

URZĄD PATENTOWY

BIBLIOTEKA  
Urząd Patentowy  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

# POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

## OPIS PATENTOWY

Nr 47590

Kl. 12 o, 10  
Kl. internat. C 07 c

F. Hoffmann-La Roche &amp; Co Aktiengesellschaft\*)

Bazyleja, Szwajcaria

### Sposób wytwarzania pochodnych benzofenonu

Patent trwa od dnia 26 czerwca 1961 r.

Pierwszeństwo: 27 czerwca 1960 r. dla zastrz. 2 i 8 (Stany Zjednoczone Ameryki)  
2 grudnia 1960 r. dla zastrz. 3, 5, 6, 7, 9 (Szwajcaria)  
20 marca 1961 r. dla zastrz. 4, 10 (Stany Zjednoczone Ameryki)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych benzofenonu o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza wodór, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, hydroksyalkilową albo aralkilową,  $R_2$  oznacza wodór, niższą grupę alkilową albo aryłową,  $R_3$  i  $R_4$  — wodór albo niższe grupy alkilowe,  $R_5$ ,  $R_6$  i  $R_7$  — wodór, chlorowiec, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksyłową, grupę wodorotlenową, nitrową, cyjanową, trójfluorometyłową, niższą grupę alkilotio albo grupę merkaptio, a symbole  $R_6$  i  $R_7$  oznaczają ponad-

to niższą grupę alkilosulfinylową, niższą grupę alkilosulfonyłową, hydroksyalkilotio, grupę aminową albo niższą grupę acyloaminową. Pierwszeństwo mają takie związki, w których  $R_3$  i  $R_4$  oznaczają wodór. Zwłaszcza korzystne są związki, w których jeden z symboli  $R_6$  i  $R_7$  ma inne znaczenie niż wodór, a przy tym jeśli podstawnik znajduje się w położeniu 5.

Niższe rodniki alkilowe mogą posiadać łańcuchy proste lub rozgałęzione na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy i izopropylowy. Oznaczenie chlorowiec obejmuje wszystkie cztery chlorowce, to znaczy jod, brom, chlor i fluor.

Sposób według wynalazku polega na tym, że benzofenon o wzorze ogólnym 2, w którym  $H_{al}$  oznacza atom chlorowca a  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  i  $R_7$ :

\*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są: Leo Henryk Sternbach, Arthur Stempel, Gabriel Saucy i Georg S. Sach.

mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z amoniakiem, niższą alkiloaminą albo niższą dwualkiloaminą, utworzony 2-( $\alpha$ -amino-alkanoiloamido)-benzofenon wyodrębnia się i ewentualnie przeprowadza w sól.

W sposobie według wynalazku atom chlorowca zastępuje się grupą aminową. Tę wymianę można przeprowadzić różnymi sposobami i w różnych warunkach, które przedstawione są szczegółowo w przykładach. Na ogół reakcja z pierwszorzędową grupą aminową (co podaje się dla przykładu) zależna jest od temperatury. To stwierdzenie nie oznacza jednak, iż istnieje określona temperatura powyżej albo poniżej której danej reakcji nie można przeprowadzić. Na ogół reakcję 2-( $\alpha$ -chlorowcoalkanoiloamido)-benzofenonu z amoniakiem prowadzi się w celu wytworzenia 2-( $\alpha$ -amino-alkanoiloamido)-benzofenonu w rozpuszczalniku, w temperaturze pokojowej. Z punktu widzenia preparatywnego jest to korzystna forma prowadzenia reakcji. W pewnych przypadkach korzystnie jest, jak to przedstawiono poniżej w przykładach, prowadzić reakcję w niższych temperaturach. Osiąga się to stosując czysty, ciekły amoniak jako reagent bez rozpuszczalnika. Jeśli reakcję prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym, temperatura reakcji wynosi maksymalnie — 33°C, to jest w temperaturze odpowiadającej temperaturze wrzenia amoniaku. Jeśli reakcję prowadzi się w temperaturach wyższych niż — 33°C, na przykład w temperaturze pokojowej jako medium reakcyjne można stosować różne rozpuszczalniki. Wybór odpowiedniego rozpuszczalnika zależy od różnych czynników, na przykład ceny, możliwości nabycia, rozpuszczalności materiału wyjściowego i stabilności produktu reakcji w rozpuszczalniku. Jako rozpuszczalniki można stosować na przykład dwumetyloformamid, eter, czterohydrofuran, dioksan i metanol.

Korzystnie jest, jeżeli według wynalazku reakcji z amoniakiem poddaje się benzofenon o ogólnym wzorze 3, w którym  $H_{al}$  oznacza atom chlorowca,  $R_8$  i  $R_9$  oznaczają wodór albo niższą grupę alkilową,  $R_{10}$  oznacza wodór albo chlorowec, a  $R_{11}$  i  $R_{12}$  wodór, chlorowec, grupę nitrową, aminową, lub niższą grupę acyloaminową, przy czym przynajmniej jeden z symboli  $R_{11}$  i  $R_{12}$  oznacza grupę zawierającą azot.

Korzystnie jest również, jeżeli reakcji z amoniakiem poddaje się benzofenon o ogólnym wzorze 4, w którym  $H_{al}$  oznacza atom chlorowca,  $R_1$  — wodór, niższą grupę alkilową, niższą

grupę alkenylową, niższą grupę hydroksyalkilową albo aralkilową,  $R_2$  — wodór, niższą grupę alkilową lub aryłową, a  $R_{13}$  — wodór niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę trójfluorometylową albo chlorowec, a rdzeń I nie zawiera podstawników lub podstawiony jest jednokrotnie grupą trójfluorometylową, albo podstawiony jest jednokrotnie lub dwukrotnie grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkilotio, niższą grupą hydroksyalkilotio, chlorowcem, grupą nitrową, aminową, niższą grupą alkilosulfinylową, niższą grupą alkilosulfonylową, grupą wodorotlenową albo niższą grupą acyloaminową.

Jako substancję wyjściową można stosować benzofenon o ogólnym wzorze 5, w którym  $R_{14}$  i  $R_{15}$  oznaczają wodór albo niższą grupę alkilową, a  $R_5$ ,  $R_{16}$  i  $R_{17}$  oznaczają wodór, chlorowec, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę wodorotlenową, nitrową, cyjanową, trójfluorometylową, niższą grupę alkilotio albo grupę merkaptio.

Jako substancję wyjściową można stosować też benzofenon o ogólnym wzorze 6, w którym  $R_{18}$  oznacza chlorowec, grupę nitrową lub trójfluorometylową.

Można wreszcie jako substancję wyjściową stosować benzofenon o ogólnym wzorze 7.

Związki odpowiadające podanemu wzorowi ogólnemu 1 są związkami zasadowymi i tworzą sole adycyjne z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, jak kwas solny, bromowodór, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas winowy, kwas pikrynowy, kwas azotowy, kwas bursztynowy, kwas malonowy albo kwas toluenosulfonowy. Jeśli we wzorze 1  $R_3$  i  $R_4$  oznaczają niższe rodniki alkilowe, można za pomocą środków czwartorzędowych takich, jak alkilohalogenków, siarczanów i sulfonianów, na przykład bromku metylu, bromku etylu, bromku butylu, siarczanu metylu albo metylo-p-toluenosulfonianu, haloidków aralkilowych, jak chlorek benzylu albo bromek benzylu, otrzymywać sole czwartorzędowe.

Stosowane w procesie według wynalazku materiały wyjściowe można otrzymywać działaniem 2-aminobenzofenonu na haloidek  $\alpha$ -chlorowcoalkanoilowy jak chlorek chloroacetylowy, bromek bromoacetylowy, chlorek  $\alpha$ -bromopropionylowy itd. Jednak korzystnie jest stosować środki chlorowcoacetylujące zawierające brom, jako chlorowec jak na przykład bromek bromoacetylowy albo chlorek bromoacetylowy. Niektóre z 2-aminobenzofenonów są nowymi zwią-

kami. Sposoby otrzymywania tych związków podane są w przykładach, w których opisana jest synteza tych związków.

Produkty końcowe otrzymane sposobem według wynalazku można stosować jako środki lecznicze. Można je stosować doustnie albo pozajelitowo i podawać w dowolnej stosowanej w farmacji postaci, na przykład w postaci roztworu, zawiesiny, kapsulek, tabletek, czopków lub tym podobnych. Związki posiadają właściwości antykonwulsyjne, oddziałują odprężająco na mięśnie działając jako sedatywa, tak iż można je stosować jako środki antykonwulsyjne i uspakajające. Związki te stanowią również ważne półprodukty do wyrobu 5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzapin-2-1H-onów, które mają również działanie antykonwulsyjne i działają jako sedatywa i środki odprężające mięśnie. Jeśli produkty końcowe otrzymane sposobem według wynalazku mają być zastosowane jako środki lecznicze, to oczywiście pierwszeństwo należy dać zasadam i odpowiednim do celów farmaceutycznych związkom addycyjnym, jak również czwartorzędom solom amoniowym. Jeśli związki służą jako półprodukty w postaci soli, to nie zawsze nadają się do celów farmaceutycznych.

Przeprowadzenie związków otrzymanych sposobem według wynalazku w odpowiednie benzodwuzapiny odbywa się przez dehydratację, którą wykonuje się przez ogrzewanie związku benzofenonowego w obecności albo w nieobecności rozpuszczalnika albo przez zmieszanie z rozpuszczalnikiem i pozostawienie roztworu w spokoju. Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład chloroform, pirydynę i dwumetyloformamid.

Poniższe przykłady objaśniają sposób według wynalazku. Temperatry podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 5,0 g 2-bromoacetamido-5-trójfluorometylobenzofenonu rozpuszcza się w 150 ml bezwodnego eteru. W przeciągu jednej godziny dodaje się mieszając 50 ml suchego ciekłego amoniaku. Otrzymany roztwór miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze skraplania się amoniaku stosując chłodnicę z suchym lodem i acetonem. Następnie zastępuje się ją zwykłą chłodnicą wodną i oddestylowuje amoniak przez noc. Otrzymaną zawiesinę pozostawia się w spokoju w ciągu 5 dni i następnie przerabia. Otrzymuje się surowy 2-aminoacetamido-5-trójfluorometylobenzofenon. Przez wy-

krystalizowanie z 6 ml benzenu i 15 ml heksanu otrzymuje się czysty produkt topniejący w temperaturze 97—99°.

Stosowaną jako materiał wyjściowy pochodną bromoacetylową można otrzymać w następujący sposób:

80 g azotynu sodowego dodaje się powoli stale mieszając do 460 ml stężonego kwasu siarkowego. Po ogrzaniu do temperatury 70° otrzymuje się przezroczysty roztwór. Roztwór ten chłodzi się i w temperaturze 10—20° zadaje powoli 200 g 2-chloro-5-trójfluorometyloaniliny. Mieszanie reakcyjną miesza się w ciągu godziny w temperaturze 20° i następnie wlewa do mieszaniny składającej się z 200 g chlorku sodowego i 1,6 kg lodu. Nadmiar chlorku sodowego odsąca się i przesącz zadaje roztworem zawierającym 280 g chlorku cynku w 300 ml wody, przy czym wydziela się sól podwójna chlorku cynku odpowiedniego związku dwuazoniowego. Po odstaniu przez noc odsąca się sól podwójną w temperaturze 0° i przemywa zimnym nasyconym roztworem soli.

Do roztworu zawierającego 120 g cyjanku sodowego i 72 g cyjanku miedzi w 300 ml wody dodaje się mieszając i chłodząc lodem 291 g mokrej soli podwójnej chlorku cynku. Po dodaniu 24 g węglanu sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się w pierw w ciągu jednej godziny w temperaturze 20° i następnie dalsze pół godziny w temperaturze 70°. Mieszanie reakcyjną chłodzi się i ekstrahuje eterem otrzymując surowy 2-chloro-5-trójfluorometylobenzonitryl. Surowy produkt oczyszcza się przez destylację z parą wodną i krystalizację organicznej części destylatu z heksanu. Czysty związek topnieje w temperaturze 39—40°.

Do roztworu bromku fenylomagnezowego, który otrzymuje się 9,5 g magnezu, 58,5 g bromobenzenu i 500 ml bezwodnego eteru, dodaje się mieszając roztwór z 39 g 2-chloro-5-trójfluorometylobenzonitrylu w 200 ml benzenu. 400 ml rozpuszczalnika oddestylowuje się i ogrzewa mieszaninę reakcyjną w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Kompleks Grignard'a rozkłada się za pomocą 40 g chlorku amonowego i 200 g lodu i mieszaninę ekstrahuje benzenem. Z roztworu benzenowego wytrąca się chlorowodorek 2-chloro-5-trójfluorometylobenzofenoniminy przez dodanie 40 ml stężonego kwasu solnego. Produkt odsąca się, przemywa benzenem i suszy w próżni. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 248—251°.

60 g chlorowodoru 2-chloro-5-trójfлуorometylobenzofenonaminy ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i miesza w ciągu nocy z mieszaniną składającą się z 300 ml toluenu i 300 ml 25%-owego kwasu siarkowego. Warstwę toluenową oddziela się, przemywa wodą, suszy i zagęszcza w próżni. Pozostałość krystalizuje się z heksanu, otrzymując czysty 2-chloro-5-trójfлуorometylobenzofenon, topniejący w temperaturze 39—40°.

50 g 2-chloro-5-trójfлуorometylobenzofenonu i 500 ml roztworu wodnego amoniaku poddaje się reakcji w zamkniętym naczyniu w ciągu 10 godzin w temperaturze 140° w obecności 10 g chlorku miedziowego jako katalizatora. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem, wyciąg eterowy odparowuje w próżni i pozostałość rozpuszcza w heksanie. Otrzymany roztwór oczyszcza się chromatograficznie stosując 10-krotną ilość obojętnego tlenku glinu (aktywność Brockmann II). Przez eluację mieszaniną heksanu i eteru (1:1) i odparowanie rozpuszczalnika otrzymuje się 2-amino-5-trójfлуorometylobenzofenon, który przekrystalizowany z heksanu tworzy żółte kryształy o temperaturze topnienia 81—82°.

26,5 g 2-amino-5-trójfлуorometylobenzofenonu rozpuszcza się w 250 ml bezwodnego eteru i 7,5 ml pirydyny. Otrzymany roztwór miesza się i ochładza do temperatury 0°. Następnie w ciągu 30 minut traktuje się roztworem 23,2 g bromku bromoacetylowego w 50 ml bezwodnego eteru. Po mieszanii w ciągu pół godziny w temperaturze 0°, miesza się otrzymaną zawiesinę w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej i poddaje przeróbce. Otrzymuje się substancję oleistą, która po krystalizacji z 60 ml benzenu i 90 ml heksanu daje pierwszą część 2-bromoacetoamido-trójfлуorometylobenzofenonu w postaci igieł topniejących w temperaturze 102—103°. Z ługu pokrystalicznego można uzyskać dalszy produkt reakcji o temperaturze topnienia 98—100°. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny benzen/heksan otrzymuje się próbkę analityczną, topniejącą w temperaturze 103—104°.

Przykład II. Roztwór 11,64 g 2-amino-2'-5-bis-(trójfлуorometylo)-benzofenonu, 56 ml bezwodnego eteru i 2,84 ml pirydyny traktuje się 3 ml bromku bromoacetylowego w temperaturze 0°. Wydziela się natychmiast osad zawierający pochodną 2-bromoacetamidową, której nie wyodrębnia się. Produkt pozostawia się w spokoju w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°, a na-

stępnie przez 3 godziny w temperaturze 25°. Przy zastosowaniu chłodnicy zwrotnej z suchym lodem i acetonem wprowadza się przez destylację do naczynia reakcyjnego 50 ml ciekłego amoniaku. Po mieszanii w ciągu 3 godzin w temperaturze skraplania ciekłego amoniaku zastępuje się chłodnicę z suchym lodem zwykłą chłodnicą. Amoniak odparowuje się w ciągu nocy i otrzymuje znanym sposobem oleisty produkt reakcji. Produkt ten rozpuszcza się w mieszaninie 50 ml benzenu i 50 ml heksanu i poddaje chromatografii stosując 280 g tlenku glinu (stopień aktywności III). Następnie eluuje się wpierw 3 razy stosując porcje 300 ml mieszaniny benzenu/heksanu (1:1) usuwając w ten sposób materiał wyjściowy. Następnie eluuje się czystym benzenem, a potem eterem, eluując w ten sposób 2-aminoacetamido-2'-5-bis-(trójfлуorometylo)-benzofenon. Przez krystalizację z mieszaniny benzen/heksan otrzymuje się produkt topniejący w temperaturze 102—106°. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny benzen/heksan otrzymuje się próbkę analityczną, w postaci żółtawych sześciennych graniastosłupów, topniejących w temperaturze 108—109°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący:

100,0 g 2-chloro-5-trójfлуorometylobenzonitrylu miesza się w ciągu jednej godziny, ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w roztworze 200 g wodorotlenku sodu w 400 ml wody. Po ochłodzeniu rozcieńcza się zawiesinę 2 litrami wody i ekstrahuje eterem, przy czym otrzymuje się obojętny, czerwony olej, który odrzuca się. Wodną alkaliczną warstwę zakwasza się kwasem siarkowym na czerwień Kongo i ekstrahuje eterem. Otrzymuje się surowy produkt ekstrakcji, o temperaturze topnienia 82—83°. Produkt ogrzewa się z 300 ml heksanu w ciągu 10 minut do temperatury 60° i następnie ochładza do temperatury 0°. Po odessaniu otrzymuje się kwas 2-chloro-5-trójfлуorometylobenzoesowy, topniejący w temperaturze 91—94°. Po przekrystalizowaniu z heksanu otrzymuje się analitycznie czysty materiał, w postaci bezbarwnych płytek, topniejących w temperaturze 93—94°.

Mieszaninę 100,0 g kwasu 2-chloro-5-trójfлуorometylobenzoesowego i 340 ml chlorku tionylowego miesza się 4 godziny i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu w próżni środowiska reakcyjnego otrzymuje się surowy chlorek kwasu 2-chloro-5-trójfлуorometylobenzoesowego, który frakcjonuje się w próżni

przy zastosowaniu 15 cm kolumny Vigreux. Otrzymuje się bezbarwną ciecz wrzącą w temperaturze 59–61°/1 mm.

Znanym sposobem przyrządza się roztwór bromku o-trójfliuorometylofenylomagnezowego z 13,5 g wiórów magnezowych, 255,0 ml bezwodnego eteru i 122,5 g trójfliuorku o-bromobenzenowego. Do powyższego roztworu dodaje się w ciągu 30 minut roztwór zawierający 120,0 g chlorku kwasu 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzoesowego w 1 litrze benzenu, w temperaturze 20°, stale mieszając.

Po wymieszaniu w ciągu dalszych 3 minut w temperaturze 20° oddestylowuje się część rozpuszczalnika, to znaczy cały eter, aż temperatura destylacji osiągnie 78°. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną i pozostawia w temperaturze pokojowej przez noc, a następnie wlewa na mieszaninę składającą się z 100 g chlorku amonowego i 500 g lodu. Po pozostawieniu w spokoju na jedną godzinę ekstrahuje się eterem. Warstwę eterową przemyma się wodą, 3n wodorotlenkiem sodowym i ponownie wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalnika w próżni otrzymuje się olej, który w dwóch partiach chromatografuje się za pomocą 2,4 kg tlenku glinu (stopień aktywności II), Eluacja heksanem (25,4 litrów ogółem) i mieszaniną eter/heksan (9:1 i 4:1) ogółem 6 litrów daje 2-chloro-2',5-bis-(trójfliuorometylo)-benzofenon. Otrzymany produkt krystalizuje się z 200 ml heksanu; temperatura topnienia 48–50°. Rekrytalizacja z heksanu daje analitycznie czysty produkt w postaci bezbarwnych igieł, o temperaturze topnienia 49–50°.

Mieszaninę zawierającą 50,0 g 2-chloro-2',5-bis-(trójfliuorometylo)-benzofenonu, 300 ml dioksanu, 300 ml stężonego wodorotlenku amonowego (58%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , odpowiada 28–30%  $\text{NH}_3$ ) i 5 g chlorku miedziowego ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 140° w ciągu 10 godzin. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem, przy czym otrzymuje się substancję olejistą. Substancję powyższą oczyszcza się w sposób następujący: surowy produkt reakcji rozpuszcza się w 80 ml heksanu i sączy przez wate do 2-litrowej kolby stożkowej chłodzonej kąpielą lodową. Następnie zadaje się 200 ml 50%-owego kwasu siarkowego i miesza w ciągu 30 minut. Wytrąca się osad siarczanu aminy. Powyższy osad odsacza się przez sączek ze szkła spiekanego. Otrzymany produkt reakcji wpro-

wadza się do 200 ml wodorotlenku sodowego w celu otrzymania wolnej aminy. Ekstrahuje się eterem znanym sposobem otrzymując olej, który oczyszcza się przez rozpuszczenie w 500 ml heksanu i przesączenie przez 50 g tlenku glinu (stopień aktywności I). Kolumnę przemyma się 3 razy porcjami 100 ml heksanu. Roztwory heksanowe łączy się, zagęszcza do około 80 ml i pozostawia przez noc w temperaturze 0°. Otrzymuje się żółte słupki 2-amino-2',5-bis-trójfliuorometylo/-benzofenonu, topniejące w temperaturze 75–76°. Przekrytalizowanie z heksanu daje produkt analitycznie czysty, o temperaturze topnienia 76–78°.

Przykład III. Do ochłodzonego do temperatury 0° roztworu 5,0 g 2-amino-2'-trójfliuorometylobenzofenonu w 25 ml bezwodnego eteru dodaje się mieszając 1,7 ml bromku bromoacetylowego. Wydziela się osad i żółty kolor roztworu stopniowo zanika. Zawiesinę zawierającą 2-bromoacetamido-2'-trójfliuorometylobenzofenon, który nie wyodrębnia się, lecz miesza pół godziny w temperaturze 0° i następnie w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wprowadza się 25 ml ciepłego amoniaku do naczynia reakcyjnego przez destylację wprowadzając gazowy amoniak i stosując chłodnicę zwrotną z suchym lodem i acetonem. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu trzech godzin w temperaturze wrzenia ciepłego amoniaku i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Następnie usuwa się chłodnicę zwrotną i odparowuje amoniak przez noc. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem i wyciąg eterowy przemyma trzy razy wodą. Otrzymuje się surowy anilid  $\alpha$ -amino-2-(2'-trójfliuorometylo-benzoilo)-octowy, topniejący w temperaturze 139–141°. Przez przekrytalizowanie z mieszaniny składającej się z 15 ml benzenu i 15 ml heksanu otrzymuje się bezbarwne rombówce płytki, topniejące w temperaturze 141–142°.

Stosowany jako materiał wyjściowy 2-amino-2'-trójfliuorometylobenzofenon można otrzymać w sposób następujący:

Znanym sposobem wytwarza się roztwór bromku o-trójfliuorometylofenylomagnezowego z 50,0 g trójfliuorku o-bromobenzenowego, 5,55 g magnezu i 110 ml bezwodnego eteru. Powyższy roztwór dodaje się w ciągu 3 godzin stale mieszając w temperaturze 20° do roztworu 33 g 2-metylo-4H-3,1-benzooksazyn-4-onu w 300 ml chlorku metylenowego. Otrzymany ciemny, jednak przezroczysty roztwór, pozostawia się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej i

następnie wlewa na mieszaninę złożoną z 50 g chlorku amonowego i 600 g rozdrobnionego lodu. Ekstrakcja eterem daje surowy produkt reakcji, który hydrolizuje się wprost przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny, w mieszaninie składającej się z 240 ml etanolu i 240 ml 3n wodorotlenku sodowego. Po odstaniu przez noc ekstrahuje się mieszaninę reakcyjną eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą i zagęszcza w próżni do konsystencji oleju. Otrzymany produkt chromatografuje się w dwóch częściach na 20-krotnej ilości obojętnego tlenku glinowego (stopień aktywności III, to znaczy zawierający 6% wody). Następnie eluuje się eterem naftowym (o temperaturze wrzenia 60–70°) oraz mieszaniną eteru naftowego (o temperaturze 60–70°) i eteru (9:1). Przez krystalizację z mieszaniny eteru i heksanu otrzymuje się 2-amino-2'-trójfluorometylobenzofenon, w postaci żółtych słupków, topniejących w temperaturze 94–96°.

W sposób analogiczny, jak opisano wyżej, można otrzymać następujące związki:

5-chloro-2-aminoacetamido-2'-trójfluorometylobenzofenon; temperatura topnienia 114–116°.

6-chloro-2-aminoacetamidobenzofenon; temperatura topnienia 74–76°.

Przykład IV. 4,2 g 2-(2-bromoacetamido)-2',5-dwuchlorobenzofenonu rozpuszcza się w 75 ml czterohydrofuranu w kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, rurę doprowadzającą gaz oraz chłodnicę zwrotną z suchym lodem. Dodaje się ciekły amoniak i utrzymuje mieszaninę reakcyjną w ciągu kilku godzin w warunkach odcieku zwrotnego (pod chłodnicą zwrotną). Następnie miesza się roztwór przez noc i odparowuje nadmiar amoniaku. Czterohydrofuran i amoniak usuwa się w próżni, a pozostałość traktuje wodą, przy czym tworzy się krystaliczny osad składający się z 2-(2-aminoacetamido)-2',5-dwuchlorobenzofenonu. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się związek, topniejący w temperaturze 122–124°.

Stosowany jako materiał wyjściowy 2-(2-bromoacetamido)-2',5-dwuchlorobenzofenon można otrzymywać w następujący sposób:

600 g chlorku o-chlorobenzoilowego ogrzewa się w 5-litrowej trójszyjnej kolbie, wyposażonej w termometr, mechaniczne mieszadło i chłodnicę zwrotną. Miesząc dodaje się 175 g p-chloroaniliny. Następnie ogrzewa się mieszaninę do temperatury 180° i zadaje 230 g chlorku cynku. Następnie podwyższa się stopniowo temperaturę do 220–230° i utrzymuje na tym

poziomie, aż osłabnie wydzielanie się chlorowodoru, co trwa od jednej do dwóch godzin. Po ochłodzeniu do temperatury 120° zadaje się ostrożnie wodą i ogrzewa mieszaninę pod chłodnicą zwrotną. Gorącą warstwę wodną dekantuje się i powyższy zabieg powtarza 2–3 razy.

Wreszcie ogrzewa się nierozpuszczalną w wodzie brązową masę pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin z mieszaniną zawierającą 350 ml wody, 500 ml kwasu octowego i 650 ml stężonego kwasu siarkowego. Po ochłodzeniu wlewa się homogeniczny ciemny roztwór do wody lodowatej, ekstrahuje mieszaninę eterem i wyciąg eterowy zobojętnia 2n wodorotlenkiem sodowym. Po zagęszczeniu roztworu eterowego i dodaniu małej ilości eteru naftowego otrzymuje się żółte kryształy 2-amino-2',5-dwuchlorobenzofenonu, topniejącego w temperaturze 85–88°. Przez przekrystalizowanie z eteru i eteru naftowego uzyskuje się czysty związek, topniejący w temperaturze 88–89°.

100 g 2-amino-2',5-dwuchlorobenzofenonu traktuje się 100 g bromku bromoacetylowego w 500 ml benzenu. Po kilku godzinach przemycia się mieszaninę reakcyjną roztworem kwasnego węglanu sodowego i wodą. Wydzielone z roztworu benzenowego kryształy odsącza się i uzyskuje dalszą część produktu reakcji po zagęszczeniu ługu macierzystego. Otrzymuje się 2-(2-bromoacetamido)-2',5-dwuchlorobenzofenon, topniejący w temperaturze 130–136°. Przez krystalizację z benzenu uzyskuje się czysty związek, topniejący w temperaturze 136°.

W sposób analogiczny jak wyżej podano można otrzymywać poniższe związki:

2-aminoacetamido-5-chloro-2'-metylobenzofenon; temperatura topnienia 121–123°

2-aminoacetamido-5-chloro-2'-fluorobenzofenon; białe igły, temperatura topnienia 115–115,5°

2-aminoacetamido-5-bromo-2'-fluorobenzofenon; białe igły, temperatura topnienia 110–111°

2-aminoacetamido-5-chlorobenzofenon; temperatura topnienia 97–99°

chlorowodorek 2-aminoacetamido-5-chlorobenzofenonu; żółtawe graniastosłupki, temperatura topnienia 192–193° (rozkład)

2-aminoacetamido-6-nitrobenzofenon, prawie bezbarwne graniastosłupki topniejące w temperaturze 133–134°

2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenon; igły koloru słomkowego topniejące w temperaturze 166–167° (rozkład)

chlorowodorek 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenonu; bezbarwne igielki topniejące w temperaturze 212—214° (rozkład)

2 - aminoacetamido-4 - nitrobenzofenon; żółte kryształki o temperaturze topnienia 118—120°

chlorowodorek 2 - aminoacetamido-5-metylobenzofenonu; bez wyraźnej temperatury topnienia; rozkład powyżej 80°.

Przykład V. Roztwór 1,95 g 2-bromoacetamido-5-cyjanobenzofenonu w około 200 ml ciekłego amoniaku miesza się jedną godzinę i następnie odparowuje do sucha w ciągu około 10 minut. Pozostałość rozdziela się między 100 ml eteru i 100 ml wody zawierającej 36 ml 0,3n kwasu solnego. Wodną warstwę ekstrahuje się eterem i następnie traktuje nadmiarem roztworu wodnego amoniaku. Wydzielony produkt szybko się zestala. Produkt odsącza się, przemycza wodą i suszy. Otrzymuje się 2-aminoacetamido-5-cyjanobenzofenon w postaci bezbarwnej substancji. Przez wykrystalizowanie z mieszaniny benzenu i eteru otrzymuje się bezbarwne igły, topniejące w temperaturze 151—153°.

Stosowany jako materiał wyjściowy 2-bromoacetamido-5-cyjanobenzofenon można wytwarzać w sposób następujący:

Mieszaninę składającą się z 170 g 2-amino-5-metylobenzofenonu, 300 ml bezwodnika kwasu octowego i 600 ml benzenu miesza się i w ciągu 2 godzin ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się następnie w kąpieli lodowej i wytworzony osad odsysa i przemycza eterem. Otrzymuje się w ten sposób 2-acetamido-5-metylobenzofenon, topniejący w temperaturze 154—155°.

Do mieszaniny i ogrzewanej pod chłodnicą zwrotną mieszaniny złożonej z 50 g 2-acetamido-5-metylobenzofenonu i 2,5 litra wody dodaje się w ciągu 30 minut małymi porcjami 71 g nadmanganianu potasu. Otrzymaną mieszaninę zawierającą materiał wyjściowy, produkt utlenienia i dwutlenek manganu ogrzewa się w ciągu dalszych dwóch godzin pod chłodnicą zwrotną i następnie w stanie gorącym sączy z dodatkiem pomocniczego środka filtracyjnego. Przezroczysty przesącz zakwasza się za pomocą 3n kwasu solnego (około 100 ml) i zostawia na noc w lodówce. Wydzielony 2-acetamido-5-karboksybenzofenon przesącza się, przemycza wodą i w ciągu 12 godzin suszy w próżni w temperaturze 50°. Przez krystalizację z etanolu otrzymuje się czysty produkt, który tworzy żółtawe igły i topnieje w temperaturze 211°.

42,5 g 2-acetamido-5-karboksybenzofenonu rozpuszcza się w 700 ml chloroformu, który zawiera 15 g trójetyloaminy. Następnie dodaje się kroplami na zimno 16 g chloromrówczanu etylu. Mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin i następnie chłodząc wprowadza gazowy amoniak. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na dwa dni w temperaturze pokojowej i następnie sączy. Osad nieorganiczny odrzuca się. Przesącz zakwasza się, a warstwę chloroformową odparowuje do sucha. Pozostałość przemycza wodą i otrzymany nierozpuszczalny w wodzie produkt krystalizuje z kwasu octowego otrzymując 2 - acetamido-5 - karbamoilobenzofenon, topniejący w temperaturze 207—208,5°.

34 g acetamido-5-karbamoilobenzofenonu rozpuszcza się w 250 ml dwuchlorku etylenu i traktuje 30 ml tlenochlorku fosforu, który dodaje się kroplami w temperaturze 65°.

Amid rozpuszcza się w krótkim czasie całkowicie. Ogrzewanie kontynuuje się w temperaturze 65° w ciągu 2 godzin, ochładza następnie mieszaninę reakcyjną i wlewa do 600 ml lodowatej wody. Organiczną warstwę oddziela się i przemycza wodą do reakcji obojętnej. Następnie suszy się nad siarczanem magnezowym i zagęszcza w próżni, uzyskując przy tym surowy 2-acetamido-5-cyjanobenzofenon. Około 8,7 g tego produktu surowego rozpuszcza się w 100 ml metanolu i traktuje 50 ml 30%-owego wodorotlenku sodowego w okresie, gdy roztwór jest jeszcze ciepły. Wykrystalizowany produkt wydziela się prawie od razu. Po odstaniu w ciągu 2—3 godzin w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną sączy się. Wydzielony 2-amino-5-cyjanobenzofenon przemycza się wodą i następnie suszy. Po podwójnej krystalizacji z alkoholu otrzymuje się czysty produkt, topniejący w temperaturze 165,5—166,1°.

5 g 2-amino-5-cyjanobenzofenonu rozpuszcza się w mieszaninie składającej się z 100 ml benzenu i 100 ml eteru. Ochłodzony roztwór zadaje się 2,7 g pirydyny i 6,8 g bromku bromoacetylowego i pozostawia mieszaninę reakcyjną na noc w temperaturze pokojowej. Następnie zadaje się nadmiarem kwasu solnego z eterem, odsącza od osadu i przemycza wodą w celu usunięcia soli pirydynowych i uwolnienia produktu reakcji wydzielonego w postaci chlorowodoru. Przez przekrystalizowanie z chlorku metylenu i alkoholu otrzymuje się 2-bromoacetamido-5-cyjanobenzofenon, topniejący w temperaturze 144—145°.

W analogiczny sposób, jak wyżej opisano, można uzyskać następujące związki:

2-aminoacetamido-5-cyjano-2'-fluorobenzofenon; graniastosiłupy topniejące w temperaturze 148—149°

2-amidoacetamido-5-cyjano-2'-chlorobenzofenon; temperatura topnienia 170—172°.

Przykład VI. Zawiesinę 3,7 g 5-bromo-2-bromoacetamido-4-metoksybenzofenonu w 200 ml 20%-owego roztworu amoniaku w metanolu (ciężar/objętość) miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej. Nierozpuszczalny produkt odsącza się. Kilkakrotna krystalizacja z benzenu albo mieszaniny chlorek metylenu/heksan daje 5-bromo-2-aminoacetamido-4-metoksybenzofenon, topniejący w temperaturze 161—163°, zestalający się ponownie w temperaturze 165—168° i ponownie topniejący w temperaturze 248—251°.

Stosowany jako materiał wyjściowy 5-bromo-2-bromoacetamido-4-metoksybenzofenon można otrzymywać w sposób następujący:

Roztwór 16,5 g aceto-m-anizydyny i 17,5 g chlorku benzoilowego w 95 m dwusiarczku węgla ochładza się w kąpeli lodowej do temperatury 7° i dodaje powoli porcjami 19 g bezwodnego chlorku glinowego. Po dodaniu około połowy chlorku glinowego zaczyna się wydzielać lepki, zielony związek kompleksowy chlorku glinu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 35° i dodaje pozostały chlorek glinowy. Wydzielający się ciemnozielony osad uniemożliwia dalsze mieszanie. Dwusiarek węgla oddziela się przez dekantację od lepkiego produktu i odrzuca. Pozostałość zadaje się lodem i rozcieńczonym kwasem solnym. Wydzielającą się oleistą warstwę ekstrahuje się benzenem i warstwę benzenową przemywa rozcieńczonym kwasem solnym, wodą a następnie dwa razy rozcieńczonym ługiem sodowym i wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje się rozpuszczalnik w próżni, uzyskując przy tym lepką pozostałość. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny benzen/heksan otrzymuje się 4-acetamido-2-metoksybenzofenon, który odrzuca się.

Ług macierzysty z mieszaniny benzenu i heksanu odparowuje się do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje z rozcieńczonego etanolu uzyskując 2-acetamido-4-metoksybenzofenon, topniejący w temperaturze 116—117°. (literatura wspomina o tym związku, jednak nie został on wyodrębniony). Przez przekrystalizowanie z rozcieńczonego alkoholu etylowego otrzymuje się produkt, topniejący w temperaturze 118—119,5°.

Roztwór 5,2 g 2-acetamido-4-metoksybenzofenonu w 100 ml kwasu octowego ogrzewa się do temperatury 50—55° i powoli zadaje roztworem 3,1 g bromu w 25 ml kwasu octowego. Brom szybko odbarwia się. Po całkowitym dodaniu bromu utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 50—55° w ciągu 1 godziny. Następnie usuwa się rozpuszczalnik przez destylację w próżni, a krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje z rozcieńczonego etanolu. Uzyskuje się 2-acetamido-5-bromo-4-metoksybenzofenon, o temperaturze topnienia 144—146°. Rekrytalizacją nie zmienia temperatury topnienia.

5,5 g 2-acetamido-5-bromo-4-metoksybenzofenon poddaje się hydrolizie przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin w 250 ml etanolu i 250 ml 6n kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni do sucha, pozostałość miesza z wodą i alkalizuje za pomocą amoniaku, a następnie ekstrahuje benzenem. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym usuwa się rozpuszczalnik przez destylację w próżni. Przez krystalizację z mieszaniny benzen/heksan otrzymuje się 2-amino-5-bromo-4-metoksybenzofenon, topniejący w temperaturze 150—151,5°. Po przekrystalizowaniu, temperatura topnienia związku nie ulega zmianie.

Do roztworu 3,8 g 2-amino-5-bromo-4-metoksybenzofenonu w 150 ml eteru dodaje się mieszając 40 ml 1n wodorotlenku sodowego i 3,5 g bromku bromoacetylowego. Przy mieszanii zanika żółta barwa eteru prawie natychmiast. Po 45 minutach oddziela się fazę organiczną, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Otrzymaną pozostałość poddaje się po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizacji z mieszaniny benzen/heksan, uzyskując przy tym 2-bromoacetamido-5-bromo-4-metoksybenzofenon, o temperaturze topnienia 143—144,5°. Przez przekrystalizowanie otrzymuje się produkt topniejący w temperaturze 144—145°.

Przykład VII. Roztwór 3,64 g 2-bromoacetamido-5-metylotiobenzofenonu w około 300 ml ciepłego amoniaku miesza się w ciągu jednej godziny i następnie szybko w ciągu 15 minut odparowuje do sucha. Pozostałość ekstrahuje się bezwodnym eterem, a roztwór po odsączeniu od organicznych soli traktuje 7,25 n kwasem solnym w metanolu, dopóki nie przestanie się tworzyć osad. Utworzony chlorowoderek odsącza się i rozpuszcza w 100 ml wody. Zasadę wytrąca się za pomocą 25 ml 5%-owego wodnego roztworu dwuwęglanu sodowego. Oleistą zasadę rozpuszcza się w eterze i roztwór



eterowy po wysuszeniu nad siarczanem sodowym rozcieńcza 10%-owym metanolem. Następnie traktuje się 1,51 ml (1,1 równoważnika) 7,25 n roztworu chlorowodoru w metanolu uzyskując chlorowodorek 2-aminoacetamido-5-metylotiobenzofenonu, w postaci żółtych igieł, topniejących w temperaturze 169—171°. Przez przekrystalizowanie z metanolu i eteru temperatura topnienia nie zmienia się.

Stosowany jako materiał wyjściowy 2-bromoacetamido-5-metylotiobenzofenon można otrzymać w sposób następujący:

137 g kwasu antranilowego rozpuszcza się w 250 ml dwumetyloformamidu. Roztwór ochładza się do temperatury 0° i kroplami dodaje 85 ml (155 g = 1,3 mola) chlorku tionylowego utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 40°. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej zadaje się 750 ml acetonu i chłodzi do temperatury 0°. Wydziela się chlorowodorek kwasu 2-dwumetyloformamidynoantranilowego, który odsąca się na sączku z filtrem szklanym, przemywa 300 ml zimnego acetonu i odsysa do sucha; temperatura topnienia 215—217°.

115 g tego związku zawiesza się w 1500 ml benzenu nie zawierającego tiofenu. Następnie dodaje się 119 g pięciochlorku fosforu i ogrzewa 2,5 godziny na łaźni parowej pod chłodnicą zwrotną, aż do ukończenia reakcji, co poznaje się przez zmianę barwy, która przechodzi w żółtawo brunatną. Następnie ochładza się mieszaninę reakcyjną do temperatury 20—25° i zadaje 290 g bezwodnego chlorku glinowego w czterech porcjach, utrzymując temperaturę poniżej 40°. Mieszaninę ogrzewa się następnie na łaźni parowej pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej zadaje się 800 g rozdrobnionego lodu w porcjach 100 gramowych utrzymując temperaturę poniżej 50°. Następnie ogrzewa się do temperatury 60° i ponownie chłodzi do temperatury pokojowej, po czym dodaje około 1100 ml 40%-owego wodorotlenku sodowego kroplami, utrzymując temperaturę poniżej 50° aż do osiągnięcia wartości pH 11. Po zakończeniu dodawania ługu ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną na łaźni parowej w ciągu 5 godzin. Fazę benzenową oddziela się i wodną fazę ekstrahuje 3 razy porcjami 250 ml benzenu. Połączone roztwory benzenowe odparowuje się w próżni. Oleistą pozostałość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 20 godzin z mieszaniną składającą się z 150 ml 40%-owego wodorotlenku sodowego, 150 ml wody i 300 ml alkoholu. Al-

kohol oddestylowuje się pod ciśnieniem atmosferycznym i chłodzi wodną pozostałość do temperatury pokojowej. Następnie dodaje się kroplami 1000 ml wody, przy czym wydziela się 2-aminobenzofenon. Żółtawy produkt odsąca się, przemywa zimną wodą i odsysa do sucha; temperatura topnienia 103—105°.

30 g tego związku i 40 g tiocyjanianu sodowego zawiesza się w 100 ml metanolu. Po ochłodzeniu do temperatury 0° dodaje się kroplami zimny roztwór zawierający 9,5 ml bromu (28,5 g = 0,36 mola) w 35 ml zimnego metanolu, który jest nasycony bromkiem sodowym. Po dodaniu wszystkiego miesza się mieszaninę reakcyjną na zimno przez dalsze pół godziny i następnie wlewa do litra zimnej wody. Po zobojętnieniu za pomocą 110 ml 20%-owego roztworu węglanu sodowego odsąca się wydzielony 2-amino-5-tiocyjanobenzofenon. Przez przekrystalizowanie z rozcieńczonego etanolu otrzymuje się żółte słupki, topniejące w temperaturze 83—84°.

39 g tego związku zawiesza się w 200 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej do temperatury 50° i na zmianę zadaje łączną ilością 55 g dwutlenianu sodowego i 250 ml 10%-owego wodorotlenku sodowego. Temperaturę podwyższa się do 80°, przy czym mieszanina reakcyjna daje niebieskie zabarwienie z papierkiem żółcieni indantrenowej, co wskazuje na nadmiar dwutlenianu sodowego.

Po ochłodzeniu do temperatury 40° zadaje się kroplami 20 ml (27 g = 0,22 mola) siarczanu dwumetylu. Ujemna reakcja z octanem ołowiu wskazuje na nieobecność merkaptanu. Przez jedną godzinę miesza się w temperaturze pokojowej i następnie oddestylowuje etanol. Fazę wodną rozcieńcza się 700 ml wody, a oleisty tioeter ekstrahuje 4 razy porcjami po 300 ml benzenu. Fazę benzenową suszy się i rozpuszczalnik usuwa przez destylację w próżni. Otrzymuje się surowy 2-amino-5-metylomerkaptobenzofenon w postaci ciężkiego oleju.

Roztwór zawierający 24,5 g surowego 2-amino-5-metylomerkaptobenzofenonu w mieszaninie 250 ml eteru i 250 ml benzenu miesza się, dodając 13,4 ml bromku bromoacetylowego w ciągu 20 minut. Temperaturę utrzymuje się poniżej 15° dodając lód do mieszaniny reakcyjnej. Nieco nierozpuszczalnego materiału odsąca się, a warstwę organiczną przemywa się w pierwszej wodą i następnie 5%-owym roztworem dwuwęglanu sodowego aż do reakcji obojętnej i wreszcie wodą. Po wysuszeniu nad bezwod-

nym siarczanem sodowym zagęszcza się w próżni organiczną warstwę aż do uzyskania substancji oleistej. Otrzymaną substancję krystalizuje się z eteru i przekrystalizowuje z metanolu uzyskując żółte słupki 2-bromoacetamido-5-metylmerkaptobenzofenonu, topniejące w temperaturze 114—115°.

Przykład VIII. Roztwór 4,5 g 2-( $\alpha$ -bromopropionoamido)-5-nitrobenzofenonu w 100 ml nitrometanu nasycza się amoniakiem i w temperaturze pokojowej pozostawia w spokoju w ciągu 70 godzin. Roztwór odparowuje się w próżni w temperaturze kąpieli wodnej wynoszącej 20°. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie chlorku metylenu i eteru i odsącza od nieorganicznych soli. Przesącz odparowuje się w próżni, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny benzenu i heksanu uzyskując surowy 2-( $\alpha$ -aminopropionoamido)-5-nitrobenzofenon. Produkt rozpuszcza się w 0,3 n kwasie solnym i roztwór przesącza i zobojętnia amoniakiem. Następnie odsącza się zasadą i po wysuszeniu przekrystalizowuje z etanolu uzyskując bezbarwne igły, topniejące w temperaturze 155 — 156°.

Stosowany jako produkt wyjściowy 2-( $\alpha$ -bromopropionoamido)-5-nitrobenzofenon można otrzymać w następujący sposób:

Roztwór 2,25 g 2-amino-5-nitrobenzofenonu w 150 ml benzenu traktuje się w 2 ml bromku bromopropionylowego. W ciągu godziny przedmucha się suche powietrze przez roztwór aż do usunięcia bromowodoru. Roztwór zagęszcza się w próżni, a pozostałość krystalizuje z eteru. Otrzymany 2-( $\alpha$ -bromopropionoamido)-5-nitrobenzofenon poddaje się krystalizacji z mieszaniny chloroformu i heksanu uzyskując igiełki barwy słomkowej, o temperaturze topnienia 116—117°.

Przykład IX. 8,5 g 2',5-dwuchloro-2-metyloaminobenzofenonu ogrzewa się w ciągu jednej godziny w 100 ml benzenu zawierającego 3,5 ml bromku bromoacetylowego pod chłodnicą zwrotną. Brązowy roztwór przemywa się roztworem dwuwęglanu sodowego i wodą, suszy i zagęszcza w próżni. Pozostałość zawierającą 2',5-dwuchloro-2-(N-metylobromoacetamido)-benzofenon rozpuszcza się w 250 ml czterohydrofuranu i następnie zadaje około 100 ml ciekłego amoniaku, który odparowuje się powoli. Po 24 godzinach odparowuje się mieszaninę w próżni. Pozostałość traktuje się wodą i eterem roztwór eterowy suszy i zagęszcza. Wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje

z eteru uzyskując 2-amino-4'-chloro-2'-(2-chlorobenzoilo)-N-metyloacetanilid w postaci lekko żółtych igiełek, topniejących w temperaturze 157 — 159°.

Stosowany jako materiał wyjściowy 2',5-dwuchloro-2-metyloaminobenzofenon można otrzymać następującym sposobem:

Do roztworu 26,5 g 2-amino-2',5-dwuchlorobenzofenonu w 200 ml pirydyny dodaje się 25 g chlorku tosyłu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną i pozostawia w temperaturze pokojowej przez noc. Roztwór wlewa się do wody i otrzymuje kryształy 2',5-dwuchloro-2-(p-toluenosulfoamido)-benzofenonu, które po oddzieleniu i przekrystalizowaniu z etanolu wykazują temperaturę topnienia 136 — 138°.

31 g 2',5-dwuchloro-2-(p-toluenosulfonamido)-benzofenonu rozpuszcza się w 80 ml 1 n roztworu metanolowego metanolanu sodu i odpowiedniej ilości metanolu dla uzyskania przezroczystego roztworu. Metanol usuwa się w próżni i pozostałość rozpuszcza w 200 ml dwumetyloformamidu. Po dodaniu 25 ml jodku metylu temperatura roztworu wzrasta do 30°. Po odstaniu w ciągu jednej godziny w temperaturze pokojowej, oddestylowuje się większą część rozpuszczalnika w próżni i pozostałość wlewa do wody. Kryształy 2',5-dwuchloro-2-(N-metylo-p-toluenosulfonamido)-benzofenonu oddziela się; otrzymany produkt topnieje w temperaturze 153—155°. Przez przekrystalizowanie z różnych rozpuszczalników otrzymuje się produkt topiący się w temperaturze 145°, ponownie zestalający się i następnie topniejący w temperaturze 153—155°.

2',5-dwuchloro-2-(N-metylo-p-toluenosulfonamido)-benzofenon ogrzewa się z roztworem hydrolizującym, który otrzymuje się przez zmieszanie 325 ml stężonego kwasu siarkowego, 250 ml kwasu octowego i 75 g lodu. Po ogrzewaniu w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, wlewa się mieszaninę na lód i ekstrahuje eterem. Kwasy ekstrahuje się traktując roztwór eterowy 2 n wodorotlenkiem sodowym. Po zagęszczeniu wyciągu eterowego i dodaniu heksanu otrzymuje się żółte kryształy 2',5-dwuchloro-2-metyloaminobenzofenonu, topniejące w temperaturze 78—80°. Po zestaleniu się związek topnieje w temperaturze 88—90°.

W analogiczny sposób, jak wyżej podano, można otrzymywać 2-amino-2'-benzoilo-4'-trójfluorometylo-N-metyloacetanilid; lekko żółte igiełki topniejące w temperaturze 202—203°.

Przykład X. Do chłodzonego roztworu 10 g 2-bromoacetamido-2',5-dwuchlorobenzofenonu w czterohydrofuranie wprowadza się aż do wysycenia metyloaminę. Roztwór miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik i zadaje pozostałość eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą i zagęszcza do małej objętości. Po dodaniu eteru naftowego wydzielają się kryształy 2',5-dwuchloro-2-metyloaminoacetamidobenzofenonu, topniejącego w temperaturze 106—108°.

W analogiczny sposób, jak wyżej opisano, można otrzymać 2-metylo-aminoacetamido-5-chlorobenzofenon. Chlorowodorek tworzy płytki rombówce topniejące w temperaturze 200 — 201°.

Przykład XI. Roztwór 10 g 2-bromoacetamido-2',5-dwuchlorobenzofenonu w 150 ml czterohydrofuranu wysyca się dwumetyloaminą. Roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu nocy i przez odparowanie rozpuszczalnika i ekstrakcję pozostałości eterem poddaje następnie przeróbce. Wyciąg przemywa się wodą i zagęszcza do małej objętości. Przez dodanie eteru naftowego otrzymuje się kryształy 2',5-dwuchloro-2-dwumetyloaminoacetamidobenzofenonu, topniejące w temperaturze 112 — 114°.

3,4 g tego związku rozpuszcza się w 50 ml acetonu zawierającego 30% bromku metylu. Roztwór pozostawia się w zamkniętej flaszcze w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Po usunięciu rozpuszczalnika w próżni pozostałość rozpuszcza się w małej ilości acetonu. Otrzymuje się białe kryształy bromku 4-chloro-2-(2-chlorobenzoilo) - fenylokarbonoilometylotrójmetylamonioowego, które topnieją w temperaturze 205—215° z rozkładem.

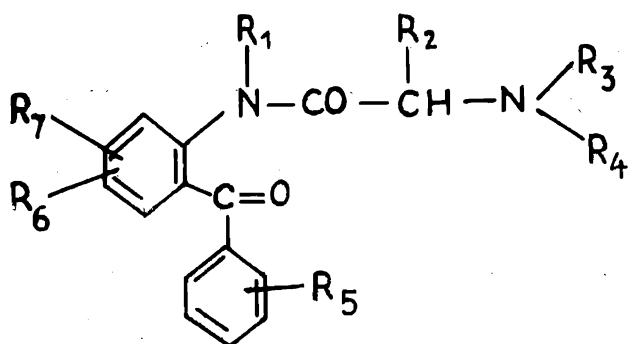
#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych benzofenonu o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza wodór, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę hydroksyalkilową albo aralkilową,  $R_2$  oznacza wodór, niższą grupę alkilową albo arylową,  $R_3$  i  $R_4$  oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową, a  $R_5$ ,  $R_6$  i  $R_7$  oznaczają wodór, chlorowiec, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę hydroksylową, grupę nitrową, grupę cyjanową, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkilotio albo
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcji z amoniakiem poddaje się benzofenon o wzorze ogólnym 3, w którym  $Hal$  oznacza atom chlorowca,  $R_8$  i  $R_9$  wodór albo niższy alkil,  $R_{10}$  wodór albo chlorowiec, a  $R_{11}$  wodór, chlorowiec, grupę nitrową albo aminową albo niższą grupę acyloaminową, a przynajmniej jeden z symboli  $R_{11}$  i  $R_{12}$  oznacza grupę zawierającą azot.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcji z amoniakiem poddaje się benzofenon o wzorze ogólnym 4, w którym  $Hal$  oznacza atom chlorowca,  $R_1$  oznacza wodór, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę hydroksyalkilową albo aralkilową,  $R_2$  — wodór, niższą grupę alkilową lub arylową, a  $R_{13}$  oznacza wodór, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę trójfluorometylową albo chlorowiec, a rdzeń I nie zawiera podstawników albo podstawiony jest jednokrotnie grupą trójfluorometylową albo podstawiony jest jednokrotnie lub dwukrotnie niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkilotio, niższą grupą hydroksyalkilotio, chlorowcem, grupą nitrową, aminową, niższą grupą alkilosulfinyłową, niższą grupą alkilosulfonyłową, grupą wodorotlenową, albo niższą grupą acyloaminową.
4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się benzofenon o wzorze ogólnym 5, w którym  $R_{14}$  i  $R_{15}$  oznaczają wodór albo niższą grupę alkilową, a  $R_3$ ,  $R_{16}$  i  $R_{17}$  oznaczają wodór, chlorowiec, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę wodorotlenową, nitrową, cyjanową trójfluorometylową niższą grupę alkilotio albo grupę merkaptu, a symbole  $R_6$  i  $R_7$  oznaczają ponadto niższą grupę alkilosulfinyłową, niższą grupę alkilosulfonyłową, niższą grupę hydroksyalkilotio, grupę aminową albo acyloaminową, zamienny tym, że benzofenon, o wzorze ogólnym 2, w którym  $Hal$  oznacza atom chlorowca, a  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  i  $R_7$  mają wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję z amoniakiem, niższą alkiloaminą albo niższą dwualkiloaminą a utworzony 2-( $\alpha$ -aminoalkanoiloamido-benzofenon wyosobnia i ewentualnie przeprowadza w odpowiednią sól.

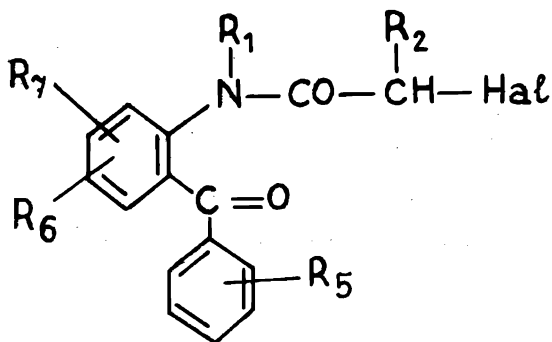
5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się benzofenon o wzorze ogólnym 6, w którym  $R_{11}$  oznacza chlorowec, grupę nitrową albo trójfluorometylową.
6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się benzofenon o wzorze ogólnym 7.
7. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się 2-chlorowcoacetamido-5-chlorobenzofenon.
8. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się 2-chlorowcoacetamido-5-nitrobenzofenon.
9. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się 2-chlorowcoacetamido-5-trójfluorometylobenzofenon.
10. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się 2-chlorowcoacetamido-5-cyjanobenzofenon.

F. Hoffmann-La Roche & Co.  
Aktiengesellschaft

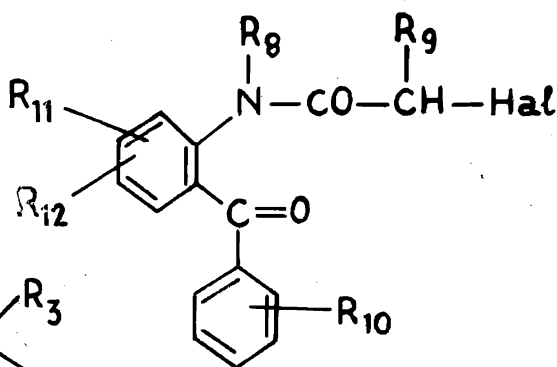
Zastępca: dr Andrzej Au  
rzecznik patentowy



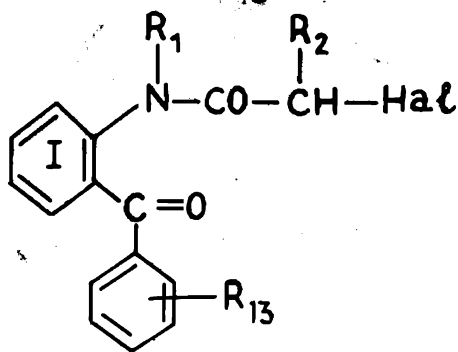
Wzór 1



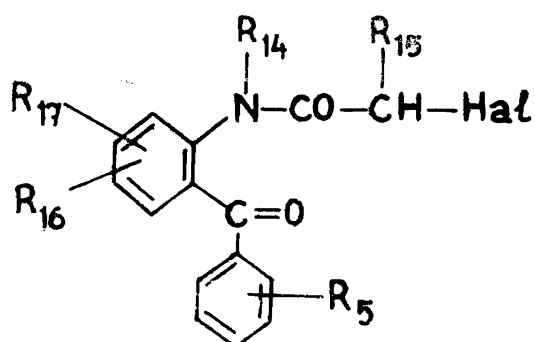
Wzór 2



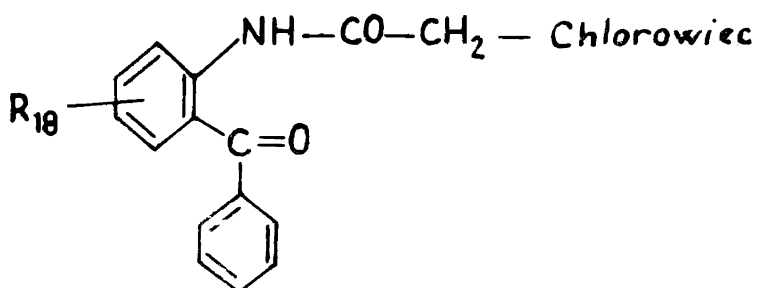
Wzór 3



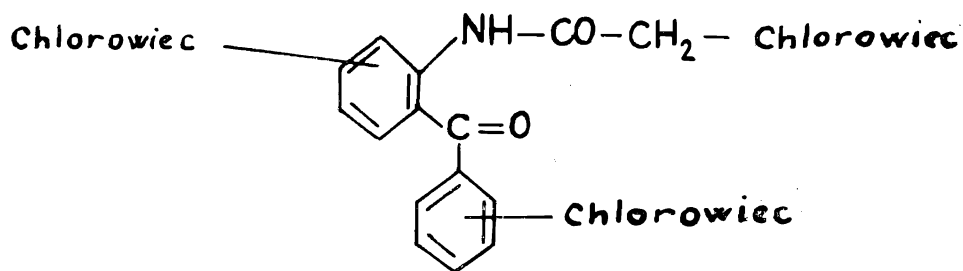
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7