

Винахід відноситься до області медицини, як-то до синтезу субстанцій і фарм. препаратів.

Відомий спосіб одержання дибазолу (2-бензилбензімідазолу гідрохлориду), що включає нагрівання в запаяних трубках при 180-185°C у еквімолекулярних співвідношеннях о-фенілендіаміну з фенілоцтовою кислотою в присутності 10% соляної кислоти протягом 40хв., виділення хлорводневокислої солі дибазолу аміачною водою з наступною його кристалізацією з 5% розчину хлористоводневої кислоти [Б.А. Порай-Кошиц, ПРО Ф. Гинзбург, Л.С. Эфрос. Дослідження в області похідних імідазолу. ЖОХ, 1947, т. 17, вип. 10, с 1768-1773].

Відомий спосіб є енергоємним і небезпечним, тому що здійснюється в запаяних трубках при їх нагріванні до температури 180-185°C.

При зазначеному інтервалі температур спостерігається розкладання вихідних реагентів, що потребує додаткових циклів кристалізації.

У якості прототипу по технічній сутності нами обраний спосіб одержання дибазолу, що включає нагрівання еквімолекулярного співвідношення о-фенілендіаміну і фенілоцтової кислоти при поступовому нагріванні від 140°C до 200°C при перемішуванні протягом 3 годин, виділення хлористоводневокислої солі дибазолу водняним розчином хлористоводневої кислоти при 96°C протягом 1 години з наступною кристалізацією (триразовою!) з 5% розчину хлористоводневої кислоти, 1% розчину двухромовокислого калію з додаванням вугілля і води [М.В. Рубців, А.Г. Байчиков. Синтетичні хіміко-фармацевтичні препарати. Довідник. Видавництво Медицина. М., 1971, с. 171].

Даний спосіб хоча і здійснюється при атмосферному тиску, але також потребує нагрівання до 200°C, а, отже, є енергоємним. При зазначених температурах, як уже було сказано, спостерігається розкладання вихідних реагентів, що потребує додаткових циклів кристалізації (мінімум три!).

У основу даного винаходу поставлена задача зниження енергоємності і збільшення продуктивності за собу одержання дибазолу і зниження температурних умов його проведення.

Вирішення поставленої задачі забезпечується тим, що в способі одержання дибазолу, що включає нагрівання о-фенілендіаміну з фенілоцтовою кислотою, виділення хлористоводневокислої солі дибазолу водняним розчином хлористоводневої кислоти з наступною кристалізацією в 5% розчині хлористоводневої кислоти з додаванням вугілля і води, відповідно до винаходу, у реакційну суміш додатково вводять ортофосфору і хлористоводневу кислоти при такому співвідношенні реагентів, моль:

о-фенілендіамін	1,0-1,2
фенілоцтова кислота	1,0
хлористоводнева кислота	1,1-1,7
ортофосфорна кислота	0,9-1,35

а нагрівання здійснюють до температури 110-120°C протягом 1,0-1,5 годин.

Введення в реакційну суміш додатково ортофосфорної і хлористоводневої кислот, у зазначених співвідношеннях забезпечує протікання реакції при указаних температурах 110-120°C і протягом 1,0-1,5 годин. Завдяки цьому знижується енергоємність і зменшується тривалість процесу майже в 1,7-2,0 рази, а, отже, продуктивність процесу збільшується майже в 2 рази.

Температурні і тимчасові режими при виділенні хлористоводневокислої солі дибазолу, а також і при кристалізації є загальновідомими.

Запропонований спосіб реалізують на стандартному устаткуванні таким чином:

Приклад 1.

У чотирьохгорлу колбу місткістю 5л установлену на колбонагрівач, обладнану мішалкою, термометром у масі, холодильником Лібіха, поміщають - 108,1г (1М) о-фенілендіаміну і 135,2г (1М) фенілоцтової кислоти. Додають 250мл води, 98г (1М) ортофосфорної кислоти і 68,5мл (1,25М) конц. хлористоводневої кислоти.

Реакційну суміш повільно нагрівають при перемішуванні до температури 110-120°C, відганяють воду і витримують 1год при температурі 120°C.

Потім реакційну суміш охолоджують до температури 90°C і розбавляють 2,5л води; доводять до повного розчинення, додають 5г активованого вугілля і знову перемішують 10 хвилин при температурі 90°C, фільтрують гарячим. Фільтрат охолоджують до температури 15°C, виділившийся осад 2-бензилбензімідазолу гідрохлориду відфільтровують. При необхідності двічі перекристалізують в 5% розчині хлористоводневої кислоти з активованим вугіллем. Осад висушують до утримання вологи не більше 1,5%. Вихід 101,1г (45%).

Приклад 2.

У чотирьохгорлу колбу місткістю 5л, встановлену на колбонагрівач, обладнану мішалкою, термометром у масі, холодильником Лібіха, помішують 129,7г (1,2М) о-фенілендіаміну і 136,2г (1М) фенілоцтової кислоти. Додають 335мл води, 117,5г (1,2М) ортофосфорної кислоти, 90,4мл (1,65М) конц. хлористоводневої кислоти.

Реакційну суміш повільно нагрівають при перемішуванні до температури 115°C, відганяють воду і витримують 1,5 години при цій температурі. Потім реакційну масу охолоджують до температури 90±5°C і розбавляють 3л води; доводять при перемішуванні до повного розчинення протягом 7 хвилин, додають 7г активованого вугілля і знову перемішують 8 хвилин при температурі 90±5°C. Фільтрують гарячим. Фільтрат охолоджують до температури 15±5°C, виділившийся осад 2-бензилбензімідазолу гідрохлориду відфільтровують. При необхідності двічі перекристалізують в 5% розчині хлористоводневої кислоти з активованим вугіллем. Осадок висушують до утримання вологи не більш 1,5%. Вихід складає 123,6г (55%).

Інші приклади реалізації запропонованого засобу приведені в таблиці.

Як впливає з таблиці, вирішення поставленої задачі забезпечується тільки в межах заявлених параметрів (приклади 1÷3).

ТАБЛИЦЯ

Завантажено в молях	Т °С	t, год	Вихід	Примітки
---------------------	------	--------	-------	----------

Феніленітратова кислота	о- фенілендіамін	Хлористоводнева кислота	Ортофосфорна кислота				
1,0	1,0	1,1	0,9	1,0	1,0	48,0	Недоцільно, бо спостерігається розкладення кін- цевого продукту Теж
1,0	1,1	1,45	1,2	115	1,2	50	
1,0	1,2	1,7	1,35	120	1,5	54	
1,0	0,9	1,1	0,9	115	1,2	37,5	
1,0	1,4	1,7	1,4	115	1,2	39,6	
1,0	1,0	1,25	0,7	115	1,2	35,0	
1,0	1,2	0,9	1,2	120	0,5	41,1	
1,0	1,2	1,7	1,2	100	1,5	27,2	
1,0	1,2	1,65	1,3	125	1,5	50	
1,0	1,2	1,7	1,35	110	2,5	50	