



Patent dodatkowy
do patentu _____

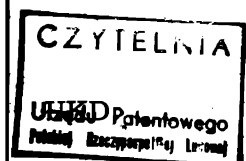
Zgłoszono 29. I. 1966 (P 112 688)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30. XI. 1968

Kl. 12 q, 32/20

MKP C 07 c 97/10



Twórca wynalazku: mgr inż. Bogdan Morawski

Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania N-monoalkilowych pochodnych o-aminobenzofenonów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania N-monoalkilowych pochodnych o-aminobenzofenonów, które znajdują zastosowanie w syntezie organicznej.

Dotychczasowe ogólnie stosowane metody otrzymywania tego typu związków polegają na wytwarzaniu pochodnych p-tolueno-sulfonamidów, następnie ich soli sodowych, głównie za pomocą alkoholów lub wodorotlenku sodu, alkilowaniu i kwaśnej hydrolizie do N-alkilowych pochodnych o-aminobenzofenonów.

Pochodne p-toluenosulfonamidów wytwarza się przez reakcję o-aminobenzofenonów z chlorkiem kwasu p-toluenosulfonowego w środowisku bezwodnej pirydyny, a produkt reakcji wyodrębnia się przez częściowe oddestylowanie rozpuszczalnika i rozcieńczenie wodą mieszaniny reakcyjnej. Produkt reakcji oczyszcza się przez krystalizację lub innymi sposobami. Wytworzone pochodne p-tolueno-sulfonamidów przeprowadza się w sole sodowe za pomocą alkoksylanów sodu i po zmianie rozpuszczalnika na obojętny, przestrzegając ściśle tego, aby środowisko było bezwodne, przeprowadza się reakcję alkilowania. Produkt reakcji wyodrębnia się przez oddestylowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, ekstrakcję i krystalizację. Wytworzone na tej drodze związki poddaje się następnie kwaśnej hydrolizie za pomocą kwasów mineralnych lub mieszaniny kwasu mineralnego z mocnymi kwasami organicznymi.

2

Znany sposób wytwarzania N-alkilowych pochodnych o-aminobenzofenonów składa się z trzech zasadniczych etapów syntezy i wymaga wielokrotnego stosowania operacji pomocniczych celem wydzielania i oczyszczania surowych produktów reakcji jak również regenerowania rozpuszczalników o różnych właściwościach oraz ich odwodnienia.

Znany sposób wykazuje poważne niedogodności technologiczne z powodu długotrwałego procesu wytwarzania i oczyszczania oraz konieczności użycia znacznej ilości aparatury. Proces ten jest również nieekonomiczny ze względu na wysokie koszty stosowanych półproduktów.

Stwierdzono, że N-monoalkilowe pochodne o-aminobenzofenonów można wytworzyć z dobrą wydajnością, w sposób szczególnie ekonomiczny, skracając proces wytwarzania i eliminując część półproduktów i rozpuszczalników, jeżeli alkilowaniu poddaje się N-benzoilowe pochodne o-aminobenzofenonów.

Sposobem według wynalazku N-benzoilowe pochodne o-aminobenzofenonów alkiluje się w roztworze dwumetyloformamidu stosując jako czynnik alkilujący cholorowcopochodne alkanowe lub alkenowe, siarczany alkilowe lub chlorowcopochodne fenyloalkanowe. Jako czynnika kondensującego używa się wodorotlenków metali alkalicznych, które stosuje się w postaci roztworów alkoholowych lub zawiesiny w dwumetyloformamidu.

dzie. Proces prowadzi się korzystnie przy użyciu reagentów w stosunkach stechiometrycznych ewentualnie z nadmiarem środka alkilującego. Produkty reakcji, w zależności od ich właściwości, wyodrębnia się po częściowym oddestylowaniu rozpuszczalnika przez rozcieńczenie pozostałości wodą lub przez krystalizację produktu reakcji z mieszaniny reakcyjnej. Wykryształizowany z mieszaniny reakcyjnej produkt jest wystarczająco czysty, by stosować go do dalszych reakcji bez dodatkowego oczyszczania. Alkilowane pochodne benzanilidu przeprowadza się w N-mo-
noalkilowe pochodne o-aminobenzofenonów na drodze kwaśnej hydrolizy, korzystnie za pomocą kwasu siarkowego.

Czas trwania hydrolizy zależy od stężenia użytego kwasu siarkowego i temperatury procesu. Roztwory po hydrolizie rozcieńcza się wodą przez wylanie na lód, a produkty reakcji, w zależności od ich właściwości, odsąca się albo od razu z rozcieńczonego kwaśnego roztworu albo po uprzednim zobojętnieniu rozcieńczonego roztworu roztworami węglanów, wodorotlenków metali alkalicznych lub amoniakiem.

Stosowane jako substancje wyjściowe N-benzoilowe pochodne o-aminobenzofenonów korzystnie wyodrębnia się w procesie wytwarzania o-aminobenzofenonów według opisu patentowego Nr 52401. Natępujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 33,6 części 2-benzoiloamino-5-chlorobenzofenonu w 52 częściach dwumetyloformamidu dodaje się 4 części wodorotlenku sodu w 55 częściach bezwodnego technicznego etanolu i oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze nie przekraczającej 50°C.

Następnie mieszając zawartość kolby, wkrapla się 13 części siarczanu dwumetylowego w temperaturze 32—40°C i miesza w ciągu 2 godzin. Po zakończeniu reakcji z mieszaniny oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem 30—35 części dwumetyloformamidu a pozostałość wylewa do 150—200, części lodu.

Po rozpuszczeniu się lodu odsąca się surowy produkt i przemycza wodą. W wyniku krystalizacji surowego produktu z metanolu, acetonu lub eteru etylowego otrzymuje się 26,7—28,0 części 2/N-metylo-N-benzoiloamino/-5-chlorobenzofenonu w postaci krystalicznego produktu barwy białej o temperaturze topnienia 108—110°C, co stanowi 76,3—80% wydajności teoretycznej.

Do 120 części 70% kwasu siarkowego dodaje się 10 części 2-/N-metylo-N-benzoiloamino/-5-chlorobenzofenonu i ogrzewa się mieszając do temperatury 125—130°C.

Otrzymany roztwór wylewa się do 500 części lodu. Po rozpuszczeniu się lodu odsąca się produkt barwy żółtej, przemycza dokładnie roztworem alkaliów, a następnie wodą i suszy w suszarce próżniowej w temperaturze do 60°C.

Otrzymuje się 2-metyloamino-5-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia 93—96°C z wydajnością teoretyczną. Krystalizacja z metanolu daje

produkt w postaci żółtych, przeźroczystych kryształów o temperaturze topnienia 95—96°C.

Przykład II. Do mieszaney zawiesiny 4 części rozdrobnionego wodorotlenku sodu w 55 częściach dwumetyloformamidu dodaje się 33,6 części 2-benzoiloamino-5-chlorobenzofenonu i mieszając ogrzewa w temperaturze 47—49°C do rozpuszczenia się osadu. Utrzymując temperaturę roztworu w granicach 26—29°C wkrapla się 14,5 części bromku etylu, a następnie miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 30—35°C.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną chłodzi się i sączy wykryształizowany produkt. Produkt przemycza się małą ilością dwumetyloformamidu a następnie wodą i suszy w suszarce. Otrzymuje się 29,2 części 2-/N-etylo-N-benzoiloamino/-5-chlorobenzofenonu w postaci białych lub bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 153—156°C. Wydajność 80% wydajności teoretycznej. Po krystalizacji z metanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 155—156°C. Podczas regeneracji dwumetyloformamidu przez destylację otrzymuje się żywicową pozostałość, z której po przemyciu wodą i krystalizacji z metanolu otrzymuje się 1,4 części produktu wyjściowego, 2-benzoiloamino-5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 108—110°C.

Do 120 części 70% kwasu siarkowego ogrzewanego do temperatury 100°C dodaje się mieszając 10 części 2-/N-etylo-N-benzoiloamino/-5-chlorobenzofenonu i ogrzewa do temperatury 130°C w ciągu 8—12 minut.

Otrzymany roztwór wylewa się do 500 części lodu. Po rozpuszczeniu się lodu oddziela się przez sączenie lub wirowanie produkt barwy żółtej, przemycza roztworem alkaliów a następnie wodą i suszy pod próżnią w temperaturze do 40°C.

Otrzymuje się 2-etyloamino-5-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia 53—55°C z wydajnością 40 teoretyczną. Krystalizacja z metanolu daje produkt o temperaturze topnienia 54—55°C.

Przykład III. Do roztworu 31,5 części 2-benzoiloamino-5-metylo-benzofenu w 65 częściach dwumetyloformamidu dodaje się 4 części wodorotlenku sodu w 55 częściach bezwodnego technicznego etanolu i oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 47—50°C. Następnie do mieszaney zawiesiny wkrapla się 14,5 części bromku etylu w temperaturze 26—29°C i miesza w ciągu 3 godzin w temperaturze 30—35°C.

Po zakończeniu reakcji otrzymaną mieszaninę chłodzi się i sączy krystaliczny produkt. Odsączony produkt przemycza się kilkoma częściami dwumetyloformamidu, a następnie wodą i suszy w suszarce. Otrzymuje się 27,7 części 2-/N-etylo-N-benzoiloamino/-5-metylo-benzofenonu o temperaturze topnienia 123—126°C. Wydajność 84% wydajności teoretycznej. Krystalizacja z metanolu daje produkt o temperaturze topnienia 125—126°C.

Po oddestylowaniu dwumetyloformamidu z roztworu poreakcyjnego otrzymuje się nazisty osad, z którego po przemyciu wodą i krystalizacji z metanolu otrzymuje się 1,4—1,6 części produktu wyjś-

ciowego 2-benzoiloamino-5-metylobenzofenonu o temperaturze topnienia 116—118°C.

Do 120 części 70% kwasu siarkowego ogrzanego do temperatury 100°C dodaje się mieszając 10 części 2-/N-etylo-N-benzoiloamino-/5-metylobenzofenonu i ogrzewa do temperatury 130°C w ciągu 10 minut. Otrzymany roztwór wylewa się do 450 części lodu i mieszając zobojętnia go wodnym roztworem amoniaku. Z obojętnego roztworu wodnego wydziela się produkt barwy żółtej, który po przemyciu wodą suszy się pod próżnią w temperaturze otoczenia. Po krystalizacji z metanolu otrzymuje się 6,0 części 2-etyloamino-5-metylo-benzofenonu o temperaturze topnienia 54,5—55,5°C. Wydajność 87%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-monoalkilowych pochodnych o-aminobenzofenonów **znamienny tym**, że N-benzoilowe pochodne o-aminobenzofenonów alkiluje się za pomocą hlogenków alkilowych lub siarczanów alkilowych wobec wodorotlenków metali alkalicznych jako środków kondensujących w środowisku dwumetyloformamidu jako rozpuszczalnika, po czym otrzymane alkilowane pochodne benzanilidu przeprowadza się w N-monoalkilowe pochodne o-aminobenzofenonów na drodze kwaśnej hydrolizy.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkilowanie N-benzoilowych pochodnych o-aminobenzofenonów prowadzi się w temperaturze 30—100°C, w czasie 30 minut do 6 godzin.