



ORAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196385
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 39/30

- [22] Přihlášeno 30 08 77
[21] (PV 5662-77)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 02 09 76
[719795] Spojené státy americké
[40] Zveřejněno 29 06 79
[45] Vydáno 15 03 83

- [72]
Autor vynálezu MENDELSON WILFORD LEE, PHILADELPHIA,
WEBB ROBERT LEE, WEST CHESTER (Sp. st. a.) a
LAFOREST JACQUELINE SUZANNE, VINCENNES (Francie)
[73]
Majitel patentu SMITHKLINE CORPORATION, PHILADELPHIA (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 2,3-dichlor-1-methoxybenzenu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby 2,3-dichlor-1-methoxybenzenu.

Je již známo, že lze připravit methoxychlorbenzeny reakcí polychlorbenzenů s methoxidem alkalického kovu. Pro tento způsob se jako rozpouštědla používají dimethylformamid, dimethylacetamid a dimethylsulfoxid. Typickým polychlorbenzenem při tomto známém způsobu je 1,2,3,4-tetrachlorbenzen, který reakcí s methoxidem alkalického kovu poskytuje 2,3,6-trichlor-1-methoxybenzen. 2,3-dichloranisol lze použít jako meziprodukt při přípravě farmaceuticky účinné sloučeniny ticynafenu (viz US patent čís. 3 758 506). Ze známého stavu techniky pro přípravu methoxyhalogenbenzenů se dalo očekávat, že reakcí 1,2,3-trichlorbenzenu s methoxidem alkalického kovu vznikne spíše 2,6-dichloranisol než 2,3-dichloranisol požadovaný pro přípravu ticynafenu.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy 2,3-dichloranisolu ve vysokých výtěžcích reakcí 1,2,3-trichlorbenzenu s methoxidem alkalického kovu, který se vyznačuje tím, že se jako rozpouštědlo použije rozpouštědlo obsahující alespoň 40 % methanolu nebo ethanolu a že se reakce popřípadě provádí v přítomnosti mědného katalyzátoru.

Nejvýhodnější methoxidy jsou methoxid

2

sodný a draselný i když methoxid lithný lze též použít. Pro ilustraci postupu podle předloženého vynálezu byl použit komerční dostupný methoxid sodný.

Bylo dosaženo okolo 2/3 teoretického výtěžku, tj. 65 až 75 % velmi čistého 2,3-dichlorisomeru. Zbývající materiál je isomerní 2,6-dichloranisol.

Reakce se s výhodou provádí s asi stechiometrickým množstvím reakčních složek nebo s výhodou se použije nadbytku methoxidu. Obvykle se používá asi 10 až 50 % nadbytek methoxidu. Teplota a reakční doba jsou na sobě vzájemně závislé. Například reakce může probíhat při 100 až 120 °C asi 16 až 24 hodin, nebo při 175 až 200 °C 1/2 hodiny. Proto průměrná rozmezí jsou asi 100 až 200 °C od 1/2 do 24 hodin. Nejvýhodnější je teplota 110 až 175 °C, přičemž je doba reakce 1/4 až 1 hodinu. Postup reakce lze snadno během reakce zjišťovat plynovou chromatografií.

Methoxid lze použít v mnoha formách, jako je pevná látka jako taková nebo jako alkoholický roztok. Methoxid sodný je nejvýhodnější použít jako komerčně dostupný 25 % roztok v methanolu.

Rozpouštědlo má pro reakci rozhodující význam. Například při reakci v xylenu při 144 °C po dobu 3 hodiny se získá pouze ne-

zreagovaný výchozí materiál, stejně tak, jako při reakci ve formamidu při 100 °C po dobu 16 hodin nebo při 160 °C po dobu 3 hodin. Nyní bylo nalezeno, že jako rozpouštědlo musí být použit dimethylformamid (DMF), dimethylacetamid (DMA) nebo dimethylsulfoxid. Avšak okolo 85 až 95 % výtěžků požadovaného 2,3-dichloranisolu lze dosáhnout, jestliže rozpouštědlo obsahuje alespoň 40 % ethanolu nebo s výhodou methanolu. Methanol by měl být přítomen v takovém množství, které zaručuje vznik homogenní reakční směsi a lze použít množství až do 65 nebo 75 %. Během reakce methoxidu s trichlorbenzenem se methanol nechá oddestilovat a může být popřípadě nahrazen podle potřeby. Methanol nebo ethanol by měl být vždy přítomen v takovém množství, aby solvatoval nezreagovaný alkoxid kovu. Protože 2,3-dichlor-1-methoxybenzen lze snadno čistit frakční destilací, lze jako výchozí materiál použít jakýkoliv trichlorbenzen.

Reakční směs se po skončení reakce (podle vyhodnocení plynovou chromatografií) zpracuje standardními postupy. Například

se směs ochladí a nalije se do nadbytku vody. Organické látky se extrahují do organické kapaliny nemísitelné s vodou, jako je ether, toluen, benzen nebo xylen. Po promytí, vysušení a odpaření extraktu se produkt izoluje ze zbytku destilací. Zbýlý podíl produktu, který se nevyextrahoval, lze extrahovat jiným organickým rozpouštědlem, jako je methylenchlorid. Rozpouštědla se regenerují známými způsoby.

Následující příklady blíže osvětlují postup podle vynálezu. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad 1

Směs trichlorbenzenu, s rozpouštědlem se zahřeje na 60 °C, během jedné minuty se přidá pevný methoxid sodný, a teplota olejové lázně se zvýší na 95 až 100 °C na dobu 16 hodin. Ochlazená reakční směs se nalije do 100 ml vody a zředěná směs se opakovaně extrahuje etherem a petroletherem. Vysušený extrakt se zahustí a zbytek se testuje plynovou chromatografií s těmito výsledky:

Trichlorbenzen	Methoxid sodný	Rozpouštědlo	Reakční teplota/doba	Surový výtěžek	Poměr ⁺ isomerů	Poznámka
g	g	ml	°C/h	%		
3,62 (20 mm)	1,30 (24 mm)	formamid	100/16	0	—	temná směs, žádný produkt
3,62	1,30	dimethylformamid, 40	110/16	70	>2,04/1	—
14,5	5,60	dimethylacetamid, 130	110 až 115/16	82	>2,2/1	—
3,62	1,30	směs dimethylsulfoxidu a hexamethylfosfortriamidu, 30/15	110/16	65	>1,54/1	—
3,62	1,30	sulfolan	110/16	65	>1,54/1	—

⁺) Poměr isomeru 2,3 ku 2,6 činí podle plyn. chrom. 92 : 8.

Příklad 2

Množství látek:

363 g trichlorbenzenu
650 ml methoxidu sodného, běžný 25% roztok v methanolu
600 ml dimethylacetamidu

Postup:

363 g trichlorbenzenu [2 mol] se rozpustí v 600 ml suchého dimethylacetamidu a najednou se přidá 650 ml 25% roztoku methoxidu sodného v methanolu. Roztok se za míchání vyhřeje na 166° za pomalého oddestilování methanolu, roztok se zahřívá 30 minut na 166°, ochladí se a zředí se

objemovým pětinasobkem vody, načež se zředěná reakční směs extrahuje dvakrát za použití vždy 1000 ml toluenu. Roztok v toluenu se promyje 1 letrem vody, vysuší se bezvodým síranem sodným. Toluén se oddestiluje za sníženého tlaku a frakcionováním zbytku se izoluje čistý 2,3-dichloranisol, t. v. 140°/3,7 kPa, výtěžek 212 g (60 % teorie). Značné množství materiálu zůstává ve vodném roztoku dimethylacetamidu; tento podíl lze získat opakovanou extrakcí do methylenchloridu.

Příklad 3

Podle postupů z výše popsaných příkladů lze dosáhnout těchto výsledků:

Rozpouštědlo	Forma methoxidu ^{+))}	Teplota °C	Reakční doba	Poměr isomerů ^{++))}
dimethylacetamid	pevná	166	30 min.	70 : 30
dimethylacetamid	25 % v methanolu	160	6 h	92 : 8
dimethylformamid	25 % v methanolu	155	2 h	72 : 28 ⁺⁺⁺⁺⁾
xylen	pevná	144	3 h	pouze výchozí látka
formamid	25 % v methanolu	160	3 h	takřka výlučně výchozí látka
dimethylformamid	pevná	155	1 h	70 : 30

^{+))} používá se buď jako pevný methoxid sodný, nebo jako komerčně dostupný roztok v methanolu, koncentrace 25 %,

^{++))} poměr isomeru 2,3 k isomeru 2,6

⁺⁺⁺⁺⁾ obsahuje určitý podíl výchozí látky.

Příklad 4

V 600 ml dimethylacetamidu se rozpustí 363 g (1 mol) 1,2,3-trichlorbenzenu a reakční směs se zahřeje za míchání na 125°. Potom se přidává 500 ml 25% obvyklého roztoku methoxidu sodného v methanolu takovou rychlostí, že teplota se udržuje v rozmezí 125 až 130°. Po skončení přidávání se teplota reakční směsi udržuje 30 minut na 130°, směs se zředí vodou, a zředěná reakční směs se extrahuje toluenem. Roztok v toluenu se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se a toluen se oddestiluje. Zbytek se frakcionuje, čímž se získá 200 g očekávaného isomeru, tj. 2,3-dichloranisolu o t. v. 140°/3,9 kPa. Vhodným provedením frakcionace je možno získat i menší podíl isomerního 2,6-dichloranisolu.

S malým kolísáním výtěžku je možno použít jako rozpouštědla dimethylformamid a dimethylsulfoxid.

Postup podle vynálezu, to je reakce methoxidu sodného s 1,2,3-trichlorbenzenem v polárním aprotickém rozpouštědle nebo ve směsi takových rozpouštědel, jako je například dimethylformamid, dimethylether ethylenglykolu, dimethylether diethylglykolu, se dá také provádět za přítomnosti katalytických množství mědi ve formě jodidu měďného, bromidu měďného nebo kysličníku měďného za teplot v rozmezí 70° až teplota varu použitého rozpouštědla.

V dalších příkladech je popisováno toto provedení postupu podle vynálezu.

Příklad 5

V 250 ml bezvodého methanolu se rozpustí 12,2 g sodíku, načež se oddestilováním rozpouštědla isoluje produkt solvatace methoxidu sodného dvěma ekvivalenty methanolu. Ten se suspenduje v 60 ml dimethyletheru ethylenglykolu a suspenze se vlije do 200 ml bezvodého dimethylformamidu. Do reakční směsi se přidá 80 g trichlorbenzenu

a 2 g jodidu měďného, a reakční směs se zahřívá asi na 75° po dobu nejméně 8 hodin. Během této doby je možno přidávat další methoxid sodný k urychlení průběhu reakce. Po ochlazení se reakční směs filtruje a nalije do 4 objemů nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Dichloranisol a trichlorbenzen se extrahují do dichlorethanu a po vysušení organického roztoku a oddestilování rozpouštědel se isoluje ve formě oleje 16 g dichloranisolu, obsahujícího malá množství trichlorbenzenu.

Se zřetelem na izolování konečného produktu je možno místo vlití reakční směsi po filtraci do vody oddestilovat rozpouštědla za sníženého tlaku. Dichloranisol se oddělí od zbylých stop trichlorbenzenu tak, že se získaný surový olejovitý produkt destiluje za normálního tlaku (t. v. 230°), nebo za sníženého tlaku (t. v. 114° ve vakuu 2,0 kPa), nebo se reakční směs destiluje s vodní párou, přičemž trichlorbenzen destiluje jako první. Tímto způsobem se získá čistý krystalický 2,3-dichloranisol, t. t. 33° ve výtěžku nad 85 %.

Při této reakci se může rovněž použít methoxid sodný, zbavený methanolu zahříváním na teplotu nad 200°. Rovněž je možno postupovat tak, že se nepřidá k reakční směsi stechiometrické množství methoxidu na začátku provádění reakce, ale tato látka se přidává několikrát během zahřívání.

Příklad 6

0,1 mol methoxidu sodného se připraví rozpuštěním 2,3 g sodíku v 50 ml methanolu, do roztoku se vlije 100 ml bezvodého dimethylformamidu, a methanol se rychle oddestiluje za sníženého tlaku. Do reakční směsi se potom přidá 5,45 g trichlorbenzenu a 1 g jodidu měďného, reakční směs se vyhřeje během 2 hodin na 120°, ochladí se, filtruje, a nalije se do 3 objemů vody. Roztok se nasýtí například rozpuštěním chloridu sodného, načež se vytřepává rozpouštědlem nemísitelným s vodou, jako je ethyl-

ether nebo dichlorethan. Organická fáze se dekantuje a vysuší, načež se rozpouštědlo oddestiluje. Získá se tím 5 g olejovitého

zbytku, obsahujícího směs 80 % dichloranisolu a výchozí látku. Směs se čistí postupem popsaným v příkladu 5.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2,3-dichlor-1-methoxybenzenu, reakcí 1,2,3-trichlorbenzenu s methoxidem alkalického kovu při teplotě 100 až 200° po dobu 1/2 hodiny až 24 hodin za použití dimethylformamidu, dimethylacetamidu nebo dimethylsulfoxidu jako rozpouštědla, vyznačený tím, že se jako rozpouštědla použije rozpouštědlo obsahující alespoň 40 % methanolu nebo ethanolu, přičemž se reakce popřípadě provádí v přítomnosti měďného katalyzátoru.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije rozpouštědlo obsahující až do 60 % methanolu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije rozpouštědlo obsahující od 50 do 75 % methanolu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako katalyzátoru použije jodidu měďného, bromidu měďného nebo kyslíčnicku měďného.