



4 5 OCT 80

261703

Memoria Descriptiva

para

una Patente de Invencción
por veinte años en España

a favor de

La r. s. N.V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken

V/H. Brocades-Stheeman & Pharmacia

(sociedad holandesa)

residente en

Amsterdam (Holanda) 27-39 Looiersgracht

por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ORTO-ALQUIL
BENZOFENONAS "

=====

INVENTOR: Dirk Jacobus Reiding (holandes)

PRIORIDAD: Sol. pte. holandesa nº 244.420 del 16-10-59



261703

La preparación de o-alquil benzofenonas es conocida desde hace largo tiempo. Un método comunmente utilizado para la preparación de tales compuestos es la reunión del deseado haluro de o-alquilo benzoilo con benceno bajo la influencia de los así llamados catalizadores Friedel-Crafts.

Aunque las reacciones de la clase arriba mencionada en general dan un rendimiento aceptable, adolecen del inconveniente de que tienen que emplearse haluros ácidos como productos de partida.

En primer lugar, especialmente cuando los cloruros ácidos se preparan en una escala técnica, la agresividad de los productos de partida o los productos secundarios, así como la eliminación de esta última categoría, crean un problema, mientras que debe vigilarse además la inestabilidad de los cloruros ácidos, y mas particularmente la sensibilidad a la humedad.

Puesto que los haluros ácidos se preparan generalmente de los correspondientes ácidos, es natural el realizar un enlace directo del ácido con el benceno.

Tales intentos se describen en J. Am. Chem. Soc. 62, 1932 (1940). Se ha hallado que el ácido benzóico no reacciona con benceno, mientras que una reacción de ácido benzóico con tolueno da rendimientos bajos. En el último caso se forman por lo menos dos compuestos isoméricos, es decir o- y p-metil-benzofenona.

Ahora se ha hallado sorprendentemente que los ácidos carboxílicos de benceno sustituidos teniendo por lo menos un grupo de alquilo en una posición orto respecto al grupo carboxilo y que tambien pueden llevar ulteriores grupos alquilo, pueden ser reunidos con un benceno sustituido o no sustituido bajo la influen-



261703

5
10
cia de catalizadores Friedel-Crafts. Tales reacciones incluso dan rendimientos muy altos. Este resultado es tanto más sorprendente cuanto que no tiene lugar ninguna reacción con los correspondientes ácidos m- y p-alquilo benzóicos, no teniendo ningún grupo ortoalquilo, aunque podría esperarse que el grupo carboxilo en tal caso exhibiese mayor actividad, puesto que no está encubierto entera o parcialmente por grupos unidos a átomos de carbono adyacentes. A consecuencia de estas circunstancias de acuerdo con el invento es posible obtener una o-metil benzofenona muy pura incluso de ácido o-tolúílico impuro conteniendo ciertas cantidades del meta- o del para-isómero.

15
Para la ejecución del procedimiento según el invento se refiere el uso de $AlCl_3$ como catalizador. También pueden emplearse otros catalizadores Friedel-Crafts. En aquel caso, sin embargo, se recomienda el uso de disolventes orgánicos indiferentes de alto punto de ebullición.

20
Las o-alquil benzofenonas preparadas según el invento pueden emplearse como intermediarias para la preparación de compuestos farmacéuticamente valiosos, tales como β -dimetilaminoetil 2-metilbenzohidriléter (patente holandesa 84.468) y 1-[2-(o-metilbenzohidroxi)-etil]-4-alquil-piperacinas (Patente alemana 1.062.248).

EJEMPLO I

Preparación de o-metil benzofenonas

25
En un frasco de 1 litro provisto de un agitador, un termómetro, un condensador de reflujo, y una tubuladura de entrada, se introducen 300 ml de benceno anhidro y 300 g de cloruro de alu-



261703

minio.

5 A 9-10°C, se añaden 100 g de ácido o-toluilico desecado re-
volviendo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita sub-
siguientemente durante aproximadamente otras dos horas a 10-20°C,
después de lo cual se hierve con reflujo durante cuatro horas.
Se deja reposar la mezcla durante una noche y después se vierte
sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. Se separa quitan-
do la capa acuosa, y la capa bencénica se lava con solución di-
luida de hidróxido sódico, se deseca sobre sulfato sódico anhi-
dro, y se destila.

10 El producto obtenido es 120 g de o-metil-benzofenona con
punto de ebullición de 155°C/10 mm. El rendimiento es de 83%.
Suplicando la cantidad de benceno el rendimiento puede incremen-
tarse a 87.5%.

15 EJEMPLO II

Preparación de o-etil benzofenona

En un frasco de tres bocas de 500-ml, provisto de un agi-
tador, un termómetro y condensador de reflujo, se introducen 250
ml de benceno anhidro y 110 g de cloruro de aluminio.

20 A una temperatura de 12°C o más baja, se añaden 40 g de
ácido o-etil-benzóico agitando. Tiene lugar una considerable ev-
lución de gas de cloruro de hidrógeno. Después de la adición, la
mezcla de reacción se agita durante otras dos o tres horas a la
temperatura ambiente. Se calienta subsiguientemente durante tres
25 horas con reflujo. De nuevo tiene lugar un considerable despen-
dimiento de HCl. Después de esto se deja reposar la mezcla duran-
te la noche a temperatura ambiente y al día siguiente se vierte



261703

sobre 100 g de hielo y 100 ml de agua, a la que se había añadi-
do 40 ml de ácido clorhídrico concentrado.

5 Cuando se ha separado la capa acuosa, se lava la capa or-
gánica con 200 ml de agua y después con una solución de 40 g de
NaOH en 200 ml de agua. Seguidamente se lava con 200 ml de agua
y finalmente con 200 ml de ácido acético al 0.1%. Después de de
secación sobre sulfato sódico anhidro se destila la o-etil ben-
zofenona. Punto de ebullición 163-167°/5 mm. El rendimiento es de
50 g= 89%. $n_D^{20} = 1.5855$.

10 De la misma manera los ácidos benzóicos sustituidos que fi-
guran en la lista siguiente se convierten con benceno en las co-
rrespondiente benzofenonas:

Acido ben- zóico sus- tituido	Punto ebullición		Benzofenona sustituida		
	°C	presión	Índice de refracción n_D^{20}	Punto de fusión	Rendimiento %
2.4-dimetil	178-182	14	1.5911	—	88
2.5-dimetil	174-177	12	—	36°C	86
2.6-dimetil	174-177	12	—	63-64°C	80
2- isopropil	175-205	12	—	—	55

El producto de reacción consiste en una mezcla de cetonas



N O T A 261703

=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la preparación de benzofenonas sustituidas teniendo por lo menos en un núcleo de benceno un grupo alquilo como mínimo en una posición orto y que puede llevar también ulteriores grupos alquilo, caracterizado porque un ácido carboxílico de benceno teniendo por lo menos un grupo alquilo en una posición orto respecto al grupo carboxilo y que también puede llevar ulteriores grupos de alquilo se combina con un benceno sustituido o no sustituido bajo la influencia de catalizadores Friedel-Crafts.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque ácido o-tolúilico se combina con benceno.

15 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque se utiliza cloruro de aluminio como catalizador.

4.- Procedimiento para la preparación de orto-alquil benzofenonas.

20 Según se describe en la presente memoria descriptiva, la cual consta de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 15 OCT. 1960