

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52401

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.VI.1964 (P 105 042)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.XI.1966

Kl. 12 q, 32/20

MKP C 07 ^{c 97/10}

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: mgr inż. Bogdan Morawski

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

Sposób wytwarzania 5-podstawionych 2-aminobenzofenonów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 2-aminobenzofenonów podstawionych w pozycji 5, które znajdują zastosowanie jako półprodukty w syntezie organicznej. Ogólnie stosowaną metodą otrzymywania 5-podstawionych 2-aminobenzofenonów jest kondensacja odpowiednich amin aromatycznych lub ich benzoilowych pochodnych z chlorem benzoilu wobec bezwodnego chlorku cynku. Z produktów kondensacji na drodze hydrolizy otrzymuje się odpowiednie pochodne 2-aminobenzofenonu.

Znane metody oparte na tej zasadzie prowadzą do wytworzenia pochodnych 2-aminobenzofenonu z niską wydajnością, rzędu kilku lub kilkunastu procent. Na przykład, w metodzie opisanej w J. Chem. Soc. 1952, 2205, 1 mol monobenzoilowej pochodnej aminy ogrzewa się w ciągu 4 godzin z 1 molem chlorku benzoilu w temperaturze 220°C z dodatkiem chlorku cynku jako katalizatora w ilości 5% w stosunku do ogólnej ilości wagowej reagentów, po czym produkt kondensacji hydrolizuje się wodnym roztworem kwasu siarkowego aż do całkowitego wydzielenia kwasu benzoowego. Wydajność 2-amino-5-chlorobenzofenonu wynosi w tej metodzie 15%. Wyodrębnienie tego produktu wobec dużych ilości zanieczyszczeń o charakterze smół wymaga stosowania szeregu dodatkowych operacji, a mianowicie destylacji nieprzereagowanej aminy z parą wodną, ekstrakcji głównego produktu oraz kilkakrotnej jego krystalizacji.

2

Stwierdzono, że 5-podstawione pochodne p-aminobenzofenonu można otrzymać z dużą wydajnością z uniknięciem tworzenia się w czasie reakcji niepożądanych produktów ubocznych, o ile do reakcji użyje się chlorku cynku w ilości ponadkatalitycznej, to jest co najmniej 16% wagowych w stosunku do ogólnej ilości wagowej reagentów, jednak nie więcej niż 20% wagowych.

Stwierdzono również, że dalsze zwiększanie ilości chlorku cynku ponad 20% w stosunku do ogólnej ilości wagowej reagentów powoduje zmniejszanie się wydajności produktu.

Po przeliczeniu ilości wagowych na ilości mola okazało się, że podana według wynalazku ilość 16—20% wagowych chlorku cynku równoważna jest 0,5—0,6 mola na 1 mol podstawionej aminy aromatycznej, a więc, że obecność chlorku cynku w reakcji nie odgrywa tylko roli katalitycznej.

Sposobem według wynalazku proces benzoilowania i kondensacji prowadzi się stosując na 1 mol podstawionej aminy aromatycznej 2—2,1 mola chlorku benzoilu i 0,5—0,6, najkorzystniej 0,6 mola bezwodnego chlorku cynku, w temperaturze do 220°C i w czasie 30—60 minut, zależnie od rodzaju aminy, po czym produkt reakcji poddaje się kwaśnej hydrolizie za pomocą roztworu kwasu siarkowego lub mieszaniny roztworu kwasu siarkowego i octowego w temperaturze 120—125°C w czasie 6—8 godzin, w wyniku której otrzymuje się pochodne 2-aminobenzofenonu. Z roztworu po hydro-

lizie albo wydziela się najpierw kwas benzoowy stosując powolne rozcieńczanie roztworu lodem do całkowitego wytrącenia i oddzielenie z roztworem kwasu benzoowego, a następnie do całkowitego wytrącenia pochodnej 2-aminobenzofenonu, lub też wydziela się 2-aminobenzofenon łącznie z kwasem benzoowym, który następnie wymywa się wodnymi roztworami alkaliów. Otrzymany produkt 5-podstawionego 2-aminobenzofenonu przemycia się wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Sposobem według wynalazku otrzymuje się 5-podstawione 2-aminobenzofenony z wysoką wydajnością rzędu 90%, o wysokiej czystości, w sposób szczególnie ekonomiczny. Sposób ten nadaje się również do wykorzystania w skali przemysłowej.

Sposób według wynalazku objaśniają niżej podane przykłady wytwarzania 5-podstawionych 2-aminobenzofenonów, przy czym podane w nich części oznaczają części wagowe.

Przykład I. Do 146 części chlorku benzoilu ogrzewanego do temperatury 132°C dodaje się porcjami w czasie 25 minut 64 części p-chloroaniliny. Wytworzoną masę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 45 minut do temperatury 190°C, a do otrzymanej cieczy w temperaturze 190—192°C dodaje się porcjami w ciągu 20 minut 41 części bezwodnego chlorku cynku. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się powoli w ciągu 1 godziny do temperatury 220°C, chłodzi do temperatury około 100°C i ekstrahuje wrzącą wodą w ilości 1600 części. Z ekstraktów wodnych wyodrębnia się kwas benzoowy. Otrzymany po ekstrakcji produkt jest substancją krystaliczną. Produkt kondensacji poddaje się hydrolizie przez ogrzewanie go z 180 częściami 80% kwasu octowego i 515 częściami 74% kwasu siarkowego w temperaturze 120—123°C w czasie 6—8 godzin.

Tworzący się w czasie pierwszego i drugiego etapu reakcji kwas benzoowy usuwa się częściowo ze środowiska reakcji na drodze sublimacji. Po zakończeniu hydrolizy otrzymany gorący roztwór wylewa się do 500 części lodu i po dokładnym wymieszaniu odsącza się lub odwirowuje wytrącony kwas benzoowy. Z przesączu przez dodanie porcjami dalszych 1800 części wody z lodem wytrąca się 2-amino-5-chlorobenzofenon. Otrzymany produkt odwirowuje się lub odsącza, przemycia dokładnie wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50—60°C. Otrzymuje się 49 części suchego 2-amino-5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 96—98°C. Z przesączu oraz przy oczyszczaniu surowego kwasu benzoowego uzyskuje się dodatkowo 4 części 2-amino-5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 96—98°C.

Łącznie otrzymuje się 53 części 2-amino-5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 96—98°C, co stanowi 91% wydajności teoretycznej. Produkt przekrystalizowany z 4-krotnej ilości metanolu z dodatkiem węgla aktywowanego posiada temperaturę topnienia 98—100°C. W celu sprawdzenia obecności pochodnych 2-benzoilaminobenzofenonu w pośrednich produktach hydrolizy surowy pro-

dukt otrzymany w wyniku kondensacji poddaje się hydrolizie przez ogrzewanie z 900 częściami 63% kwasu siarkowego w temperaturze 120—123°C w ciągu 55 minut. Roztwór po hydrolizie wylewa się powoli do 1000 części lodu. Po rozpuszczeniu się lodu odsącza się surowy produkt i przemycia dokładnie wodą. Surowy produkt przekrystalizowuje się z 8-krotnej ilości metanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Otrzymuje się 69 części 2-benzoilamino 5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 106—108°C z wydajnością 82% teoretycznej.

Przykład II. Do 88 części chlorku benzoilu ogrzewanego do temperatury 94—96°C dodaje się porcjami 32 części p-toluidyny w ciągu 20—25 minut. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się podczas 45 minut do temperatury 170°C i do wytworzonej cieczy dodaje się porcjami 24,5 części bezwodnego chlorku cynku w ciągu 25 minut w temperaturze 168—175°C. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 30 minut do temperatury 220°C, chłodzi do temperatury około 100°C i ekstrahuje trzykrotnie wrzącą wodą w łącznej ilości 1000 części. Z ekstraktu wodnego wyodrębnia się kwas benzoowy. Produkt kondensacji poddaje się hydrolizie przez ogrzewanie z 82 częściami 80% kwasu octowego i 235 częściami 74% kwasu siarkowego w temperaturze 120—123°C w ciągu 6 godzin. Po zakończeniu hydrolizy gorący roztwór wylewa się do 300 części lodu i po dokładnym wymieszaniu zawiesiny odsącza się surowy kwas benzoowy. Do otrzymanego przesączu mieszanego i chłodzonego przez dodawanie lodu dozuje się stężony roztwór wodny węgla sodu do osiągnięcia pH = 4. Wytrącony produkt odsącza się lub odwirowuje, przemycia wodą w celu usunięcia soli nieorganicznych i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30—40°C. Otrzymuje się 28,5 części 2-amino-5-metylobenzofenonu o temperaturze topnienia 61—63°C, co stanowi 89% wydajności teoretycznej. Próbką przekrystalizowana z metanolu posiada temperaturę topnienia 64—66°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 5-podstawionych 2-amino-benzofenonów na drodze reakcji podstawionych amin aromatycznych z chlorkiem benzoilu wobec bezwodnego chlorku cynku w temperaturze 220°C, **znamienny tym**, że 5-podstawione aminy aromatyczne benzoiluje się i poddaje kondensacji z bezwodnym chlorkiem cynku w czasie 30—60 minut przy zachowaniu stosunków molowych amin aromatycznych do chlorku cynku jak 1 : 0,5 — 0,6, najkorzystniej 0,6, po czym uzyskany produkt kondensacji poddaje się w znany sposób hydrolizie roztworem kwasu siarkowego lub mieszaniną roztworu kwasu siarkowego z roztworem kwasu octowego, a z roztworu po hydrolizie wydziela się 5-podstawione 2-aminobenzofenony na drodze frakcjonowanego wytrącania, po czym przemycia wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem.