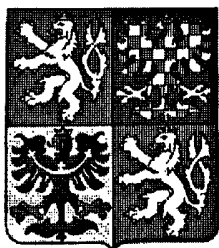


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 2130-91.Y

(13) A3

(51) C 07 D ~~37/86~~

307/86

(22) 10.07.91

(40) 13.1.93

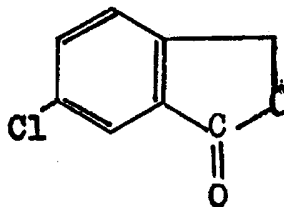
(71) Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, s.p., Praha, CS;

(72) Malinaková Helena ing., Šumperk, CS;
Hrubý Milan ing., Olomouc, CS;
Lemr Karel RNDr., Dolany u Olomouce, CS;
Strojil Ladislav, Olomouc, CS;

(54) Způsob výroby 6-chlorftalidu

(57) 6-chlorftalid vzorce I se připraví přímou chlorací ftalidu plyným chlorem v tavenině za přítomnosti chloridu hlinitého. Hmotnostní poměr ftalid : chlorid hlinitý se pohybuje v rozmezí 1 : 1,01 až 1 : 1,20. Jsou popsány dvě varianty izolace 6-chlorftalidu z komplexní reakční směsi; dvoustupňovou krystalizací z diethyl-etheru a vodného ethanolu nebo postup založený na izolaci směsi 5-chlor-2-hydroxy-methylbenzoové kyseliny a 6-chlorftalidu selektivním srážením z vodného roztoku sodných solí kyseliny 2-hydroxy-methylbenzoové; 5-chlor-2-hydroxy-methylbenzoové a 5,6-dichlor-2-hydroxymethylbenzoové.

(I)

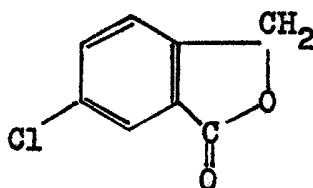


PRIL	URAD PRO VYJALEZY A OBJEVY	032659	10. VII 91	Boštno
------	----------------------------------	--------	------------	--------

Způsob výroby 6-chlorftalidu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby 6-chlorftalidu (Lakton kyseliny 5-chlor-2-hydroxymethyl-benzoové), který je meziproduktem při vzorci I



(I)

který je meziproduktem při výrobě biologicky aktivních látek s antimykotickými účinky.

Dosavadní stav techniky

6-Chlorftalid byl dosud připravován i průmyslově z ftalidu tří-stupňovým postupem (Teppema J.Rec.Trav.Chim., 42, 47, 1923) přes 6-nitroftalid, který se redukcí převede na 6-aminoftalid, z něhož se diazotací a Sandmayerovou reakcí připraví 6-chlorftalid. Výhodou tohoto sledu reakcí je jednoznačnost orientace vstupujícího chloru, tedy vysoká selektivita, nevýhodou je sled tří reakčních stupňů se všemi ekonomickými nevýhodami.

Dle našeho průzkumu byly provedeny některé práce, zabývající se přímou chlorací ftalidu; výsledkem byla však vždy směs 6-chlorftalidu, ftalidu a výše chlorovaných derivátů, zčásti i polymerního charakteru. Dělení této směsi a získávání 6-chlorftalidu z ní bylo obtížnou a zcela neekonomickou operací.

Jedinou zmínkou o použitelném postupu přímé chlorace ftalidu na 6-chlorftalid je německý patent (GER. ^{DE 05} OFFEN 1266310, 1907-4 z 8.7. 1965). Dle textace tohoto patentu je při přímé chloraci nezbytná přítomnost sloučeniny obecného vzorce X_1-CO-X_2 , kde X_1 a X_2 jsou na př. aminoskupina,...

Chlorace dle tohoto patentu je prováděna v tavenině ftalidu s chloridem hlinitým a močovinou v poměru 26,8 : 300 : 50, pro

izolaci 6-chlorftalidu krystalizací je používán methanol.

Provedení vlastní chlorace je pouze první část problému; druhá, neméně významná část, mající rozhodující význam pro dosažení ekonomické výtěžnosti 6-chlorftalidu, je izolace téhož z reakční směsi po chloraci. Vzhledem k tomu, že přímá chlorace ftalidu je reakcí s velmi omezenou selektivitou, má vypracování vhodné metody izolace 6-chlorftalidu z reakční směsi po chloraci rozhodující význam pro praktické uplatnění postupu.

V literatuře nebyly nalezeny odkazy na metodu oddělení 6-chlorftalidu zejména od produktu následné reakce - 6,7-dichlorftalidu - jakož i od nezreagovaného ftalidu a celé řady vedlejších produktů, které jsou přítomny v reakční směsi po chloraci.

Podstata vynálezu.

Podstata způsobu výroby 6-chlorftalidu podle vynálezu spočívá v použití optimálního poměru (přebytku) chloridu hlinitého vzhledem k ftalidu v závislosti na reakční době při dané teplotě.

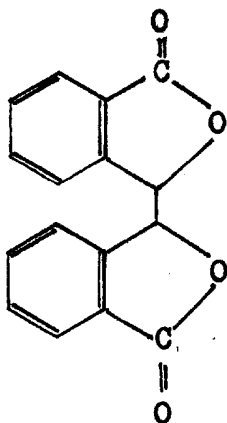
Při hmotnostním poměru ftalid : AlCl_3 v rozmezí 1 : 1,01 až 1 : 1,20 (s výhodou 1 : 1,05 až 1 : 1,15) se pohybuje optimální reakční doba chlorace od 20 do 50 minut. Po tuto dobu je nad hladinu taveniny ftalidu a AlCl_3 při teplotě 95 - 125°C uváděno chlorační činidlo - plynný chlor - rychlostí přibližně 0,25 ml/sec.g ftalidu.

Po skončené chloraci se roztavená reakční směs zředí přidáním toluenu a rozklad komplexu organických látek a AlCl_3 se provede přilítím do vody okyselené kys. chlorovodíkovou. Do toluenové fáze přejdou organické reakční produkty, do vodné anorganické podíly. Po oddělení toluenové fáze se izoluje odparek surového reakčního produktu odpařením rozpouštědla.

K syntéze 6-chlorftalidu dle tohoto způsobu lze užít ftalid s obsahem jeho typické, výrobou vzniklé nečistoty - hydrodiftalylu vzorce II - v rozmezí 0,3 až 6,5% hmotnostních. Přítomnost této látky nemá vliv na průběh chlorace a, jak bylo zjištěno, hydrodiftalyl je rovněž účinnou složkou chlorované reakční směsi.

Za uvedených podmínek probíhá během chlorace v reakční směsi soustava následných reakcí : ftalid \rightarrow 6-chlorftalid \rightarrow 6,7-dichlorftalid. Při popisovaném způsobu provedení reakce je maxi-

vzorec II



mální konečný obsah 6-chlorftalidu v odparku reakční směsi 80-82 % hmotnostních.

Druhou podstatnou částí způsobu výroby 6-chlorftalidu podle vynálezu je izolace 6-chlorftalidu o vysoké čistotě ze surového odparku toluenového extraktu reakční směsi po chloraci.

6-chlorftalid lze izolovat z tohoto odparku dvěma odlišnými postupy : 1. krystalizací z vhodného rozpouštědla

2. hydrolýzou na příslušnou sodnou sůl kyseliny 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoové, selektivním vysrážením a izolací této kyseliny a její následnou laktonizací na 6-chlorftalid.

Volba vhodného postupu izolace závisí na poměru obsahu ftalidu ku 6,7-dichlorftalidu v odparku extraktu reakční směsi po chloraci.

Izolace 6-chlorftalidu z odparku extraktu reakční směsi po přímé chloraci krystalizací je relativně obtížná, neboť krystalizace žádaného produktu je bržděna přítomností vedlejších produktů nedefinované struktury a olejovitého charakteru. Pro izolaci 6-chlorftalidu krystalizací je výhodný odparek extraktu reakční směsi-surový reakční produkt-obsahující 6,7-dichlorftalid v množství maximálně 5 - 7 % hmot. a cca 5 - 7 % ne-reagovaného ftalidu. 6-chlorftalid se přitom izoluje 2 násobnou krystalizací z diethyléteru a následně ze směsi ethanol-voda 80/20 % obj. Krystalizací z diethyléteru se odstraňují látky převážně olejovitého charakteru, krystalizací z 80 %ního vodného ethanolu se odstraňuje ftalid a částečně 6,7-dichlorftalid.

Izolace 6-chlorftalidu z odparku extraktu reakční směsi po přímé chloraci dle postupu 2 je vhodná u surového reakčního

produktu, který obsahuje minimalizované množství nezreagovaného ftalidu ~ méně než 2 % hmot., čehož lze dosáhnout na účet zvýšeného množství 6,7-dichlorftalidu.

Postupuje se tím způsobem, že se surový reakční produkt -
- odparek extraktu reakční směsi po přímé chloraci - převede zahříváním s vodným roztokem NaOH na vodný roztok sodných solí příslušných chlorovaných kyselin 2-hydroxymethylbenzoových, t.j. sodné soli kyseliny 2-hydroxymethylbenzoové, 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoové a 5,6-dichlor-2-hydroxymethylbenzoové. Následnou filtrací s aktivním uhlím se roztok zbaví nečistot organické povahy ve vodě nerozpustných.

Filtrovaný roztok se postupně okyseluje minerální kyselinou přičemž se selektivně dle klesající hodnoty pH roztoku vylučují v pořadí tyto látky: ftalid s kyselinou 2-hydroxymethylbenzoovou, 6-chlorftalid s kyselinou 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoovou a 6,7-dichlorftalid s kyselinou 5,6-dichlor-2-hydroxymethylbenzoovou. U jednotlivých dvojic se jedná vždy o rovnovážnou směs formy laktonu a formy kyseliny v závislosti na dosaženém pH roztoku.

Vhodnou volbou konečné hodnoty pH roztoku - s výhodou pH v rozmezí 2,0 - 4 je z reakčního roztoku izolována směs kyseliny 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoové (70-80%) a 6-chlorftalidu (10-30%) o obsahu asi 90% hmot., případně znečištěná cca 5% ftalidu a kyseliny 2-hydroxymethylbenzoové. 6,7-dichlorftalid s kyselinou 5,6-dichlor-2-hydroxymethylbenzoovou a další olejovité nečistoty zůstávají v roztoku.

Úplnou laktonizací směsi kyseliny 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoové a 6-chlorftalidu se připraví žádaný produkt - 6-chlorftalid, který se od ftalidu (v obsahu asi 5 %) oddělí krystalizací ze směsi ethanol-voda 1:2 objemově; příp. methanol-voda.

Laktonizace je provedena ohřevem taveniny směsi meziprojektu na 130-140°C, refluxem v toluenu nebo varem s 0,1 N HCl.

Tímto postupem je umožněn poměrně jednoduchý syntetický přístup k 6-chlorftalidu z výchozího ftalidu v jednom syntetickém a separačním stupni, nahrazuje se třístupňová příprava přes 6-nitro- a 6-aminoftalid a ve srovnání s postupem dle něm. DE P patentu 1266310 [007d] z 8.7.1965 dochází k podstatnému zlepšení kvality připraveného 6-chlorftalidu, nemluvě o značné úspoře chloridu hlinitého, močoviny a tím o zlepšení ekologie výroby.

Příklady provedení:Příklad 1.

K tavenině o složení 10 g ftalidu (obsahuje 6,37 % hm. hydrodiftalylu) a 11,5 g AlCl_3 při teplotě 95-100°C se přivádí Cl_2 sušený rychlostí 2,47 ml/s po dobu 25 minut. Reakční směs se rozpustí v toluenu, rozloží přilitím k okyselené dest. H_2O a po extrakcích H_2O a toluenem se toluenová fáze odpaří.

Hmotnost odparku : 12,01 g

Složení odparku dle HPLC : 6-chlorftalid 79,33%
 ftalid 1,19%
 6,7-dichlorftalid 13,69%

Výtěžek 6-chlorftalidu na výchozí ftalid : 76,77%

Odparek toluenového extraktu reakční směsi po chloraci 10,9g se rozpustí při 60-80°C v roztoku NaOH (3,24 g ve 40 ml H_2O) a zfiltruje se s karborafinem (1,1g). Čirý filtrát se zředí 132 ml H_2O a okyseluje se za míchání HCl zřed. 1 : 1 obj. pH se upraví na 2,50. Po vychlazení se odsaje meziprodukt tzv. "Kyselina", která se suší IČ lampou 45 - 50°C na hmotnost 8 - 9 g; složení dle HPLC:

6-chlorftalid 44,82%
 kyselina 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoová 47,60%
 ftalid 0,53%
 kyselina 2-hydroxymethylbenzoová 2,10%

Ve směsi přítomná kyselina se převede na lakton zahříváním taveniny "Kyseliny" 10 minut na 130-140°C. Poté se tavenina rozpustí za varu se 40 ml metanolu, zfiltruje s karborafinem (0,85 g) a krystal 6-chlorftalidu se vyloučí přidávkem 80 ml H_2O .

Získá se 6-chlorftalid 7,10 g
 obsah dle HPLC 96,23% hm.

Výtěžek izolace 79,11%

Výtěžek celkový 60,73%

100%ní 6-chlorftalid/ 100% ftalid

Příklad 2.

K tavenině o složení 10g ftalidu (obsahuje 6,37% hydrodiftalylu) a 10,5 g AlCl_3 se při teplotě 95-100°C přivádí Cl_2 sušený

rychlostí 2,47 ml/s po dobu 50 minut.

Nebo alternativně při násadě 11,5 g AlCl_3 se Cl_2 za stejných podmínek přivádí po dobu 20 minut.

Reakční směs se rozpustí v toluenu a zpracuje se dle Příkladu 1.

Hmotnost odparku : 11,76 g

Složení odparku dle HPLC : 6-chlorftalid 80,54 %
 ftalid 1,94 %
 6,7-dichlorftalid 11,00 %

Výtěžek 6-chlorftalidu na výchozí ftalid : 76,32%

Odparek toluenového extraktu reakční směsi po chloraci 11,24 g se rozpustí při 60-80°C v roztoku NaOH (3 g ve 40 ml H_2O) a zfiltruje se s 1,2 g karborafinu. Čirý filtrát se zředí 140 ml H_2O a okyseluje se za míchání HCl konc. zředěnou H_2O 1 : 1 obj. pH se upraví na 3,50. Po vychlazení se odsaje mezi-
 produkt tzv. "Kyselina" o hmotnosti 7,70 g a složení dle HPLC:

6-chlorftalid 10,56%
 kyselina 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoová 81,17%
 ftalid 0,02%
 kyselina 2-hydroxymethylbenzoová 5,09%

Postupem uvedeným v Příkladě 1 se převede ve směsi přítomná kyselina na lakton.

Získá se 6-chlorftalid 5,46 g b.t. (86°C)
 94 - 102°C

obsah dle HPLC 98,46% hm.

Výtěžek izolace 59,38%

Výtěžek celkový 45,32 %

100% ní 6-chlorftalid/100%ní ftalid

Příklad 3.

K tavenině o složení 10 g ftalidu (6,37% hm. hydrodifthalylu) a 10,5 g AlCl_3 se při teplotě 95-100°C přivádí Cl_2 sušený rychlostí 2,47 ml/s po dobu 30 minut. Reakční směs se rozpustí v toluenu a zpracuje se dle Příkladu 1.

Hmotnost odparku : 11,38 g

Složení odparku dle HPLC: 6-chlorftalid 81,93%
 ftalid 6,37%
 6,7-dichlorftalid 5,61%

Výtěžek 6-chlorftalidu na výchozí ftalid : 75,13%

10,3 g odparku toluenového extraktu reakční směsi po chloraci se rozpustí ve 130 ml diethyletheru, zfiltruje se s karborafinem (1g). Z filtrátu se oddestiluje cca 120 ml diethyletheru. Hustá krystalová kaše se odsaje a krystal se promyje minimálním množstvím podchlazeného diethyletheru.

První krystal o hmotnosti 6,95 g se rozpustí za varu v 10 ml směsi etanol-voda (80 : 20 obj.); zfiltruje se s 0,7 g karborafinu a ochladí se ke krystalizaci.

Získá se 3,4 g 6-chlorftalidu; b.t. 80-104°C

obsah dle HPLC 96,48%

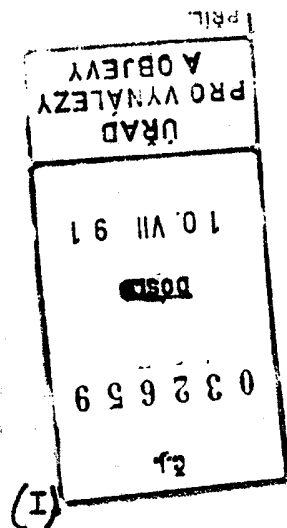
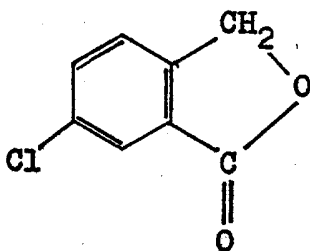
Výtěžek izolace 38,87%

Výtěžek celkový 29,20%

100% ní 6-chlorftalid/100% ní ftalid

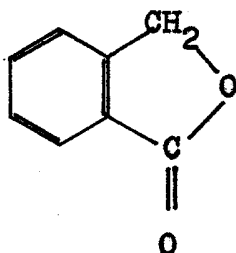
Patentové nároky

1. ~~Předmětem vynálezu je způsob výroby 6-chlorftalidu, laktonu kyseliny 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoové~~ vzorce I_x



přímou chlorací ftalidu, laktonu kyseliny 2-hydroxymethylbenzoové

vzorce II_x



(II)

plynným chlorem v tavenině za zvýšené teploty a za přítomnosti chloridu hlinitého

vzorce III_x



(III)

vyznačující se tím,

že hmotnostní poměr ftalidu ku chloridu hlinitému se pohybuje v rozmezí 1 : 1,01 do 1 : 1,20.

2. Způsob výroby podle bodu 1., vyznačený tím, že doba chlorace při průtoku plynného chloru 0,25 ml/sec.g ftalidu se pohybuje v rozmezí od 20 do 50 minut.
3. Způsob výroby podle bodů 1. a 2. vyznačený tím, že izolace 6-chlorftalidu se provede z odparku toluenového extraktu reakční směsi po chloraci krystalizací z diethyletheru a následně ze směsi etanol - voda, s výhodou v poměru

80 : 20 dílů obj.

4. Způsob ~~výroby~~ podle bodů 1. a 2., vyznačený tím, že izolace 6-chlorftalidu se provede z odparku toluenového extraktu reakční směsi po chloraci hydrolyzou tohoto odparku vodným hydroxydem alkalických solí za zvýšené teploty na vodný roztok směsi alkalických solí kyselin 2-hydroxymethylbenzoové, 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoové a 5,6-dichlor-2-hydroxymethylbenzoové, dále okyselením vodného roztoku směsi těchto solí minerální kyselinou, ~~≠ s výhodou HCl ≠~~, na pH v rozmezí 2,0 - 4,0, a dále oddělením vysráženého meziprojektu, kyseliny 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoové od roztoku ostatních látek, a převedením kyseliny 5-chlor-2-hydroxymethylbenzoové laktonizací na 6-chlorftalid.
5. Způsob podle bodů 1, 2 a 4, vyznačený tím, že laktonizace se provede alternativně tavením při teplotě 130-140° C nebo varem v toluenu při teplotě 110° C pod zpětným chladičem nebo okyselením a varem s 0,1 N HCl.