



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.06.78 (P.207800)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.01.80

Opis patentowy opublikowano: 25.07.1983

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.³ C07C 65/32

Twórca wynalazku: Jan Krzysztof Rumiński

Uprawniony z patentu: Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń (Polska)

Sposób wytwarzania nowych 3',5'-dwupodstawionych kwasów
2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoesowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3',5'-dwupodstawionych kwasów 2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoesowych o ogólnym wzorze 1, w którym R i R¹ oznaczają rodniki alkilowe, Ym oznacza atom wodoru lub halogen, a m oznacza liczbę całkowitą od 1—4.

Związki te stanowią produkty pośrednie w syntezie podstawionych aminofenoli, połączeń typu dwu- i trójarylometanu, wykazujących działanie bakteriostatyczne i wskaźników pH. Niektóre z tych kwasów służą do otrzymywania innych, trudnodostępnych kwasów 2-aroilobenzoesowych, będących produktami pośrednimi w syntezie indykatorów i barwników antrachinonowych.

Znany jest z literatury sposób otrzymywania kwasów 2-(4'-hydroksyaroilo)benzoesowych, polegający na reakcji 2-karboksybenzoilowania pochodnych fenolu bezwodnikiem ftalowym lub jego pochodnymi metodą Friedel-Craftsa wobec związków typu kwasów Lewisa jako środków kondensujących.

Znany jest również z publikacji „Enzyklopedie chemie” — Ullmann F. Schmidt W., Berichte 52, 2098 (1919) sposób otrzymywania kwasu 2-(4'-hydroksy-3'-metylobenzoilo)benzoesowego polegający na reakcji o-krezolu z bezwodnikiem ftalowym, prowadzonej wobec bezwodnego chlorku glinowego w środowisku sym tetrachloroetanu w temperaturze 115—130°C w ciągu 3 godzin. Produkt reakcji, zawierający mieszaninę kwasów 2-(4'-hydroksy-3'-

2

-metylobenzoilo)benzoesowego i 2-(2'-hydroksy-3'-metylobenzoilo)benzoesowego poddaje się frakcyjnej krystalizacji z nitrobenzenu, w wyniku której wykrystalizowuje czysty izomer p-acylowej pochodnej o temperaturze topnienia 224—226°C.

Podobnie otrzymuje się 2'-4'-i 5'-metylowe analogi kwasu 2-(2'-hydroksybenzoilo)benzoesowego.

W przypadku kondensacji z p-krezołem, jak też z p-etylofenolem, otrzymuje się jednorodne kwasy 2-(2'-hydroksy-3'-metylobenzoilo)benzoesowy i 2-(2'-hydroksy-3'-etylobenzoilo)benzoesowy.

Niedogodnością reakcji z o- lub m- podstawionymi pochodnymi fenoli jest konieczność rozdzielania powstających mieszanin izomerycznych produktów przez frakcyjne wytrącanie lub frakcyjną krystalizację.

Podobnie też należy oddzielać tworzące się ubocznie takie produkty jak 3,3-diaryloftalidy względnie podstawione pochodne fluoranu od kwasów 2-aroilobenzoesowych. Wydajność wyżej wymienionych procesów nie przekracza zwykle 50%.

Nowe 3',5'-dwupodstawione kwasy 2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoesowe o ogólnym wzorze 1, w którym R, R¹ i Ym mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się sposobem według wynalazku w wyniku reakcji pochodnej fenolu o ogólnym wzorze 2, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, z co najmniej równomolową ilością bezwodnika ftalowego lub jego pochodnej o ogólnym wzorze 3, w którym Ym ma wyżej podane znaczenie. Reakcję

proceedzi się w środowisku chlorowcoalkanów lub nitroalkanów, wobec bezwodnych środków kondensujących typu kwasów Lewisa, w temperaturze 30–160°C, w czasie 1–6 godzin.

Stwierdzono, że reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku 1,2-dwuchloroetanu, 1,1,2,2-czterochloroetanu lub nitrometanu z kilkakrotnym moliowym nadmiarem bezwodnego chlorku glinowego przy intensywnie prowadzonym mieszanii reagentów, bez dostępu wilgoci, w temperaturze 30–80°C w czasie 1–3 godzin. Mieszaninę poreakcyjną rozkłada się przez dodanie lodu, a następnie oddziela rozpuszczalnik oraz nieprzereagowany fenol przez destylację z parą wodną. Z wydzielonego ciała stałego ekstrahuje się następnie 3',5'-dwupodstawiony kwas 2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoesowy za pomocą roztworu alkalicznego.

Proces ten prowadzi się korzystnie w warunkach destylacji z parą wodną w środowisku słabo alkalicznym w celu oddzielenia pozostałej ilości nieprzereagowanego fenolu. Wolny 3',5'-dwupodstawiony kwas 2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoesowy wydziela się z roztworu alkalicznego przez zakwaszenie do pH3. Uzyskuje się produkt z wysoką wydajnością, wynoszącej około 80% wydajności teoretycznej.

W przypadku konieczności stosowania wysokiej czystości 3',5'-dwupodstawionego kwasu 2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoesowego oczyszcza się go dodatkowo znanymi sposobami, korzystnie przez krystalizację z układu kwas octowy-woda.

Sposób według wynalazku utrudnia przebieg reakcji ubocznej, jaką jest wtórna kondensacja 3',5'-dwupodstawionego kwasu 2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoesowego z cząsteczką podstawionego fenolu, prowadzącej do powstawiania 3,3-dwuaryloftalidu, co pozwala na otrzymanie kwasu o znacznej jednorodności i w efekcie umożliwia jego zastosowanie bez dalszego oczyszczania do szeregu syntez organicznych.

Ponadto istnieje możliwość uzyskania wysokiego stopnia przereagowania 2,6-dwupodstawionego fenolu, gdyż w trakcie wyodrębnienia produktu głównego można odzyskiwać prawie całą ilość nieprzereagowanego fenolu oraz rozpuszczalnika i zwracać je do analogicznych kolejnych syntez, obniżając materiałochłonność i pracochłonność procesu.

Nowe 3',5'-podstawione 2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoesowe, należące do grupy 4-hydroksyacylowych pochodnych fenoli są substratami w syntezie między innymi pochodnych fenoloftaleiny, co odróżnia je w sposób zasadniczy i korzystny od znanych z literatury kwasów 2-aroilobenzoesowych takich, jak 4',4'- i 5'-metylowe analogi kwasu 2-(2'-hydroksybenzoilo)benzoesowego i kwas 2-(2'-hydroksy-5'-etylobenzoilo)benzoesowy, które takich produktów tworzyć nie mogą.

Ponadto nowe 3',5'-dwupodstawione kwasy 2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoesowe, wytworzone sposobem według wynalazku, nie ulegają reakcjom elektrofilowego podstawiania takim, jak: halogenowanie, sulfonowanie, nitrowanie czy sprzęganie. Wymieniona właściwość nowych 3',5'-dwupodstawionych kwasów 2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoesowych wykorzystywana jest między innymi w syn-

tezie indykatorów pH typu fenoloftaleiny z zastosowaniem agresywnych środków kondensujących takich, jak stężony lub dymiący kwas siarkowy.

Sposób według wynalazku ilustrują, bliżej następujące przykłady, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Bezwodny, dokładnie sproszkowany chlorek glinowy w ilości 40,0 g (0,3 mola) dodaje się w ciągu 5 minut do mieszaniny 14,8 g (0,1 mola) bezwodnika ftalowego, 12,2 g (0,1 mola), 2,6-ksylenolu i 100 ml 1,1,2,2-czterochloroetanu.

Następnie mieszaninę reakcyjną umieszcza się w łaźni glicerynowej o temperaturze 51°C pod chłodnicą zwrotną z zabezpieczeniem przed dostępem wilgoci i ogrzewa przy intensywnym mieszanii w ciągu 2 godzin. Temperatura mieszaniny reakcyjnej powinna wynosić około 46°C. Do jednorodnej, ciemnopomarańczowej mieszaniny poreakcyjnej, ochłodzonej do 15°C dodaje się 150 g rozdrobnionego lodu i przez ostrożne mieszanie doprowadza się do rozkładu kompleksu. Mlecznożółtą mieszaninę poddaje się destylacji z parą wodną, zbierając oddzielnie mieszaninę rozpuszczalnika z wodą jako pierwszą frakcją oraz niewielką ilość żółtawej, nie mieszającej się z wodą cieczy jako drugą frakcję.

Pozostałość w kolbie po ochłodzeniu do temperatury pokojowej przesącza się, a osad zwraca do kolby i po dodaniu nadmiaru 5% roztworu wodnego Na_2CO_3 poddaje się powtórnie destylacji z parą wodną w ciągu 0,5 godziny. Utworzoną zawiesinę z kolby destylacyjnej przesącza się, a żółto-brązowy przesącz po ochłodzeniu zakwasza się przy intensywnie prowadzonym mieszanii do odczynu słabo kwaśnego. Po 24 godzinach wydzielony osad odsącza się. Uzyskuje się surowy osad kwasu 2-(3',5'-dwumetylo-4'-hydroksybenzoilo)benzoesowego w ilości 21,4 g, co stanowi około 79% wydajności teoretycznej. Po oczyszczeniu przez krystalizację z układu kwas octowy-woda uzyskuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 229,5–230,0° z poprawką.

Widmo NMR(CD_3) $_2\text{SO}$ ze wzorem zewnętrznym HMDSO δ ppm: 2,36 (singlet, 6H), 7,45 (singlet, 2H), 7,48–7,55 (multiplet, 1H), 7,81–7,85 (multiplet, 2H), 8,08–8,19 (multiplet, 1H).

Widmo TLC: R (układ rozwijający toluen : metanol : kwas octowy = 45 : 8 : 4 obj.) = 0,30;

widmo UV: λ_{max} (ϵ_{max}) w roztworze EtOH: 296 (14740) nm; λ_{min} (ϵ_{min}) w roztworze EtOH 254,5 (5100) nm;

widmo JR: ν_{max} w zawiesinie oleju parafinowego oraz heksachlorobutadienu między innymi: 3440, 2910, 2780, 2590, 1704, 1624, 1584, 946, 859, 775, 750, 731, 622 cm^{-1} ;

widmo PMR: δ_{max} w roztworze DMSO- d_6 ze wzorcem zewnętrznym HMDSO 2,36 (singlet, 6H), 7,45(singlet, 2H), 7,48÷7,55(multiplet, 1H) 7,81–7,85(multiplet, 2H), 8,08–8,19(multiplet, 1H) ppm; widmo MS: m/e (intensywność względna między innymi 284(29,85% M^+), 149 (100%).

Przykład II. Do mieszaniny 11,6 g (0,025 mola) bezwodnika tetrabromoftalowego, 50 cm^3 1,1,2,2-tetrachloroetanu i 10 g (0,075 mola) bezwodnego chlorku glinowego dodaje się 3,05 g (0,025 mola) 2,6-ksylenolu i całość ogrzewa się w tempe-

raturze 51°C w ciągu 2 godzin przy intensywnie prowadzonym mieszaniu bez dostępu wilgoci. Ciemnopomarańczową mieszaninę poreakcyjną po ochłodzeniu zadaje się 100 g rozdrobnionego lodu.

Następnie mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji z parą wodną do zaniku zapachu rozpuszczalnika. Nielotną pozostałość po destylacji chłodzi się i przesącza, a osad poddaje się ekstrakcji nadmiarem wodnego roztworu węglanu sodowego w warunkach destylacji z parą wodną. Zielony ekstrakt alkaliczny po przesączeniu zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym uzyskując 9,76 g żółtawego osadu kwasu 2-(3',5'-dimetylo-4'-hydroksybenzoilo)-3,4,5,6-tetrabromobenzoowego, co stanowi 66,7% wydajności teoretycznej. Po oczyszczeniu przez krystalizację z wrzącego kwasu octowego uzyskuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 254,5°C.

Widmo TLC: R_f (układ rozwijający toluen : metanol : kwas octowy = 45 : 8 : 4 obj.) = 0,20;

widmo UV: $\lambda_{\max}$ ($\epsilon_{\max}$) w roztworze EtOH 220(54500), 307(18240) nm, $\lambda_{\min}$ ($\epsilon_{\min}$) w roztworze EtOH 269(7800) nm;

widmo JR: $\nu_{\max}$ w zawiesinie oleju parafinowego oraz heksachlorobutadienu między innymi 3460, 3100, 1725, 1662, 1638, 1587, 1319, 1279, 1192, 1184, 860, 794, 743, 720, 692 cm^{-1} ;

widmo PMR: $\delta_{\max}$ w roztworze $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$ ze wzorcem wewnętrznym TMS 2,24(singlet, 6H), 7,43(singlet, 2H), 7,43(singlet, 2H).

Przykład III. Mieszaninę 28,59 (0,1 mola) tetrachloroftalcowego, 100 cm^3 1,1,2,2-tetrachloroetanu i 12,2 g (0,1 mola) 2,6-ksylenolu zadaje się jednorazowo bezwodnym chlorkiem glinowym w ilości 40 g (0,3 mola). Całość ogrzewa się w temperaturze 51°C w ciągu 1,5 godziny przy intensywnie prowadzonym mieszaniu bez dostępu wilgoci z powietrza. Czerwoną mieszaninę poreakcyjną oziębia się i rozkłada przez dodanie 170 g rozdrobnionego lodu.

Następnie mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji z parą wodną do zaniku zapachu rozpuszczalnika. Nielotną pozostałość po destylacji ochładza się, a wydzielony żółtawy osad oddziela od cieczy i przemywa wodą, po czym poddaje się go ekstrakcji nadmiarem wodnego roztworu węglanu sodowego w warunkach destylacji z parą wodną. Zielony ekstrakt alkaliczny zakwasza się przy

użyciu rozcieńczonego kwasu solnego, w wydzielony osad poddaje się destylacji z parą wodną do zaniku zapachu 2,6-ksylenolu.

Nielotną zawiesinę po ochłodzeniu sączy się, a otrzymany osad poddaje się ponownej ekstrakcji przy użyciu nadmiaru wodnego roztworu węglanu sodowego w warunkach destylacji z parą wodną. Zielonkawy ekstrakt po przesączeniu zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym, co powoduje wydzielenie się kremowego osadu kwasu 2-(3',5'-dimetylo-4'-hydroksybenzoilo)-3,4,5,6-tetrachlorobenzoowego w ilości 26,36 g, co stanowi 65,9% wydajności teoretycznej. Po krystalizacji z rozcieńczonego kwasu octowego uzyskuje się bezbarwne kryształy kwasu o temperaturze topnienia 225,3—225,8°C.

Widmo TLC: R_f (układ rozwijający toluen : metanol : kwas octowy = 45 : 8 : 4 obj.) = 0,20;

widmo UV $\lambda_{\max}$ ($\epsilon_{\max}$) w roztworze EtOH 209(55200), 308(16200) nm; $\lambda_{\min}$ ($\epsilon_{\min}$) w roztworze EtOH 266, 5(5200) nm;

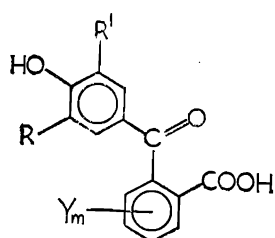
widmo JR: $\nu_{\max}$ w zawiesinie oleju parafinowego oraz heksachlorobutadienu między innymi 3465, 3080, 1728, 1660, 1641, 1588, 1321, 1184, 1121, 803, 742, 718, 663 cm^{-1} ;

widmo PMR: $\delta_{\max}$ w roztworze $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$ ze wzorcem wewnętrznym TMS 2,24(singlet, 6H), 7,43(singlet, 2H) ppm.

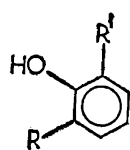
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 3',5'-dwupodstawionych kwasów 2-(4'-hydroksybenzoilo)benzoowych o ogólnym wzorze 1, w którym R i R^1 oznaczają rodniki alkilowe, Ym oznacza atom wodoru lub halogen a m oznacza liczbę całkowitą 1—4, **znamienny tym**, że pochodną fenolu o ogólnym wzorze 2, w którym R i R^1 mają podane znaczenie, poddaje się reakcji z co najmniej równomolową ilością bezwodnika ftalowego lub jego pochodnej o ogólnym wzorze 3, w którym Ym ma wyżej podane znaczenie, w środowisku chlorowcoalkanów lub nitroalkanów, wobec bezwodnych środków kondensujących typu kwasów Lewisa, w temperaturze 30—160°C, w czasie 1—6 godzin.

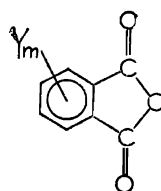
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku 1,2-dwuchloroetanu, 1,1,2,2-czterochloroetanu lub nitrometanu z kilkrotnym molowym nadmiarem bezwodnego chlorku glinowego.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3