridifenylaminu, což je, vzhledem k jejich chemické příbuznosti, záležitost velmi nesnadná a ztrátová.

Uvedené nevýhody doposud známých postupů odstraňuje způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v pětistupňové transformaci 2,6-dichloranilinu v 2,6-dichlordifenylamin. V prvním syntetickém stupni se 2,6-dichloranilin acyluje benzoylchloridem v teplotním rozmezí 50 až 200 °C, případně za přítomnosti aprotického nebo protofilního rozpouštědla (toluen, etylbenzen, xylen, technický benzin, chlorované alifatické nebo aromatické uhlovodíky, difenyléter apod.), zvláště výhodné je provedení reakce za

konstantní teploty vřícího rozpouštědla. Vzniklý 2,6-dichloranilid kyseliny benzoové se v druhém syntézním stupni zreaguje s thionylchloridem v teplotním rozmezí 50 až 125 °C, případně za přítomnosti aprotického nebo protofilního rozpouštědla (toluen, ethylbenzen, xylen, technický benzin, chlorované alifatické nebo aromatické uhlovodíky, difenyléter apod.), s výhodou za konstantní teploty varu thionylchloridu nebo použitého rozpouštědla, za vzniku N-(2,6-dichlorfenyl)-benzimidoylchloridu. Roztok N-(2,6-dichlorfenyl)-benzimidoylchloridu v aprotickém nebo protofilním, s vodou nemísitelném rozpouštědle (toluen, ethylbenzen, xylen, technický benzin, chlorované alifatické nebo aromatické uhlovodíky, difenyléter apod.) se ve třetím syntézním stupni nechá reagovat s fenolátem alkalického kovu ve vodném roztoku za přítomnosti kvarterních amoniových solí jako katalyzátoru fázového přenosu (tetrabutylamoniumchlorid, triethylbenzylamoniumchlorid apod.) v teplotním rozmezí 5 až 75 °C.

Získaný N-(2,6-dichlorfenyl)-benziminofenyléter se ve čtvrtém syntézním stupni termicky přesmykne při teplotě 200 až 330 °C, případně za přítomnosti vysoceviskózních rozpouštědel (chlorované aromatické uhlovodíky, alifatické glykoly a polyoly, difenyléter apod.) v N-benzoyl-2,6-dichlorfenylamin. V pátém syntézním stupni vznikne zmydlením N-benzoyl-2,6-dichlordifenylaminu vodně-alkoholickým roztokem hydroxidu alkalického kovu nebo vodným roztokem hydroxidu alkalického kovu v přítomnosti kvarterních amoniových solí jako katalyzátoru fázového přenosu 2,6-dichlordifenylamin v celkovém výtěžku cca 75 % teorie, zmydlením N-benzoyl-2,6-dichlordifenylaminu probíhá v teplotním rozmezí 40 až 105 °C, případně za přítomnosti s vodou nemísitelného rozpouštědla (toluen, ethylbenzen, xylen, technický benzin, chlorované alifatické nebo aromatické uhlovodíky apod.).

Způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu podle vynálezu má ve srovnání se známými postupy tyto přednosti:

- získaný produkt je chemicky velmi čistý,
- výtěžky produktu jsou zřetelně vyšší a jsou velmi stabilní (tj. jsou málo závislé na odchylkách od optimálního režimu reakce),
- meziprodukty připravené v jednotlivých syntézních stupních jsou použitelné přímo v surovém stavu,
- surovinová, aparaturní a manipulační nenáročnost postupu umožňuje zvýšení produktivity práce a dokonalejší využití technologického zařízení.

V následujícím příkladu provedení je způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu podle vynálezu blíže ilustrován, uvedený příklad však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d

V 250 ml toluenu se rozpustí 162,0 g (1 mol) 2,6-dichloranilinu, přidá se 140,6 g (1 mol) benzoylchloridu a vzniklá homogenní reakční směs se udržuje 3 hod. ve varu pod zpětným chladičem. Produkt vykřystalovaný ochlazením reakční směsi na teplotu 20 °C se odsaje, zahuštěním toluenových matečných louhů na objem cca 50 ml a jejich ochlazením na teplotu 20 °C vykřystaluje další podíl produktu. Vysušením spojených podílů izolovaného krystalického produktu do konstantní hmotnosti se získá 250, g, tj. 94,0 % teorie 2,6-dichloranilidu kyseliny benzoové jako bílých jehlic, t.t. 149 až 150 °C, čistoty min. 99% (stanoveno plynovou chromatografií).

Heterogenní směs 240,0 g (0,90 molu) 2,6-dichloranilidu kyseliny benzoové a 150 ml thionylchloridu se za stálého míchání udržuje 2 hod. ve varu: během této doby se reakční směs zhomogenizuje za vývoje chlorovodíku a kyslíčnicku siřičitého. Z homogenní reakční směsi se nejprve za atmosférického, později za sníženého tlaku oddestiluje nezreagovaný thionylchlorid, který lze použít v další násadě. Zbývající surový N-(2,6-dichlorfenyl)-benzimidoylchlorid se přečistí vakuovou destilací: zachycením frakce, t.v. 200 až 230 °C při tlaku 1,2 kPa se získá 240 g, tj. 93,7 % teorie slabě nažloutlého olejovitého produktu,

který stáním zkrystaluje. Destilací přečištěný N-(2,6-dichlorfenyl)-benzimidoylchlorid vykazuje t.t. 51 °C.

K roztoku 227,7 g (0,80 molu) N-(2,6-dichlorfenyl)-benzimidoylchloridu v 600 ml dichlormetanu se přidá vodný roztok fenolátu sodného, připravený rozpuštěním 75,3 g (0,80 molu) fenolu v 90 ml 30% vodného roztoku hydroxidu sodného. Do intenzivně míchané dvoufázové reakční směsi teploty 20 °C se vnese během 5 minut roztok 10,0 g triethylbenzylamoniumchloridu v 100 ml dichlormetanu a reakční směs se ponechá 3 hod. míchat při 35 °C. Specificky těžší organická vrstva se oddělí, promyje se 5% vodným roztokem hydroxidu sodného, 2 x destilovanou vodou a vysuší se stáním s bezvodým síranem sodným. Oddestilováním dichlormetanu se získá 260 g, tj. 95,0 % teorie surového N-(2,6-dichlorfenyl)-benziminofenyléteru čistoty 93 až 95% (stanoveno plynovou chromatografií) ve formě žlutého oleje, který stáním krystalicky ztuhne. Krystalizací surového produktu z petroléteru se získá 230 g N-(2,6-dichlorfenyl)-benziminofenyléteru, žluté krystalické látky, t.t. 71 °C čistoty 98 až 99% (stanoveno plynovou chromatografií).

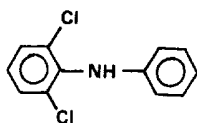
Tavenina 222,5 g (0,65 molu) N-(2,6-dichlorfenyl)-benziminofenyléteru se za stálého míchání vyhřeje na 300 °C a na této teplotě se udržuje 15 minut: termickým přesmykem se získá v kvantitativním výtěžku surový N-benzoyl-2,6-dichlordifenylamin, který ochlazením taveniny na laboratorní teplotu pryskyřičnatě ztuhne. Krystalizací surového produktu ze směsi etanol-voda se získá 200 g, tj. 89,9 % teorie bílého krystalického N-benzoyl-2,6-dichlordifenylaminu, t.t. 130 až 132 °C čistoty 98 až 99% (stanoveno plynovou chromatografií).

Do roztoku 80,0 g (2,00 molu) hydroxidu sodného ve 300 ml směsi metanol-voda (1:1) se vnese 205,4 g (0,60 molu) N-benzoyl-2,6-dichlordifenylaminu a vzniklá heterogenní reakční směs se udržuje 3 hod. ve varu. Ze vzniklé zhomogenizované reakční směsi se oddestiluje za atmosférického tlaku metanol a ochlazená silně alkalická dvoufázová soustava se vyextrahuje 500 ml dichlormetanu. Spojené organické extrakty se promyjí 2% vodným roztokem hydroxidu sodného a vysuší se stáním s vyžíhaným síranem sodným.

Oddestilováním dichlormetanu z vysušeného organického extraktu se získá 134 g, tj. 93,7 % teorie surového 2,6-dichlordifenylaminu čistoty 97 až 98% (stanoveno plynovou chromatografií) ve formě hnědého oleje, který stáním pryskyřičnatě ztuhne. Surový 2,6-dichlordifenylamin se přečistí vakuovou destilací, zachycením frakce 145 až 157 °C při tlaku 160 Pa se získá 120 g, medově žlutého viskozního oleje, který stáním za laboratorní teploty ztuhne. Destilovaný 2,6-dichlordifenylamin vykazuje t.t. 56 až 58 °C a je minimálně 99% čistoty (stanoveno plynovou chromatografií).

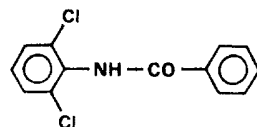
P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu vzorce I



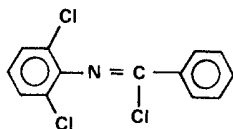
(I),

vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2,6-dichloranilinu s benzoylchloridem v teplotním rozmezí 50 až 200 °C, případně za přítomnosti aprotického nebo protofilního rozpouštědla za vzniku 2,6-dichloranilidu kyseliny benzoové vzorce II



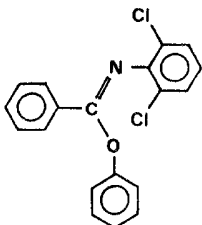
(II),

který působením thionylchloridu v teplotním rozmezí 50 až 125 °C, případně za přítomnosti aprotického nebo protofilního rozpouštědla se převede na N-(2,6-dichlorfenyl)-benzimidoylchlorid vzorce III



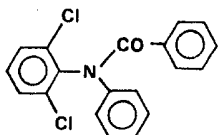
(III),

jehož reakcí s fenolátem alkalického kovu v dvoufázové soustavě aprotické popřípadě protofilní rozpouštědlo-voda nebo aprotické popřípadě protofilní rozpouštědlo - pevná fáze v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu typu kvarterních amoniových solí vznikne v teplotním rozmezí 5 až 75 °C N-(2,6-dichlorfenyl)-benziminofenyléter vzorce IV



(IV),

který termickým přesmykem při teplotě 200 až 330 °C, případně v přítomnosti vysoceviskózních teplosměnných přísad, poskytne N-benzoyl-2,6-dichlordifenylamin vzorce V



(V),

a ten alkalickou hydrolýzou benzoylové skupiny v přítomnosti alifatického alkoholu nebo katalyzátoru fázového přenosu uvolní 2,6-dichlordifenylamin vzorce I.