

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 235/28 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03158997.9

[45] 授权公告日 2007 年 1 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 1297544C

[22] 申请日 2003.9.17 [21] 申请号 03158997.9

[30] 优先权

[32] 2002. 9. 17 [33] DE [31] 10243027.6

[73] 专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 G·劳赫斯奇瓦尔彼 H·埃姆德

W·基贝讷 K·-C·佩特兹

[56] 参考文献

EP1167359A1 2002.1.2 C07D235/18

US5473079A 1995.12.5 C07D235/18

审查员 戴年珍

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 2 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

由离析的 3, 4 - 二氨基苯磺酸制得的 2 - 苯基
苯并咪唑 - 5 - 磺酸及其在制备化妆品中的应用

[57] 摘要

制备 2 - 苯基苯并咪唑 - 5 - 磺酸的方法, 其特征
在于, 在水溶液中, pH 为 4 - 7 下每摩尔 3, 4 -
二氨基苯磺酸与 0.9 - 1.5 摩尔苯甲醛和 1.0 - 3.0
摩尔 SO₂、或包含 1.0 - 3.0 摩尔 SO₂ 的试剂反应。

1. 制备 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸的方法，其特征在于，在水溶液中，pH 为 4-7 下每摩尔 3,4-二氨基苯磺酸与 0.9-1.5 摩尔苯甲醛和 1.0-3.0 摩尔 SO_2 、或包含 1.0-3.0 摩尔 SO_2 的试剂反应。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，通过磺化 1,2-二氨基苯获得所述 3,4-二氨基苯磺酸。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于所述反应在 pH 为 5-7 范围内进行。

4. 如权利要求 1-2 中任一权利要求所述的方法，其特征在于苯甲醛用量为 1.05-1.1 摩尔/摩尔 3,4-二氨基苯磺酸。

5. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于苯甲醛用量为 1.05-1.1 摩尔/摩尔 3,4-二氨基苯磺酸。

6. 如权利要求 1-2 中任一权利要求所述的方法，其特征在于所述反应在 25-130°C 范围进行。

7. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于所述反应在 25-130°C 范围进行。

8. 如权利要求 4 所述的方法，其特征在于所述反应在 25-130°C 范围进行。

9. 如权利要求 5 所述的方法，其特征在于所述反应在 25-130°C 范围进行。

10. 如权利要求 1-2 中任一权利要求所述的方法，其特征在于，所述方法还包括通过用氧化剂处理来使得获得的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸变白。

11. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括通过用氧化剂处理来使得获得的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸变白。

12. 如权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括通过用氧化剂处理来使得获得的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸变白。

13. 如权利要求 5 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括通过用氧化剂处理来使得获得的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸变白。

14. 如权利要求 6 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括通过用氧化剂处理来使得获得的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸变白。

15. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括通过用氧化剂处理来使得获得的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸变白。

16. 如权利要求 8 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括通过用氧化剂处

理来使得获得的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸变白。

17. 如权利要求 9 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括通过用氧化剂处理来使得获得的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸变白。

由离析的 3,4-二氨基苯磺酸制得的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸
及其在制备化妆品中的应用

技术领域

2-苯基苯并咪唑-5-磺酸或其钠盐是重要的皮肤防护剂，可加入到防晒剂中，以吸收在 280-320nm 的紫外线（“UV-B 线”）。这可从 DE-A 676 103 获知。

这类产品一直可以在市场上得到，例如从 Haarmann & Reimer GmbH 以商品名 NeoHeliopan 获得，这已为本领域技术人员所熟知。在例如 EP-A 669 323，可发现涉及这种产物的有关现有技术。

为了合成，已提出一起加热 1,2-二氨基苯、苯甲酸或苯甲酸衍生物（如苯甲酸酯或苄腈）和磺酸。然而，纯产物的收率仅达到 49-60%（参见 DE 4 203 072）。

这种方法难以工业规模实施，因为在要求的反应条件下，苯甲酸从混合物中升华并堵塞废气管道。

如果 1,2-二氨基苯与苯甲酸烷基酯在酸催化下反应，则形成 N-烷基化的化合物。

一种已知的方法包括在多磷酸存在下使 1,2-二氨基苯与苯甲酸缩合，得到苯并咪唑，再例如用氯磺酸磺化（Am. Chem. Soc. 79, 427(1957)）。

这种方法难以实现工业化，因为涉及到处理粘度很高且价高的多磷酸，是不经济的，该方法中，大量磷酸相进入接收水道并使之超营养化。

另一种方法包括在亚硫酸存在下缩合 1,2-二氨基苯与苯甲醛，得到 2-苯基苯并咪唑，然后磺化；然而，已知，在这样条件下，形成不需要的次要产物 1-苄基-2-苯基苯并咪唑，而且它们很难分离。

磺化步骤同样存在问题，因为，在其它次要组分中，还形成异构磺酸，该组分很难分离。而且，这一合成获得的产物常常是变色形式，意味着该产物不适合化妆品领域要求的应用。

因此，仍需要一种方法，能以高纯度和高收率制备 2-苯基苯并咪唑-磺酸，同时，这种方法容易实施。所以，本发明目的是提供一种新颖的制备 2-苯基苯并咪唑磺酸的方法。

令人惊奇的是，目前发现离析的 3,4-二氨基苯磺酸能与苯甲醛和磺酸反应，

产生 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸，并能以高收率和高纯度获得该产物。还可以在从含水介质中一次再溶解后，该产物为高纯度，尤其是亮白，能够用于化妆品用途。

由现有技术领域的描述是无法预测这种方法的。

因此，本发明提供一种制备 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸的方法，其特点在于，在水溶液中，pH 为 4-7 下每摩尔 3,4-二氨基苯磺酸与 0.9-1.5 摩尔苯甲醛和 1.0-3.0 摩尔 SO_2 、或包含 1.0-3.0 摩尔 SO_2 的试剂反应，产生的产物还可以通过加入氧化剂进行提纯。

在此需要的 3,4-二氨基苯磺酸迄今尚不能从工业上得到；然而，通过磺化 1,2-二氨基苯来制备该化合物的一种新的方法可以大量制备该化合物，因此具有在此所述的技术上的优势。

按本发明方法，在一较好实施方案中，开始，在 3,4-二氨基苯磺酸的含水悬浮液中加入足够的碱，使任何粘附的硫酸和磺酸一样被中和。合适的碱是 LiOH 、 NaOH 、 KOH 、锂、钠或钾的碳酸盐或碳酸氢盐、 MgO 、 MgCO_3 ，但也可以使用有机碱，如三烷基胺或吡啶，以化学计量量或作为百分之几的添加剂和与其它碱的混合物使用。

NaOH 和 KOH 为优选的碱。

总之，由粘附和包含的酸量来调节碱量，pH 应在 7-4 之间，在 6-5 范围为宜。

水的用量同样并不严格，一方面根据可搅拌性，另一方面根据为达到最高的时空收率的最高浓度来选择。

水的特定量为每摩尔原料 0.5-3 升水，1-1.5 升为宜。

然后，亚硫酸作为含 SO_2 的试剂，较好以其碱金属盐形式如 NaHSO_3 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或 Na_2SO_3 加入，尽管也可以对 SO_2 以气态形式计量加入并就地与碱反应。

亚硫酸盐的作用有两个：

一方面，用作反应组分的苯甲醛以形成亚硫酸盐加成物的中间体转化为水溶性形式，使反应可以在均匀介质中进行；另一方面，亚硫酸盐用作对最初形成的 2-苯基苯并咪唑磺酸的氧化剂；然后，2-苯基苯并咪唑磺酸转化为需要的苯基苯并咪唑磺酸。

使用的盐宜为 NaHSO_3 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 或 Na_2SO_3 。与任何 SO_2 一样，这些盐以相应于每摩尔二氨基苯磺酸 1-3 摩尔 SO_2 的量加入，较好是 1.1-2.5 摩尔，最好在 1.2-2.2 摩尔/摩尔范围。

最后，加入约化学计量量的苯甲醛。

如果摩尔比例太低，收率下降，并且过量的苯甲醛会导致废水被该过量苯甲醛污染。一般，采用的摩尔比为 0.85-1.5，0.9-1.1 为宜，优选为 1.05-1.1 摩尔/摩尔。

在 25-130℃ 实施该方法，较好在 50-90℃ 范围，最好在 60-80℃。该过程对温度变化不敏感，但温度不应太低，否则反应进行得太慢；在明显高于 100℃ 的处理温度下，需要使用加压设备。

本领域的技术人员如使用 IR 光谱、HPLC、薄层色谱或类似的分析方法能容易地确定在选择范围内的需要的反应时间。在 60-80℃ 范围，进行反应的时间一般在 0.5-2 小时范围。

采用本领域技术人员已知的方法可除去少量固体和/或混浊物，例如，用活性炭、硅胶、纤维素粉、高岭土或类似助剂处理，助剂能在如过滤、离心、膜渗析和类似方法处理后分离出。

较好的，使用还能从溶液除去变色的次要组分的吸附剂；最合适的是各种标准商品类型的活性炭例如 Norite。

过滤后的清彻溶液用酸进行酸化。适于进行酸化用的酸是硫酸、以及盐酸或乙酸。已经证实使用乙酸特别成功。

通过控制合适的温度和/或加入晶种，沉淀出需要的产物，并转变为特别容易过滤的形式。这种类型的方法为本领域技术人员所了解。

最后，通过过滤、离心或类似的方法分离产物，洗涤(以除去盐)，并干燥或在湿态下进一步处理。

如果得到的纯度，尤其是光学方面仍不能满足要求，可将产物再溶解在碱中，或用少量氧化剂进行处理。可使用的合适氧化剂的例子有： KMnO_4 、 FeCl_3 、氯碱液、过氧化氢、也可用和脲或硼酸钠的加成物、 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 、活性氧。

优选高锰酸钾。其用量为每摩尔 0.5-3 克，1-2 克/摩尔为宜。

反应后，宜分离和溶解产物；然后加入氧化剂，该混合物用一种上述的吸附剂进行澄清、分离，通过酸化使提纯后的产物沉淀出。

然而，如果使用足够纯的 3,4-二氨基苯磺酸，大多数情况下，可以无需加入氧化剂。

如果使用上述 1,2-二氨基苯磺酸，这种方法足以获得满足大多数要求的产物。

与此不同，通过 2-硝基苯胺-4-磺酸在 Raney 镍催化剂或 Pd/C 在水溶液中加氢获得 1,2-二氨基苯磺酸溶液，并从该溶液不分离出磺酸，这样，1,2-二氨基苯

磺酸溶液得到的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸粗产物必须至少再沉淀 3 次，大多数情况下 4-5 次，以满足化妆品工业的纯度要求，尤其是对纯白色方面的要求。

因此，本发明还提供了本发明的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸在化妆品制备中的用途。

实施例 1

首先加入 1250 毫升水，再加入 1.0 摩尔 3,4-二氨基苯磺酸(约 50%浓度，硫酸-润湿的；由 1,2-二氨基苯和硫酸制得)。

滴加足够的 NaOH(45-50%浓度)，形成清彻溶液，调节 pH 至 5.5。加入 200 克 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ，该混合物加热至 60℃，逐渐滴加 116 克(1.08 摩尔)苯甲醛。此混合物加热至 80℃，搅拌 1 小时，用 8 克活性炭进行澄清，过滤后，滤除活性炭，在 80℃用酸进行酸化(例如用乙酸)。

搅拌该混合物直至冷却，抽吸过滤，用水洗涤。

得到 320 克湿产物，由此获得 245 克干产物(收率：89.3%)。

对大多数用途，这一产物的纯度已足够。

如果要求特别纯和特别白的产物，上述产物可以溶解在稀 NaOH(或不进行中间干燥)中，加入几克高锰酸钾，与活性炭一起加热，并澄清，并通过酸化再次沉淀。

然后，得到 240 克干产物(收率：98.0%)。