



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.07.1971 (P. 149658)

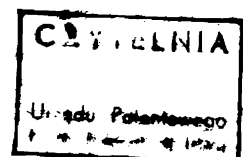
Pierwszeństwo: 27.07.1970 Republika Fede-
ralna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.03.1976

MKP C07c 97/10

Int. Cl.² C07c 97/10



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt nad Me-
nem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania α -aminoketonów acylowanych kwasami dwukarboksylowymi

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania α -aminoketonów acylowanych kwasami dwukarboksylowymi.

Znane są już sposoby wytwarzania α -aminoketonów acylowanych kwasami dwukarboksylowymi. Tak np. w opisie patentowym RFN nr 926 249 opisano sposób wytwarzania N,N'-tereftaloilodwufenacyloaminy z chlorowodoru fenacyloaminy i chloru tereftaloilu. Sposób ten daje żądany produkt kondensacji tylko z niewielką wydajnością, obok licznych produktów ubocznych, jak dwufenyldwuhydropirazyne, dwufenylopirazyne i ciemno zabarwione żywice, które powstają przez samokondensację fenacyloaminy i dają się tylko z trudem odzielić przez przekrystalizowanie.

Obecnie stwierdzono, że acylowane kwasami dwukarboksylowymi α -aminoketony o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza grupę fenylenową albo dwufenylenową, która jest tak umieszczona, że występuje łańcuch sprzężonych wiązań podwójnych pomiędzy graniczącymi z Y grupami karbonylowymi, korzystnie grupę o-fenylową, R oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, korzystnie o 1—4 atomach węgla, R₁ oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenylową, można w prosty sposób otrzymać z dużą czystością i dobrą wydajnością przez reakcję acylowanych kwasami dwukarboksylowymi halogenków α -aminokwasów o ogólnym wzorze 2 lub bis-azolaktonów o ogólnym wzorze 3, w których Y i R mają wyżej podane

2

znaczenie, a X oznacza atom chloru lub bromu, ze związkami o wzorze R₁H, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie w obecności katalizatorów Friedel-Grafts'a.

Potrzebne jako materiały wyjściowe do wytwarzania produktów według wynalazku halogenki kwasów o ogólnym wzorze 2 można otrzymać ze znanych już w literaturze acylowanych kwasami dwukarboksylowymi α -aminokwasów przez reakcję z halogenkami fosforu, np. z pięciochlorkiem fosforu lub pięciobromkiem fosforu, w rozpuszczalnikach, np. w benzenie, toluenie, 1,2-dwuchloroetan, chlorku acetylu lub tlenochlorku fosforu. Korzystnie stosuje się tylko niewielki nadmiar, do około 10%, halogenków fosforu ponad stechiometryczną ilość 2 moli na mol materiału wyjściowego.

Jako temperaturę reakcji stosuje się korzystnie temperaturę wrzenia użytego rozpuszczalnika. Chlorek kwasu można jednak również w niektórych przypadkach wytworzyć już przez zwykłe zmieszanie składników reakcji w temperaturze pokojowej aż do zakończenia wydzielania się HCl.

Nadające się również jako materiały wyjściowe do wytwarzania produktów według wynalazku bis-azolaktony o ogólnym wzorze 3 można otrzymać z acylowanych kwasami dwukarboksylowymi kwasów α -aminokarboksylowych przez działanie bezwodnikami kwasów, np. bezwodnikiem kwasu octowego, lub propionowego. Bezwodniki kwasów stosuje się korzystnie w dużym nadmiarze. Jako tem-

peraturę reakcji stosuje się korzystnie temperaturę wrzenia użytego bezwodnika kwasu.

Jako acylowane kwasami dwukarboksylowymi kwasy α -aminokarboksylowe, które można stosować jako materiały wyjściowe do wytwarzania związków o wzorach 2 i 3, należy np. wymienić N,N'-tereftaloilo-dwu-glicynę, N,N'-tereftaloilo-dwu-alaninę, kwas N,N'-tereftaloilo-dwu- α -aminomasłowy, kwas N,N'-tereftaloilo-dwu- α -aminoizomasłowy, kwas N,N'-tereftaloilo-dwu- α -aminofenylloctowy, N,N'-tereftaloilo-dwu- α -fenyloalaninę, N,N'-oksalilo-dwu-glicynę, N,N'-fumarilo-dwu-glicynę, N,N'-[dwufenylo-4,4'-dwukarbonylo]-dwu-glicynę, N,N'-[4-karbonylo-cynamoilo]-dwu-glicynę, N,N'-[stilbeno-4,4'-dwu-karbonylo]-dwu-glicynę, N,N'-[naftaleno-1,4-dwukarbonylo]-dwu-glicynę, N,N'-[naftaleno-2,6-dwukarbonylo]-dwuglicynę, N,N'-[naftaleno-1,5-dwukarbonylo]-dwu-glicynę, N,N'-[tiofeno-2,5-dwukarbonylo]-dwu-glicynę i N,N'-[furano-2,5-dwukarbonylo]-dwu-glicynę.

W celu wytworzenia według wynalazku związków o ogólnym wzorze 1 miesza się 1 mol halo-genku kwasu o ogólnym wzorze 2, lub 1 mol bis-azolaktanu o ogólnym wzorze 3 z co najmniej 2 molami, korzystnie jednak ze znacznym nadmiarem przeznaczonego do acylowania związku aromatycznego. Do dobrze wymieszanej mieszaniny składników wyjściowych dodaje się co najmniej 2 mole, korzystnie 4—6 moli, drobno sproszkowanego katalizatora Friedel-Crafts'a. Wybór temperatury reakcji i potrzebnego do całkowitego przereagowania czasu reakcji jest uzależniony od reaktywności i rozpuszczalności chlorku kwasu o ogólnym wzorze 2, lub azolaktanu o ogólnym wzorze 3 i przeznaczonych do acylowania związków aromatycznych. Korzystny sposób przeprowadzenia reakcji polega na tym, że składniki reakcji w obecności katalizatorów Friedel-Crafts'a miesza się najpierw w ciągu 15—20 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa w ciągu 5—10 godzin w temperaturze do 120°C, korzystnie 50—80°C.

Jako katalizatory Friedel-Crafts'a można stosować: bromek glinu, czterochlorek cyny, czterobromek cyny, czterochlorek tytanu, pięciochlorek antymonu, chlorek żelazowy, chlorek cynku, trójfluorek boru, trójchlorek boru, a szczególnie korzystnie chlorek glinu.

Szczególnie korzystny sposób przeprowadzenia zastrzeżonego procesu polega na tym, że chlorki kwasów o ogólnym wzorze 2 lub bis-azolaktany o wzorze 3 poddaje się reakcji ze znacznym nadmiarem przeznaczonego do acylowania związku aromatycznego. Przez znaczny nadmiar przeznaczonego do acylowania związku aromatycznego należy rozumieć ilość, która musi być użyta, aby bez potrzeby jednoczesnego użycia rozpuszczalnika można było z przeważnie stałymi chlorkami kwasów uzyskać po dodaniu katalizatora Friedel-Crafts'a układ dający się mieszać w temperaturze pokojowej.

Jeśli stosuje się stałe w temperaturze pokojowej związki aromatyczne, to na 1 mol związków o wzorze 2 i 3 należy ich użyć co najmniej 2 mole i dodać taką ilość jednego z niżej podanych rozpuszczalników aprotycznych, aby po dodaniu kataliza-

tora Fridel-Crafts'a uzyskać mieszaninę reakcyjną dającą się mieszać. Rozpuszczalnikami takimi są: 1,2-dwuchloroetan, dwuchlorometan, obojętne węglowodory, jak eter naftowy lub cykloheksan, szczególnie jednak nitrobenzen i dwusiarczki wę-gla.

Wytworzone sposobem według wynalazku acylowane kwasami dwukarboksylowymi α -aminoketony o ogólnym wzorze 1 stanowią cenne produkty przejściowe do wytwarzania wybielaczy optycznych, np. wymienionych w opisie patentowym RFN nr 926 249, scyntylatorów, absorberów ultrafioletu i środków pomocniczych w technice reprodukcijnej.

Przykład I. 280 części wagowych 100%-owej N,N'-tereftaloilo-dwu-glicyny miesza się w 1760 częściach wagowych benzenu z 410 częściami wagowymi pięciochlorku fosforu w ciągu 5 godzin w temperaturze 25°C. Wytrącony dwuchlorek N,N'-tereftaloilo-dwu-glicyny odsąca się i przemywa go porcjowo 440 częściami wagowymi benzenu. Po wysuszeniu w eksykatorze próżniowym otrzymuje się 310 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 253°C z rozkładem. Całą ilość dwuchlorku przenosi się do 3080 części wagowych benzenu i zadaje, mieszając, 520 częściami wagowymi drobno sproszkowanego, bezwodnego chlorku glinowego. Miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze 25°C, a następnie w ciągu 5 godzin w temperaturze 50°C. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do mieszaniny 296 części wagowych stężonego kwasu solnego i około podwójnej ilości lodu i usuwa użyty w nadmiarze benzen przez destylację z parą wodną. Prawie bezbarwną, stałą N,N'-tereftaloilo-dwu-fenacyloaminę (preparat nr 1 z załączonej tablicy) odsąca się, przemywa wodą do reakcji obojętnej i suszy pod próżnią w temperaturze 100°C. Otrzymuje się 360 części wagowych preparatu nr 1, który po powtórnym rozpuszczeniu i wykrystalizowaniu z dwumetyloformamidu wykazuje stałą temperaturę topnienia 280°—281°C (spiekanie następuje od temperatury 277°C).

Stosując toluen, chlorobenzen, bromobenzen, o-dwuchlorobenzen, 3,4-dwuchlorotoluen i dwufenyl zamiast benzenu, otrzymano związki podane w załączonej tablicy (preparaty nr 2—7).

Przykład II. 73,3 części wagowych 1,4-bis-[5'-hydroksy-okszazolilo-2']-benzenu (bis-azolaktanu N,N'-tereftaloilu-dwu-glicyny) dysperguje się w 470 częściach wagowych benzenu i po dodaniu 240 części wagowych bezwodnego chlorku glinu miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 25°C i w ciągu dalszych 4 godzin w temperaturze 80°C. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do mieszaniny 120 części wagowych stężonego kwasu solnego z około podwójną ilością lodu i usuwa nadmiar benzenu przez destylację z parą wodną. Po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu pod próżnią uzyskuje się 85 części wagowych surowej N,N'-tereftaloilo-dwu-fenacyloaminy (preparat nr 1 w tablicy).

Przykład III. 91 części wagowych N,N'-tereftaloilo-dwu-alaniny w 752 częściach wagowych 1,2-dwuchloroetanu miesza się ze 123 częściami wagowymi pięciochlorku fosforu w ciągu 5 godzin

Tablica
Związki o ogólnym wzorze 4

Preparat nr	R	R ₁	Temperatura topnienia °C	Środek oczyszczający
1	H	wzór 5	280—281	dwumetyloformamid
2	H	wzór 6	293—296	—, —
3	H	wzór 7	298—299	—, —
4	H	wzór 8	280—281	—
5	H	wzór 9	264—265	dwumetyloformamid
6	H	wzór 10	258—261	—, —
7	H	wzór 11	306—307	—, —*)
8	—CH ₃	wzór 5	234—235	n-butanol
9	—CH/ /CH ₃ /2	wzór 5	266	dwumetyloformamid

*) Reakcję Friedel-Crafts'a przeprowadzono w chloroku etylenu.

w temperaturze 25°C. Odsąca się wytrącony żółtawy dwuchlorek N,N-tereftaloilo-dwu-alaniny, przemycza benzenem i osad przenosi się z sączką do 800 części wagowych benzenu. Po dodaniu 240 części wagowych bezwodnego chlorku glinu miesza się mieszaninę reakcyjną w ciągu 20 godzin w temperaturze 50°C. Następnie wlewa się ją do mieszaniny 143 części wagowych stężonego kwasu solnego z około podwójną ilością lodu i usuwa nadmiar użytego benzenu przez destylację z parą wodną. Jasnobrązową, stałą N,N'-tereftaloilo-dwu- α -(metylo)-fenacyloaminę (preparat nr 8 w tablicy) odsąca się, przemycza wodą do reakcji obojętnej i suszy pod próżnią w temperaturze 100°C. Otrzymuje się 124 części wagowe związku nr 8, który po powtórным rozpuszczeniu i wykrystalizowaniu z n-butanolu wykazuje niezmienną temperaturę topnienia 234°—235°C.

Przykład IV. 111,6 części wagowych N,N'-tereftaloilo-dwu-waliny w 600 częściach objętości-

wych benzenu miesza się ze 123 częściami wagowymi pięciochlorku fosforu w ciągu 5 godzin w temperaturze 25°C, przy czym występuje lekkie żółte zabarwienie. Wytrącony chlorek kwasu odsąca się, przemycza benzenem i jeszcze wilgotny przenosi do 1050 części objętościowych benzenu. Dodaje się porcjami 156 części wagowych sproszkowanego chlorku glinu i miesza w ciągu 18 godzin w temperaturze 25°C i w ciągu dalszych 5 godzin w temperaturze 50°C. Produkt reakcji przenosi się na lód i zadaje 75 częściami objętościowymi kwasu solnego. Nadmiar benzenu usuwa się przez destylację z parą wodną. Z pozostałości odsąca się wydzielony produkt, przemycza się wodą i suszy. Otrzymuje się 126 części wagowych związku nr 9.

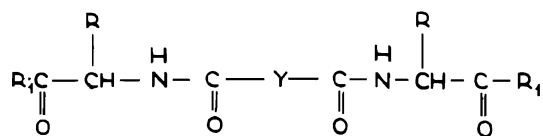
Analogicznie jak opisano w powyższych przykładach otrzymuje się związek o wzorze 12, o temperaturze topnienia 265—270°C (z rozkładem) z dwumetyloformamidu.

Zastrzeżenia patentowe

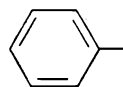
1. Sposób wytwarzania α -aminoketonów acylowanych kwasami dwukarboksylowymi o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza grupę fenylenową albo dwufenylenową, która jest tak umieszczona, że występuje łańcuch sprzężonych wiązań podwójnych pomiędzy graniczącymi z Y grupami karbonylowymi, R oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R₁ oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenylową, **znamienny tym**, że acylowane kwasami dwukarboksylowymi halogenki kwasów α -aminokarboksylowych o ogólnym wzorze 2 lub bis-azolaktyny o ogólnym wzorze 3, w którym Y i R mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru lub bromu, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze R₁H, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, w obecności katalizatorów Friedel-Crafts'a.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze do 120°C.

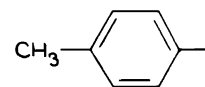
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50°—80°C.



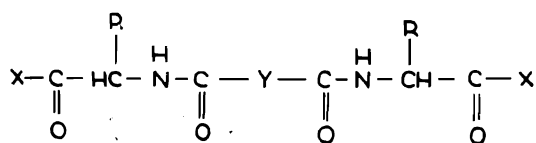
WZÓR 1



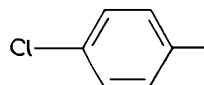
WZÓR 5



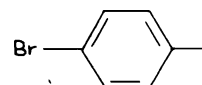
WZÓR 6



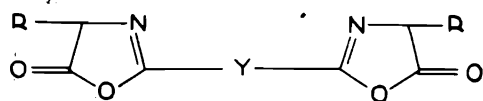
WZÓR 2



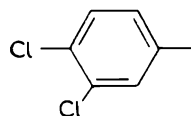
WZÓR 7



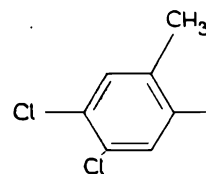
WZÓR 8



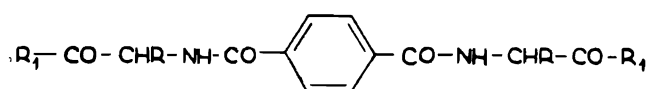
WZÓR 3



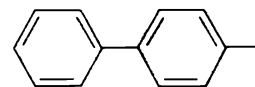
WZÓR 9



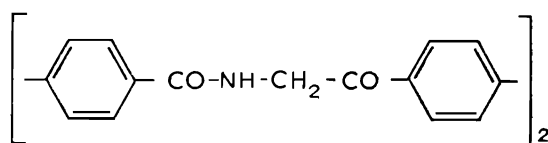
WZÓR 10



WZÓR 4



WZÓR 11



WZÓR 12