



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

254744

(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 C 87/60

(22) Přihlášeno 09 09 86

(21) PV 6500-86.A

(40) Zveřejněno 14 05 87

(45) Vydáno 15 11 88

(75)

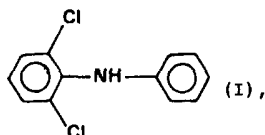
Autor vynálezu

DEJMEK LUBOŠ ing. RNDr., CSc., ŠTROF JIŘÍ, SMRŽ RUDOLF ing. CSc.,  
ZOULA VÁCLAV PRAHA, HESOUN DUŠAN ing., KORNER JAROSLAV ing.,  
ÚSTÍ nad Labem

## (54) Způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu

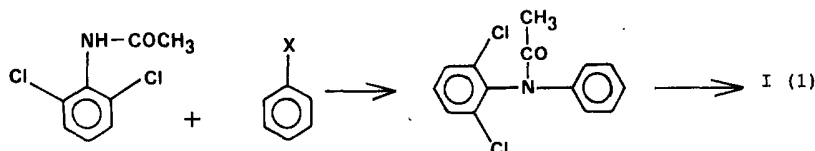
Řešení se týká přípravy 2,6-dichlor-difenylaminu, která je realizována ve třech syntézních stupních: reakcí N-fenylbenzimidoylchloridu s 2,6-dichlorfenolátem alkalického kovu v dvoufázové soustavě za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu vznikne N-fenylbenzimidino-2,6-dichlordifenylamin, který zmydlením poskytne 2,6-dichlordifenylamin. Uvedený způsob přípravy 2,6-dichlordifenylamin. Uvedený způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu je technologicky snadno realizovatelný, umožňuje dosahovat vysokých výtěžků žádaného produktu, zajišťuje jeho vysokou kvalitu a využívá snadno dostupných surovin a meziproduktů; získaný 2,6-dichlordifenylamin je štedřejním meziproduktem pro přípravu sodné soli diclofenacu, široce používaného léčiva s protibolestivým a protizánětlivým účinkem.

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

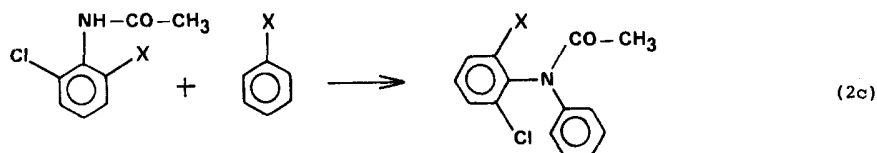
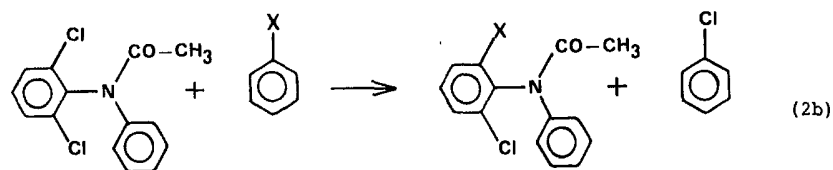
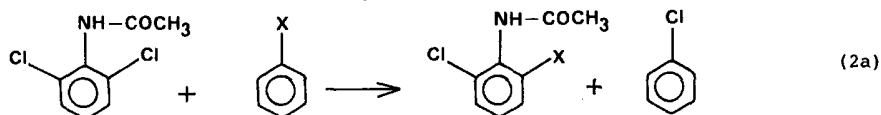


který je klíčovým meziproduktem pro přípravu o-(2,6-dichloranilino)-fenyloctové kyseliny, jejíž sodná sůl (diclofenac natrium) je rozšířeným léčivem s protibolestivým a protizánětlivým účinkem.

Známy způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu, založený na Gombergově reakci brombenzene (případně jodbenzene) 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 disproportionačními (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-chlordifenylaminu, 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 třístupňové transformaci 2,6-dichlorfenolu v 2,6-dichlordifenylamin. V prvním syntetickém stupni zreaguje 2,6-dichlorfenolát alkalického kovu s N-fenylbenzimidoylchloridem v dvoufázové soustavě voda--aprotické nebo protofilní

s vodou nemísitelné rozpouštědlo (toluen, ethylbenzen, xylen, technický benzín, chlorované alifatické nebo aromatické uhlovodíky, difenylether apod.) za přítomnosti kvarterní amoniové soli jako katalyzátoru fázového přenosu (tetrabutylamoniumjodid, triethylbenzylamoniumchlorid apod.) v teplotním rozmezí 5 až 80 °C. Připravený N-fenylbenzimidino-2,6-dichlorfenylether, získaný separací organické fáze, se ve druhém synthesesním stupni termicky přesmykne při teplotě 175 až 300 °C, případně za přítomnosti vysokovroucího rozpouštědla nebo média tepelného přenosu (chlorované aromatické uhlovodíky, alifatické glykoly a polyoly, difenylether apod.) v N-benzoyl-2,6-dichlordifenylaminu.

Ve třetím synthesesním stupni vznikne zmydelněním N-benzoyl-2,6-dichlordifenylaminu vodně-alkoholickým roztokem hydroxidu alkalického kovu nebo vodným roztokem hydroxidu alkalického kovu v přítomnosti kvarterní amoniové soli jako katalyzátoru fázového přenosu (tetrabutylamoniumsulfát, triethylbenzylamoniumchlorid apod.) 2,6-dichlordifenylamin v celkovém výtěžku přes 80 % teorie; zmydelnění N-benzoyl-2,6-dichlordifenylaminu probíhá v teplotním rozmezí 40 až 105 °C, případně za přítomnosti s vodou nemísitelného rozpouštědla (toluen, ethylbenzen, xylen, technický benzín, 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 synthesesních 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

K roztoku 151,0 g (0,70 mol) N-fenylbenzimidoylchloridu ve 400 ml dichlormethanu se přidá vodný roztok 2,6-dichlorfenolátu sodného, připravený rozpuštěním 114,2 g (0,70 mol) 2,6-dichlorfenolu v 80 ml 30% vodného roztoku hydroxidu sodného. Do intenzivně míchané dvoufázové reakční směsi teploty 20 °C se během 5 minut vnese roztok 10,0 g triethylbenzylamoniumchloridu ve 100 ml dichlormethanu a reakční směs se ponechá míchat 1 hod při 30 °C. Specificky těžší organická vrstva se oddělí, promyje se 1 x 5% vodným roztokem hydroxidu sodného, 2 x destilovanou vodou a vysuší se stáním s bezvodým síranem sodným.

Oddestilováním dichlormethanu se získá 228 g, tj. 95,2 % teorie surového N-fenylbenzimidino-2,6-dichlorfenyletheru čistoty cca 95% (stanoveno plynovou chromatografií), okrově zbarvené olejovité látky, která stáním krystalicky ztuhne. Krystalizací surového produktu z petrol-etheru se získá 210 g N-fenylbenzimidino-2,6-dichlordifenyletheru, nažloutlé krystalické látky t.t. 73,5 až 75,0 °C, čistoty 98 až 99% (stanoveno plynovou chromatografií).

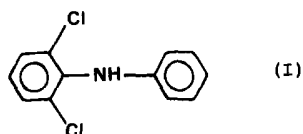
Tavenina 210 g (0,60 mol) 98% N-fenylbenzimidino-2,6-dichlordifenyletheru se za stálého míchání vyhřeje na 250 °C a na této teplotě se udržuje 15 minut; termickým přesmykem se získá v kvantitativním výtěžku surový N-benzoyl-2,6-dichlordifenylamin který ochlazením taveniny na laboratorní teplotu pryskyřičnatě ztuhne. Krystalizací surového produktu ze směsi ethanol-voda se získá 193 g, tj. 91,9 % teorie bílého krystalického N-benzoyl-2,6-dichlorfenylaminu t.t. 130 až 132 °C, čistoty 98 až 99% (stanoveno plynovou chromatografií).

Do roztoku 80 g (2,0 mol) hydroxidu sodného v 200 ml destilované vody se vnese 192 g

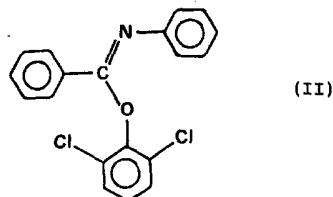
(0,55 mol) 98% N-benzoyl-2,6-dichlordifenylaminu a roztok 10,0 g triethylbenzylamoniumchloridu v 300 ml toluenu. Vzniklá heterogenní reakční směs se intenzivně míchá 2 hod při teplotě 50 °C, specificky lehčí organická fáze se oddělí, promyje se 1% vodným roztokem hydroxidu sodného a toluen se zbytky vlhkosti se oddestiluje; oddestilováním toluenu se získá 124 g, tj. 94,7 % 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 155 °C při tlaku 160 Pa se získá 115 g, medově žlutého viskózního 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).

# PŘEDMĚT VYNÁLEZU

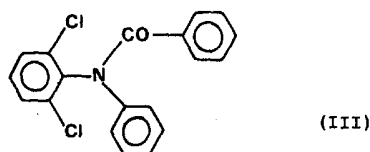
## 1. Způsob přípravy 2,6-dichlordifenylaminu vzorce I,



vyznačující se tím, že se nechá reagovat N-fenylbenzimidoylchlorid s 2,6-dichlorfenolátem alkalického kovu v dvoufázové soustavě voda - aprotické popřípadě protofilní s vodou nemísitelné rozpouštědlo nebo pevná fáze - aprotické popřípadě protofilní rozpouštědlo za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu typu kvarterní amoniové soli v teplotním rozmezí 5 až 80 °C za vzniku N-fenylbenzimino-2,6-dichlorfenyletheru vzorce II,



který termickým přesmykem při teplotě 175 až 300 °C, případně v přítomnosti vysokovroucích rozpouštědle nebo teplosměnných přísad, poskytne N-benzoyl-2,6-dichlordifenylamin vzorce III,



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