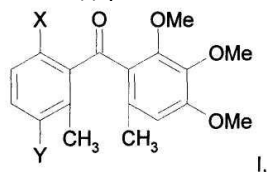


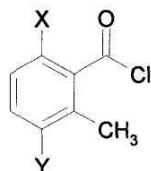
Спосіб одержання бензофенонів формули I



I,

у якій X може означати хлор, гідрокси, метоксі або C₁-C₆-алкілкарбонілокси та Y може означати хлор або бром,

взаємодією хлорангідриду кислоти формули II



II,

у якій X та Y мають вищенаведене значення, з 3,4,5-триметокситолуолом, який відрізняється тим, що реакцію проводять у присутності:

а) ароматичного вуглеводню як розріджувач, причому розріджувач вибраний із групи, що включає хлорбензол, бензотрифторид і нітробензол, та

б) від 0,01 до 0,2мол.% залізного каталізатора, у перерахунку на хлорангідрид кислоти,

с) при температурі, що знаходиться в діапазоні між 60°C і точкою кипіння відповідного розріджувача.

Бензофенони формули I відомі [з європейської заявки EP-A 897 904]. Ацилювання за Фріделем-Крафтсом проводиться при цьому з стехіометричними кількостями хлориду алюмінію або пентоксиду фосфору. Як розріджувач застосовуються при цьому низькокиплячі сполуки, такі, як дихлорметан або бензол. Ці способи при їх технічній реалізації приводять до численних проблем. Зокрема, недолік полягає у водній обробці та утворенні великих кількостей відпрацьованих вод, що містять алюміній, відповідно, фосфор.

[У міжнародній заявці WO 01/51440] описується спосіб одержання бензофенонів формули I, що проводиться в присутності хлориду заліза(III) і великих кількостей графіту. Як розріджувач застосовується 1,2-дихлоретан. Вихід виділеного бензофенону становить тільки приблизно 72%. Крім того, відділення графіту потребує додаткової стадії фільтрування.

Завданням даного винаходу є розробка економічного та селективного способу одержання бензофенонів формули I, що проводиться з каталітичною кількістю каталізатора за Фріделем-Крафтсом та одночасно забезпечує високий вихід у об'єм/час.

Несподіваним чином було встановлено, що наявні в рівні техніки недоліки можуть бути усунуті, якщо реакцію проводять у присутності:

а) ароматичного вуглеводню як розчинник, вибраного із групи, що включає хлорбензол, бензотрифторид і нітробензол, та

б) від 0,01 до 0,2мол.% залізного каталізатора, у перерахунку на хлорангідрид кислоти,

с) при температурі, що знаходиться у діапазоні між 60°C і точкою кипіння відповідного розріджувача.

Як залізний каталізатор, як правило, застосовують тонкоподрібнений залізний порошок або солі заліза(III). Кращий оксид заліза(III) і особливо кращий хлорид заліза(III).

Як розріджувач придатні висококиплячі та при умовах реакції інертні вуглеводні, такі, як, наприклад, хлорбензол, бензотрифторид і нітробензол. Особливо кращі галогеновані ароматичні вуглеводні та, зокрема, хлорбензол.

Застосування висококиплячого розріджувача має ту перевагу, що соляна кислота, що утворюється при реакції, може бути вилучена за допомогою потоку інертного газу, що переважно пропускається через реакційну суміш, без виникнення вартих згадування втрат розріджувача. З прикладу одержання видно, що стріпінгом інертним газом можна значно скоротити час реакції. Таким чином, навіть при дуже малих кількостях каталізатора, наприклад, менших ніж 0,1мол.%, час реакції може складати менш ніж 10 годин, без великих втрат виходу. Як інертний газ придатні інертні газу, такі, як аргон, повітря та, краще, азот. Потік інертного газу бажано пропускається через реакційну суміш. Бажаний, наприклад, як можливо більш тонкий розподіл частинок газу в реакційній суміші. Це може бути забезпечено соплом або роздувним кільцем, причому ці засоби розміщені під мішалкою. Кількість газу, що пропускається через реакційну суміш, орієнтується, насамперед, на кількість реакційної суміші. На моль хлорангідриду кислоти вводять до 5л/год. інертного газу.

Застосування розріджувача відповідно до винаходу має ще перевагу у тому, що ацилювання за Фріделем-Крафтсом може проводитися при більш високих температурах, внаслідок чого можна також скоротити час реакції. Загалом, діапазон температур становить від 60°C до точки кипіння розріджувача. Переважно працюють у діапазоні від 80 до 150°C.

Залізний каталізатор застосовується в молярному співвідношенні від 0,01 до 0,2мол.%, у перерахунку на хлорангідрид кислоти. Переважно застосовують від 0,03 до 0,1мол.% каталізатора.

Далі 3,4,5-триметокситолуол, як правило, застосовується в молярному співвідношенні від 1 до 3, у перерахунку на хлорангідрид кислоти. Бажано застосовується невеликий надлишок, від 1,05 до 1,4 молярних еквівалентів, 3,4,5-триметокситолуолу.

В одній кращій формі виконання способу відповідно до винаходу 3,4,5-триметокситолуол подається, в разі потреби, у розріджувачі та залізний каталізатор і хлорангідрид кислоти додається, в разі потреби, у розріджувачі впродовж часу від 0,5 до 20 годин, бажано, від 4 до 6 годин залежно від вибраної температури

реакції. Залізний каталізатор бажано додається розчиненим у хлорангідриді кислоти.

Зворотний порядок (дозування 3,4,5-триметокситолуолу) як одноємнісний варіант має переваги щодо застосовуваного устаткування, якщо вже хлорангідрид кислоти одержують у тій же реакційній ємності. Як видно з таблиці, цей спосіб приводить до більш низької селективності та виходу при прийомах, що в іншому однакові.

Як правило, реакційна суміш після закінчення дозування додатково перемішується ще впродовж до 20 годин, переважно від 2 до 4 годин. Час додаткового перемішування може, як правило, бути скорочено, якщо розчинник та, у разі потреби, надлишок 3,4,5-триметокситолуолу наприкінці ацилювання за Фріделем-Крафтсом видаляється дистиляцією. Дистиляцію можна вже починати, в той час коли досягнуто тільки часткову конверсію. Час дистиляції використовується для завершення конверсії.

Видалення розріджувача дистиляцією є кращим варіантом переробки. Як продукт нижньої частини в реакційному котлі залишається розплав бажаного бензофенону, що може бути доведений до кристалізації C₁-C₆-спиртом, переважно, метанолом. Можна віддавати перевагу додаванню до спирту невеликих кількостей води, щоб повністю розчинити солі заліза.

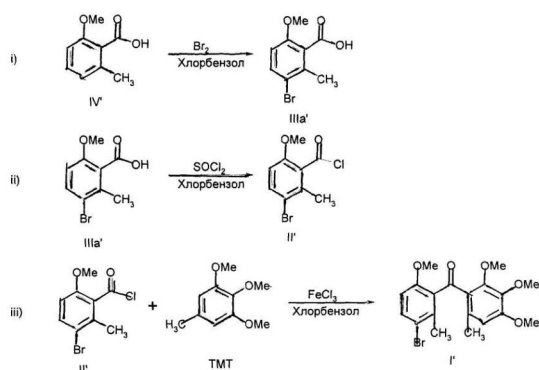
Спосіб відповідно до винаходу придатний особливо для одержання 5-бромо-2',6'-диметил-2,4',5',6'-тетраметоксибензофенонів. Далі способом відповідно до винаходу можна одержувати, наприклад: 2,5-дихлоро-2',6'-диметил-4',5',6'-триметоксибензофенон, 5-хлоро-2',6'-диметил-2-гідрокси-4',5',6'-триметоксибензофенон. У випадку обох останніх сполук рекомендується захищати вільні гідроксигрупи в 2-положенні у формі C₁-C₆-алкілкарбонілокси-групи та після закінчення ацилювання за Фріделем-Крафтсом відщеплювати останні.

Спосіб відповідно до винаходу має ту перевагу, що тут утворюється винятково бажана триклинна модифікація. У відомих до цього часу способах постійно утворювалися суміші, як правило, із двох модифікацій.

Термодинамічно стабільна триклинна модифікація має точку плавлення від 99,5 до 100,5°C та в ІЧ-спектрі має характеристичні смуги при 445, 568, 641, 769, 785 та 822см⁻¹.

Як згадано вище, спосіб відповідно до рівня техніки забезпечує другу термодинамічно нестабільну модифікацію із точкою плавлення від 91,5 до 92,5°C і характеристичними смугами при 428, 648, 704 та 805см⁻¹ в інфрачервоному спектрі.

Спосіб відповідно до винаходу має ще ту перевагу, що одержання хлорангідриду кислоти II та бромовання з одержанням кислоти IIIa може здійснюватися у тому ж розріджувачі, що і ацилювання за Фріделем-Крафтсом. Як показано в схемі 1 на прикладі одержання



5-бромо-2',6'-диметил-2,4',5',6'-тетраметоксибензофенону (I'), проводять

(i) бромовання 2-метокси-6-метилбензойної кислоти IV' в 5-бром-2-метокси-6-метилбензойну кислоту IIIa',

(ii) заключне перетворення в хлорангідрид II' і, нарешті,

(iii) ацилювання за Фріделем-Крафтсом в бензофенон I'

- всі три стадії проводяться в хлорбензолі (див. Хлорбензол). Незалежно від порядку дозування на стадії ацилювання за Фріделем-Крафтсом всі три стадії реакції можуть бути зведені в одноємнісний варіант.

Більш високі точки кипіння розріджувачів у способі відповідно до винаходу дозволяють дистиляцією відділити вихідні речовини, що застосовуються переважно в надлишку, а саме бром на стадії бромовання, тіонілхлорид (фосгену) на стадії одержання хлорангідриду кислоти та 3,4,5-триметокситолуолу на стадії ацилювання за Фріделем-Крафтсом та їх повернення знову в відповідний процес (i-iii). Якщо як розріджувачі застосовуються галогеновані вуглеводні, такі, як бензотрихлорид або хлорбензол, то на стадії ацилювання за Фріделем-Крафтсом (iii) вдається внаслідок різниці точок кипіння одержати дистиляцією розчинник, що вільний від 3,4,5-триметокситолуолу та тому може безпосередньо повертатися на стадію бромовання (i).

Одержання хлорангідриду кислоти (стадія ii) проводиться як докладно описано в літературі. Як агент хлорування застосовують, як правило, тіонілхлорид або фосген. Температура реакції звичайно становить від кімнатної температури до 80°C.

Бромовання (стадія i) може здійснюватися як описано в літературі. Реакція може проводитися при або, краще, без кислотного каталізу. Температура реакції становить загалом від 0 до 80°C.

Приклади здійснення способу

Приклади 1-7

Загальні методики для способу одержання 5-бромо-2',6'-диметил-2,4',5',6'-тетраметоксибензофенону (I'), виходячи із хлорангідриду 5-бром-2-метокси-6-метилбензойної кислоти (II')

Розчин 1047г (3,973моль) хлорангідриду 5-бром-2-метокси-6-метилбензойної кислоти в 1715г хлорбензолу

змішують із 0,72г (0,0044моль) (приклади від 1 до 4 та 7) відповідно, 0,36г (0,0022моль) (приклад 5) відповідно, 0,18г (0,0011моль) (приклад 6) безводного хлориду заліза(III) і дозують до розчину 868,7г (4,768моль) 3,4,5-триметокситолуолу в 467,8г хлорбензолу при зазначеній у таблиці температурі реакції впродовж 4 годин. Після цього реакційну суміш перемішують ще 2 години при температурі реакції. Для видалення HCl, що утворився, під час дозування та наступного перемішування через реакційну суміш пропускають постійний потік азоту (відповідний об'єм потоку можна взяти з таблиці). Потім відганяють хлорбензол при 80мбар і температурі 80-105°C. Чистоту та вихід сирого розплаву продукту перед кристалізацією аналізують за допомогою хроматографії ВЕРХ (результати див. таблицю).

Для кристалізації 5-бромо-2',6-диметил-2,4',5',6'-тетраметоксибензофенону (I') подають 4900г метанолу при 50°C і вводять нагрітий до 105°C розплав. Кристалізація відбувається за допомогою охолодження до -5°C. Зазначену в заголовку сполуку центрифугуванням виділяють, промивають у центрифугі метанолом і сушать.

Таблиця

Тест	Мол.% FeCl ₃	Потік N ₂	Температ. реакції	Конверсія через 6 годин	Селективність	Вихід після дистиляції.
1	0,11	10л/год	80°C	76,7%	99,3%	97,4%
2	0,11	10л/год	100°C	90,4%	99,3%	97,5%
3	0,11	5л/год	120°C	96,0%	98,9%	98,3%
4	0,11	10л/год	145°C	100,0%	97,8%	97,5%
5	0,06	10л/год	145°C	99,5%	99,4%	99,0%
6	0,03	10л/год	145°C	99,3%	99,2%	98,9%
Зворотний порядок дозування. Подача хлорангідриду кислоти						
7	0,11	10л/год	145°C	100,0%	89,4%	89,4%

Приклад 8

Одержання 5-бромо-2',6-диметил-2,4',5',6'-тетраметоксибензофенону (I'), виходячи з 2-метокси-6-метилбензойної кислоти (IV')

(i) Одержання 5-бромо-2-метокси-6-метилбензойної кислоти (IIIa')

700г (4,212моль) 2-метокси-6-метилбензойної кислоти (IV) суспендують в 2343,5г хлорбензолу та потім додають по краплях 707,2г (4,423моль) елементарного бром у постійній внутрішній температурі 15°C впродовж 3 годин. Після цього реакційну суміш перемішують впродовж 2 годин при 35°C. Потім 28,7г хлорбензолу відганяють при внутрішній температурі 77-82°C та 200мбар, причому надлишок бром та НВг також видаляють із реакційної ємності. Дистилат хлорбензолу, що містить бром, після аналізу вмісту бром можна було без виведення знову застосовувати для наступної реакційної суміші. Необхідну кількість бром у ній можна було відповідно знизити.

Склад сирі суміші визначають кількісним аналізом ВЕРХ. Було одержано 980,5г (4,0моль=95% вихід) суспензії сполуки IIIa' у хлорбензолі. Селективність бромовання є високою. Співвідношення 5-бромної сполуки до 3-бромної сполуки становить >500:1.

(ii) Одержання 5-бромо-2-метокси-6-метилбензоїлхлориду (II')

Одержану на стадії (i) суспензію розбавляють додаванням 754,8г хлорбензолу та охолоджують до температури 50°C. Потім додають 0,95г (0,013моль) диметилформаміду та після цього дозують 528,8г (4,445моль) тіонілхлориду при внутрішній температурі 50°C впродовж 1,5 годин. На закінчення при 50°C реакційну суміш додатково перемішують впродовж ще 1,5 годин. Потім відганяють 754,8г хлорбензолу при внутрішній температурі 83-90°C при 200мбар, причому з реакційної суміші також видаляють надлишковий тіонілхлорид і залишкову соляну кислоту та діоксид сірки. Дистилат, що містить тіонілхлорид хлорбензолу після аналізу на вміст тіонілхлориду можна було без виведення застосовувати в наступній реакційній суміші. Необхідну кількість тіонілхлориду в ній можна було відповідно знизити.

Вміст продукту нижньої частини дистиляційної колони визначають за допомогою кількісної ВЕРХ. Було одержано 1047г (3,973моль=99,5% вихід) 5-бром-2-метокси-6-метилбензоїлхлориду як розчин у хлорбензолі.

(iii) Одержання 5-бромо-2',6-диметил-2,4',5',6'-тетраметоксибензофенону (I')

Одержання здійснюють аналогічно прикладам 1-7 також і у хлорбензолі. Що стосується виходу та чистоти одержаного продукту, то були одержані однакові, наведені в таблиці результати.