



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.10.1973 (P. 158543)

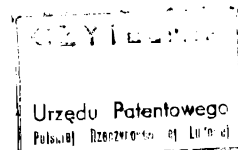
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.1973

Opis patentowy opublikowano: 06.11.1975

Kl. 12q,32/20

MKP C07c 97/10



Twórcy wynalazku: Przemysław Lenkowski, Bogdan Morawski,
Sławomir Naperty

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne
„Polfa”, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych benzofenonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych benzofenonu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom chlorowca. Związki te są półproduktami do wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwiazepiny z grupą nitrową w pozycji 7, które znajdują szerokie zastosowanie w lecznictwie jako cenne leki o działaniu psychotropowym.

Według znanych sposobów związki przedstawione wzorem ogólnym otrzymuje się z 2-amino-5-nitrobenzofenonu działaniem chlorku chloracetylu, chlorku bromoacetylu lub bromku bromoacetylu. Reakcje tego typu przebiegają łatwo i z wysoką wydajnością, jednakże poważnym problemem jest wytworzenie 2-amino-5-nitrobenzofenonu.

Znanym sposobem 2-amino-5-nitrobenzofenon wytwarza się przez kondensację p-nitroaniliny lub jej benzoilowej pochodnej z chlorkiem benzoilu użytym w dużym nadmiarze wobec bezwodnego chlorku cynku, w warunkach bezwodnych, w temperaturze około lub powyżej 200°C, a następnie hydrolizę wytworzonego produktu pośredniego stężonym kwasem siarkowym lub mieszaniną kwasów w podwyższonej temperaturze (kanadyjski opis patentowy nr 765 409, niemiecki opis patentowy — NRD nr 74 798)

W wyniku reakcji p-nitroaniliny lub jej benzoilowej pochodnej z nadmiarem chlorku benzoilu i bezwodnego chlorku cynku ostateczny produkt reakcji otrzymuje się z wydajnością do 36% wy-

2

dajności teoretycznej w stosunku do p-nitroaniliny. Wyodrębnianie i oczyszczanie 2-amino-5-nitrobenzofenonu jest szczególnie uciążliwe ze względu na dużą ilość powstających produktów ubocznych o charakterze smół, nieprzereagowaną p-nitroanilinę oraz wytworzony kwas benzoesowy w ilości około pięciokrotnie większej wagowo w stosunku do produktu finalnego.

Sposób wytwarzania 2-amino-5-nitrobenzofenonu na drodze wymiany chlorku na grupę aminową w 2-chloro-5-nitrobenzofenonie wymaga produktu wyjściowego, który musi być wytworzony wyłącznie do tego celu w wyniku kilkietapowego procesu z zaawansowanych półproduktów organicznych. Amonolizę 2-chloro-5-nitrobenzofenonu prowadzi się alkoholowym roztworem amoniaku w temperaturze 100 — 170°C w instalacji ciśnieniowej, produkt końcowy otrzymuje się z niską wydajnością. Bezciśnieniowa metoda, chociaż bezpieczniejsza, w powiększonej skali wymaga znacznie większej ilości aparatury i użycia soli sodowej kwasu p-toluenosulfonowego oraz dipolowych rozpuszczalników aprotycznych.

Obecnie stwierdzono, że związki przedstawione wzorem ogólnym, w którym X ma znaczenie jak podano wyżej, a będące produktami wyjściowymi do syntezy określonej grupy pochodnych 1,4-benzodwiazepin można wytworzyć, gdy jako substrat zamiast 2-amino-5-nitrobenzofenonu stosuje się odpowiednie pochodne kwasu antranilowego.

Pochodne benzofenonu o podanym wzorze ogólnym wytwarza się bardzo korzystnie sposobem według wynalazku, który polega na tym, że kwas 2-chlorowcoacetamidobenzoesowy przeprowadza się w chlorek kwasowy i bez wyodrębnienia kondensuje się z benzenem w obecności chlorku glinowego. Wytworzony 2-(Chlorowcoacetamido)-benzofenon poddaje się następnie nitrowaniu w warunkach pozwalających na selektywne wprowadzenie tylko jednej grupy nitrowej w położenie 5 z wysoką wydajnością. Reakcję nitrowania prowadzi się w roztworze kwasu siarkowego w kwasie octowym w zakresie temperatur od -10°C do 50°C , najkorzystniej w przedziale temperatur od -5°C do $+25^{\circ}\text{C}$, kwasem azotowym przy użyciu od 1,2 do 2,0 moli kwasu na 1 ml pochodnej benzofenonu.

Podany niżej przykład wyjaśnia bliżej sposób według wynalazku.

Przykład A. 2-(chloroacetamido)-benzofenon.

Do zawiesiny 93 częściach kwasu 2-chloroacetamidobenzoesowego w 744 częściach benzenu dodaje się w dwóch porcjach 100 części pięciochloru fosforu i mieszając ogrzewa w temperaturze 50°C w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 25°C , dodaje w czterech porcjach w równych odstępach czasu 250 części bezwodnego chlorku glinu, ogrzewa w temperaturze 50°C w ciągu 5 godzin i pozostawia do następnego dnia w temperaturze otoczenia. Następnie mieszaninę wylewa się do 1500 części lodu z dodatkiem 100 części kwasu solnego rozcieńczonego w stosunku 1:1, miesza i sączy wytworzony osad, który przemywa się dwukrotnie 30 częściami benzenu. Roztwór benzenowy wraz z przemywkami po oddzieleniu od wody przemywa się 200 częściami wody, następnie 200 częściami 8% roztworu wodorotlenku sodu, miesza z węglem aktywnym, sączy i odparowuje rozpuszczalnik. Z pozostałości po krystalizacji z 320 częściami metanolu otrzymuje się 70 części 2-(chloroacetamido)-benzofenonu w postaci jasno-żółtych kryształów o temperaturze topnienia $109 - 111^{\circ}\text{C}$. Z ługów pokrystalicznych wyodrębnia się jeszcze 5 części produktu. Łączna wydajność procesu wynosi 63% wydajności teoretycznej.

Stosowany jako materiał wyjściowy kwas 2-chloroacetamidobenzoesowy otrzymuje się następująco: 82 części kwasu antranilowego rozpuszcza się w 1225 częściach wody i 78,5 części stężonego kwasu solnego. Do roztworu o temperaturze $20 - 30^{\circ}\text{C}$ dodaje się 106 części chlorku chloroacetylu i miesza w ciągu 1 godziny. Wytworzony produkt

oddziela się a do przesączu dodaje się 106 części chlorku chloroacetylu i miesza przez 2 godziny. Następnie oddziela się drugą część produktu. Surowy produkt po wyodrębnieniu przemywa się wodą i suszy. Otrzymuje się łącznie 112,4 części kwasu 2-chloroacetamidobenzoesowego o temperaturze topnienia $185 - 188^{\circ}\text{C}$.

Przykład B. 2-(chloroacetamido)-5-nitrobenzofenon.

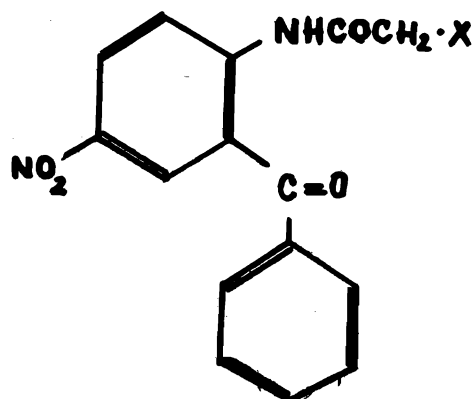
W 67,2 częściach kwasu octowego o temperaturze 50°C rozpuszcza się 12,8 części 2-(chloroacetamido)-benzofenonu. Do roztworu po ochłodzeniu do $18 - 20^{\circ}\text{C}$ dodaje się porcjami 93 części stężonego kwasu siarkowego, chłodzi następnie do temperatury około -1°C i utrzymując temperaturę poniżej 0°C , dodaje się mieszaninę nitrującą przygotowaną z 4,4 części stężonego kwasu siarkowego i 5,3 części kwasu azotowego o gęstości 1,4. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze -5°C , a następnie podnosi się temperaturę o 5°C co 30 minut. Po osiągnięciu temperatury 22°C roztwór miesza się w ciągu 3 godzin i wylewa do 200 części lodu.

Wytworzony produkt oddziela się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt rozpuszcza się w 106 częściach chlorku metylenu, dodaje 2 części wodorotlenku sodu, 1 część węgla aktywnego, sączy i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość po oddestylowaniu chlorku metylenu (około 11 części) krystalizuje się z 80 częściami metanolu otrzymując 11,3 części 2-(chloroacetamido)-5-nitrobenzofenonu o temperaturze topnienia $174 - 176^{\circ}\text{C}$. Wydajność 70% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych benzofenonu o podanym wzorze ogólnym, w którym X oznacza chlorowiec, **znamienny tym**, że kwas 2-chlorowcoacetamidobenzoesowy przeprowadza się w chlorek kwasowy i bez wyodrębnienia kondensuje się z benzenem w obecności chlorku glinowego, a otrzymany 2-(chlorowcoacetamido)-benzofenon poddaje się selektywnemu nitrowaniu w pozycji 5.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że nitrowanie 2-(chlorowcoacetamido)-benzofenonu prowadzi się w roztworze kwasu siarkowego w kwasie octowym w temperaturze od -10°C do 50°C , najkorzystniej w zakresie od -5°C do 25°C , stosując na 1 mol związku wyjściowego od 1,2 mola do 2,0 moli kwasu azotowego.



Cena 10 zł

