

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2510638

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТА-ХЛОРБЕНЗОФЕНОНА КАК ПОЛУПРОДУКТА ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ПРЕПАРАТА "ГАЛОДИФ"

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Национальный исследовательский Томский политехнический университет" (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2012151780

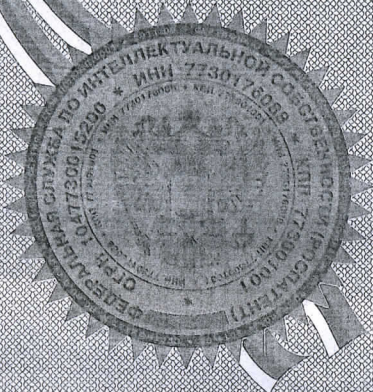
Приоритет изобретения 03 декабря 2012 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 05 февраля 2014 г.

Срок действия патента истекает 03 декабря 2032 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012151780/04, 03.12.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.12.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.12.2012

(45) Опубликовано: 10.04.2014 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2361854 C1, 20.07.2009. SU 1836322
A3, 23.08.1993. R. J. LAHOTI et al, Reduction
of aryldiazonium salts to arenes, INDIAN J.
CHEM., SECT. B: ORG. CHEM. INCLUDING
MED. CHEM., 1981, 20B(9), 767-769

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, пр. Ленина, 30, Национальный
исследовательский Томский политехнический
университет, отдел правовой охраны
результатов интеллектуальной деятельности

(72) Автор(ы):

Штрыкова Виктория Викторовна (RU),
Филимонов Виктор Дмитриевич (RU),
Куксенюк Вера Юрьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

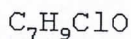
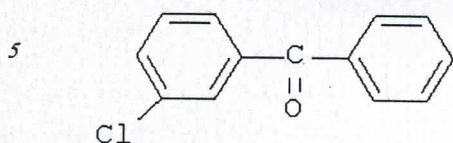
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Национальный исследовательский Томский
политехнический университет" (RU)(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТА-ХЛОРБЕНЗОФЕНОНА КАК ПОЛУПРОДУКТА
ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ПРЕПАРАТА "ГАЛОДИФ"

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, в частности к способу получения мета-хлорбензофенона, являющегося промежуточным продуктом в синтезе оригинального антиконвульсанта «галодиф». Согласно предлагаемому способу мета-хлорбензофенон получают диазотированием 2-амино-5-хлорбензофенона при комнатной температуре. При этом диазотирование проводят

в смеси ледяной уксусной и соляной кислот с использованием водного раствора нитрита натрия с последующей обработкой полученной соли диазония водным раствором фосфорноватистокислого натрия или закисью меди в этиловом спирте в течение 0,5-1 ч. Способ позволяет осуществлять процесс при комнатной температуре, сократить его время и получать мета-хлорбензофенон с высоким выходом. 2 пр.

Изобретение относится к области органической химии, в частности к способу получения мета-хлорбензофенона, являющегося промежуточным продуктом в синтезе оригинального антиконвульсанта «галодиф» (м-хлорбензгидрилмочевина) формулы:



10 Наиболее близким к заявленному изобретению является способ получения мета-хлорбензофенона [RU. 2361854 C1, публ. 2009], заключающийся в диазотировании 2-амино-5-хлорбензофенона при комнатной температуре с использованием н-толуолсульфокислоты и полимерного диазотирующего агента, с последующей обработкой полученного тозилата диазония водным раствором фосфорноватистокислого натрия.

15 Недостатками способа по прототипу являются:

использование относительно дорогой н-толуолсульфокислоты;

предварительная подготовка диазотирующего агента с использованием высокоосновного анионита полимеризационного типа;

20 невозможность регенерации анионита после проведения реакции диазотирования; длительность процесса восстановления соли диазония, проходящего за 6-7 часов.

Технической задачей, положенной в основу настоящего изобретения, является получение мета-хлорбензофенона из 2-амино-5-хлорбензофенона методом дезаминирования через реакцию диазотирования.

25 Поставленная техническая задача достигается диазотированием 2-амино-5-хлорбензофенона при комнатной температуре. Диазотирование проводят в смеси ледяной уксусной и соляной кислот с использованием водного раствора нитрита натрия с последующей обработкой полученной соли диазония водным раствором фосфорноватистокислого натрия или закисью меди в этиловом спирте в течение 0.5-1 ч.

30 В предлагаемом способе получения мета-хлорбензофенона в отличие от прототипа используется новый подход к проведению реакции диазотирования с использованием смеси ледяной уксусной и соляной кислот, что позволяет проводить реакцию диазотирования при комнатной температуре с использованием водного раствора нитрита натрия, а затем восстановление соли диазония водным раствором фосфорноватистокислого натрия или закисью меди в этиловом спирте за 0,5-1 час.

Пример 1

35 В реактор, снабженный мешалкой и термометром, загружают 40 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл соляной кислоты ($d=1,18$) и при перемешивании 9,3 г 2-амино-5-хлорбензофенона. Реакционную массу перемешивают 30 минут при комнатной температуре до образования соли, образование которой контролируют методом ТСХ (элюент - бензол:спирт=9:1). Затем в реакционную массу при перемешивании в течение 40 минут прикапывают водный раствор нитрита натрия (3,3 г в 8 мл воды). Полученную массу перемешивают 10-15 минут при комнатной температуре. Конец реакции диазотирования определяют методом ТСХ (элюент-бензол:спирт=9:1). В полученный 45 раствор соли диазония при перемешивании в течение 10-15 минут приливают свежеприготовленный водный раствор фосфорноватистокислого натрия (21,2 г NaH_2PO_2 в 22 мл H_2O), следя за тем, чтобы температура реакционной массы не превышала $50^\circ C$.

Реакционную массу перемешивают 0,5-1 час до окончания реакции восстановления, что контролируют по пробе с раствором β -нафтола (отсутствие покраснения). После завершения реакции восстановления в массу приливают воду до полного выпадения осадка мета-хлорбензофенона. Полученный осадок отфильтровывают, промывают 100 мл воды, обрабатывают 20 мл 2% раствора углекислого натрия, промывают водой до pH 7 среды, сушат, перекристаллизовывают из петролейного эфира и получают 8,6 г (99%) мета-хлорбензофенона с температурой плавления 83-84°C, ИК-спектр (вазелиновое масло):

γ -1660 см^{-1} ; R_f -0,9.

Пример 2

В реактор, снабженный мешалкой и термометром, загружают 40 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл соляной кислоты ($d=1,18$) и при перемешивании 9,3 г 2-амино-5-хлорбензофенона. Реакционную массу перемешивают 30 минут при комнатной температуре до образования соли, образование которой контролируют методом ТСХ (элюент-бензол:спирт=9:1). Затем в реакционную массу при перемешивании в течение 30 минут прикапывают водный раствор нитрита натрия (3,3 г в 8 мл воды). Полученную массу перемешивают 10-15 минут при комнатной температуре. Конец реакции диазотирования определяют методом ТСХ (элюент-бензол:спирт=9:1). В полученный раствор соли диазония при перемешивании в течение 10-15 минут приливают суспензию закиси меди в этаноле (2 г в 50 мл этанола). Реакционную массу перемешивают 0,5-1 ч до окончания реакции восстановления, что контролируют по пробе с раствором β -нафтола (отсутствие покраснения). После завершения реакции восстановления в массу приливают воду до полного выпадения осадка мета-хлорбензофенона. Полученный осадок отфильтровывают, промывают 100 мл воды, обрабатывают 20 мл 2% раствора углекислого натрия, промывают водой до pH 7 среды, сушат, перекристаллизовывают из петролейного эфира и получают 8,4 г (96%) мета-хлорбензофенона с температурой плавления 83-84°C, ИК-спектр (вазелиновое масло):

γ =1660 см^{-1} ; R_f =0,9.

При этом достигаются следующие преимущества:
нет необходимости предварительного приготовления диазотирующего агента и его последующей регенерации, что исключает две стадии процесса;
исключается использование *n*-толуолсульфокислоты и необходимость ее регенерации;
процесс восстановления проходит за более короткое время (0,5-1,0 ч против 6-7 ч по прототипу);
в целом упрощается технология и аппаратное оформление процесса получения мета-хлорбензофенона.

Формула изобретения

Способ получения мета-хлорбензофенона диазотированием 2-амино-5-хлорбензофенона при комнатной температуре, отличающийся тем, что диазотирование проводят в смеси ледяной уксусной и соляной кислот с использованием водного раствора нитрита натрия с последующей обработкой полученной соли диазония водным раствором фосфорноватистокислого натрия или закисью меди в этиловом спирте в течение 0,5-1 ч.