



280672

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-AMINO-BENZO-
FENONAS INSUBSTITUIDAS EN LA POSICION 5", a favor de la firma
suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIETE ANONYME, residente
en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento
para la preparaci3n de 2-amino-benzofenonas insubstitui-
das en la posici3n 5. Las 2-amino-benzofenonas insubs-
tituidas en la posici3n 5 son valiosos intermediarios
químicos, útiles en la preparaci3n de compuestos de
valor medicinal. Por ejemplo, se las puede hacer reaccio-
nar con clorhidrato del éster glicín-etílico para for-
mar 5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onas insubsti-
tuidas en 7, que son valiosas en medicina y que pueden
a su vez nitrarse para formar compuestos 7-nitro corres-
pondientes, que también son compuestos valiosos en me-



280072

dicina. Como intermediario en un proceso diferente, las 2-amino-benzofenonas pueden convertirse en sus oximas con hidroxilamina, y dichas oximas pueden convertirse en 3-óxidos de 2-clorometil-4-fenil-quinazolina, compuestos que a su vez pueden convertirse en 4-óxidos de 2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina, que son compuestos de valor medicinal.

5. El fin de este invento es proporcionar un procedimiento para la preparación de 2-aminobenzofenonas insustituídas en 5, que hace que dichos compuestos sean fáciles de obtener a partir de intermediarios asequibles. Más particularmente, el invento se refiere a un procedimiento que comprende la deshalogenación selectiva de una 5-halo-2-amino-benzofenona. Así, pues, el invento se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-aminobenzofenonas insustituídas en la posición 5, el cual comprende deshidrogenar una 5-halo-2-amino-benzofenona con hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador de metal noble, un aceptor de iones de haluro y un disolvente orgánico.
- 10.
- 15.
- 20.

- El procedimiento de este invento puede llevarse a cabo mediante una variedad de modalidades manipulativas; por ejemplo, puede introducirse hidrógeno gaseoso en una mezcla del compuesto que ha de deshalogenarse y un disolvente orgánico en el que está suspendido el catalizador conveniente. Puede usarse la presión atmosférica y los medios de reacción pueden someterse a ligera agitación. Como alternativa, puede agitarse una solución del compuesto con un catalizador apropiado e hidrógeno, a presión sobreatmosférica. Los ejemplos de
- 25.
- 30.



280072 10 SEP. 1952

elaboración que se exponen más adelante describen con mayor detalle estas y otras modalidades manipulativas, y otras todavía resultarán fácilmente manifiestas a los expertos en la especialidad y se incluyen dentro del alcance del invento.

5.

Como se ha indicado antes, la deshalogenación selectiva del invento se efectúa empleando catalizadores de metal noble. Se ha descubierto que se logran resultados excepcionalmente buenos si se utiliza un catalizador de paladio. El catalizador de paladio puede usarse en forma coloidal o amorfa, pero una modalidad preferida del invento comprende el uso de un catalizador de paladio en forma amorfa. Pueden usarse catalizadores de paladio

10.

súportados. Por ejemplo, puede cargarse en el recipiente reaccional un catalizador de paladio en forma de paladio-sobre-carbonato cálcico, paladio-sobre-carbón o similar. Otra modalidad del invento comprende una formación in situ del catalizador de paladio.

15.

Esto puede efectuarse de diversas maneras. Por ejemplo, el vehículo que ha de usarse, tal como el carbón, puede suspenderse en el disolvente orgánico que ha de emplearse y luego puede añadirse a dicha suspensión una sal paladada, tal como el cloruro paladado o análogo.

20.

Como se ha dicho antes, el procedimiento de este invento puede efectuarse a presión atmosférica o sobre-atmosférica. Las presiones elevadas han demostrado ser viables, pero por fines de conveniencia se prefieren presiones ligeramente superiores a la atmosférica, por ejemplo sobrepresiones menores de 0,034 atmósferas aproximadamente. El disolvente orgánico en que puede efectuarse

25.

30.



la reacción de este invento puede ser un disolvente orgánico convencional, tal como un alcohol inferior, por ejemplo etanol, tetrahidrofurano, dioxano o análogos.

5. Se puede añadir agua para facilitar la disolución de los reactivos. El procedimiento puede realizarse a temperatura ambiente o a temperaturas superiores, hasta el punto de ebullición del disolvente particular que se usa. Se ha comprobado, sin embargo, que las temperaturas bajas tienden a suscitar mejores rendimientos. Se refiere por lo tanto a efectuar la deshalogenación a temperatura inferior a unos 30°C.

10. El aceptor de iones de haluro puede ser cualquier material básico compatible con los medios de reacción y otros reactivos. De conveniencia puede ser un hidróxido de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo, tal como el hidróxido potásico, el hidróxido sódico o análogos; un metal alcalino o una sal metálica alcalinotérrica de un ácido carboxílico orgánico, tal como una sal de un ácido alcanoico inferior, por ejemplo acetato sódico, acetato potásico o análogos; o hidróxido amónico. La forma en que el aceptor de iones de haluro, es decir, la sustancia básica se emplea no es crítica. Se le puede añadir a los medios de la reacción en forma de un polvo, como pellas, en solución, tal como en una solución acuosa o alcohólica, o en cualquier otra forma conveniente.

15. La concentración de los reactivos no es crítica. La 5-halo-2-amino-benzofenona que ha de deshalogenarse puede de conveniencia estar presente en los medios de la reacción en concentración de un 10% a un 20%. Sin embargo,

20. 25. 30.



280672 10 SEP. 1967

pueden usarse concentraciones inferiores y superiores. De la misma manera, la cantidad de aceptor de iones de haluro, es decir, de base, que se usa debe ser la cantidad estequiométrica, pero cabe usar un exceso. La cantidad de hidrógeno necesaria varía según la eficacia de la pieza de equipo particular que se utiliza, pero será siempre, por lo menos, la cantidad estequiométrica.

5.

10.

15.

20.

25.

30.

El procedimiento de este invento deshalogena selectivamente una 5-halo-2-amino-benzofenona. Así, por ejemplo, puede prepararse 2-amino-benzofenona por hidrogenación de 5-halo-2-aminobenzofenona con hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador de paladio, un aceptor de iones de haluro y un disolvente orgánico. De igual manera, puede prepararse una 2-amino-benzofenona substituída en 2', tal como una 2'-halo-2-amino-benzofenona, hidrogenando una 2-amino-benzofenona substituída en 5-halo-2', tal como una 5,2'-dihalo-2-amino-benzofenona, con hidrógeno gaseoso, en presencia de catalizador de paladio, un aceptor de iones de haluro y un disolvente orgánico. De la misma manera, por el procedimiento de este invento pueden prepararse otras 2-amino-benzofenonas insubstituídas en la posición 5, tales como 3-alkilo inferior -2-amino-benzofenonas.

Las expresiones "halo" y "halógeno", tal como se usan en esta descripción, incluyen los cuatro halógenos o sea el yodo, el cloro, el bromo y el fluor. Particularmente preferidas como materiales de partida son las 5-halo-2-amino-benzofenonas en que el substituyente 5-halo es cloro o bromo. La expresión "alkilo inferior" incluye los grupos hidrocarburos tanto de cadena recta como de



28037210 SEP

cadena ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y análogos.

Los ejemplos que siguen ilustran, pero no limitan, este invento. Las variantes en los procedimientos manipulativos, la instalación y las condiciones empleadas resultan fácilmente evidentes a los expertos en la especialidad y se hallan dentro del alcance del invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

E J E M P L O 1.

10. En el depósito de vidrio de una autoclave oscilante que luego se sometió a presión de gas hidrógeno a 63 atmósferas, se cargaron 115,7 g de 5-cloro-2-amino-benzofenona, 28,0 g de hidróxido potásico en polvo, 12 g de carbonato cálcico paladiado al 10% y etanol suficiente para llevar el volumen total a 1200 cc. Se inició la agitación y en un período de 40 minutos se elevó la temperatura hasta unos 70°. La caída calculada de la presión de hidrógeno fue de 4,35 atmósferas. En este experimento se absorbieron 4,75 atmósferas.

15. Después del enfriamiento, se abrió la autoclave y se separó por filtración el catalizador. Luego se concentró el filtrado en vacío hasta la mitad aproximadamente de su volumen y se añadió a continuación una cantidad igual de agua. Empezaron a formarse cristales amarillos de 2-amino-benzofenona y se dejó la mezcla en refrigeración durante la noche. Al día siguiente se aislaron los cristales y se secaron al aire.

E J E M P L O 2.

20. En una autoclave agitada, de baja presión, se cargaron 115,75 g de 5-cloro-2-amino-benzofenona, 49 g

30.



280672

10

de acetato potásico, 12 g de carbón paladiado al 10% y etanol suficiente para llevar el volumen hasta 3,25 litros. Se mantuvo la temperatura entre 39° y 41° por medio de un baño de agua y se inició la agitación. La absorción de hidrógeno (calculada teóricamente como de 12,91 litros) se terminó en 2 1/4 horas. Se interrumpió la agitación para evitar la hidrogenación excesiva y se expulsó la mezcla del aparato por insuflación. Se eliminó el catalizador por filtración y se sometió la solución a destilación en vacío.

10. Cuando el volumen estuvo alrededor de la mitad del volumen original, se añadió una cantidad igual de agua. La solución turbia se refrigeró durante la noche y los cristales amarillos de 2-amino-benzofenona se aislaron por filtración al día siguiente. Con el reposo, se precipitó lentamente de la solución un segundo grupo de cristales.

EJEMPLO 3.

20. Por los procedimientos expuestos antes en los ejemplos 1 y 2, se efectuaron los nueve ensayos experimentales siguientes, empleando 5-cloro-2-amino-benzofenona como material de partida. En cada caso dio buen resultado el experimento y se obtuvo 2-amino-benzofenona con buen rendimiento. La referencia en la tabla al uso de agua indica que en estos ensayos experimentales se utilizaron pequeñas cantidades de agua para reducir el período de tiempo necesario para poner la base en solución.

25.



280672

Nº	Catalizador	Base	Uso de agua	Tipo y capacidad de autoclave	Caída de presión observada, en atmósferas	Caída de presión teórica, en atmósferas	Presión inicial de hidrógeno, en atmósferas	observaciones
1	Pd/CaCO ₃	KOH	No	1200 cc oscilante	4,49	4,35	69	
2	"	"	"	"	3,74	4,35	69	
3	Pd/C	NaAc	"	"	4,42	4,35	69	
4	"	NaAc	"	"	4,35	4,35	69	
5	"	"	Si	19 liter agitadora	5,30	5,30	32	Catalizador añadido al final
6	Pd/CaCO ₃	"	No	600 cc oscilante	4,15	3,60	69	
7	"	"	"	1200 cc oscilante	3,74	4,35	69	Catalizador añadido al final.
8	Pd/C	"	"	De baja presión, agitadora	12,9 litros	12,9 litros	1034	
9	Pd/CaCO ₃	NH ₄ OH	Si	1200 cc oscilante	4,35	4,39	69	



108

280672

EJEMPLO 4.

- En 100 cc de tetrahidrofurano contenido en la botella de presión de un hidrogenador de baja presión para laboratorio se suspendieron 5,0 g de carbón. El hidrogenador no tenía dispositivos de calefacción o refrigeración y se equipó con un manómetro registrador de presión, con escala de 0 a 3,4 atmósferas y una rotación completa de la gráfica en una hora. A la suspensión de la botella se añadieron con ligera turbulencia 5,0 cc de cloruro paladiado al 5%. Luego se agregaron 15,0 g de acetato potásico en polvo y 23,1 g de 2-amino-5-cloro-benzofenona. Se colocó la botella en una autoclave y se aplicó presión por dos veces a 2,04 atmósferas manométricas, con hidrógeno, que se descargó cada vez a la atmósfera. Luego se volvió a llenar el recipiente con hidrógeno a 2,04 atmósferas de sobrepresión y se le dejó llegar al equilibrio en un período de 30 minutos. Seguidamente se inició la agitación y, al cabo de un breve período de inducción, la hidrogenación se desarrolló tal como se ha indicado, con una suave caída de la presión. El hidrogenador había sido calibrado previamente con p-nitrobenzoato etílico puro. Para 0,1 mol de este material, la caída de presión fue de 1,00 atmósfera. Con las condiciones descritas antes, la hidrogenación quedó completa y estática a la última presión en 1½ horas. Se descargó la autoclave a la atmósfera, se la barrió con nitrógeno y luego se eliminó del recipiente, por filtración, el catalizador. El filtrado limpio, de color amarillo claro, se acidificó fuertemente con ácido acético. Luego se le evaporó en vacío, a 50°, hasta sequedad. El residuo cristalino, que contenía 2-amino-benzofenona bruta, se trituró con agua corriente hasta disolver las sales, se filtró
5.
10.
15.
20.
25.
30.

280672^{10 SEP}



y se secó. El producto bruto se recristalizó del etanol.

EJEMPLO 5.

5. En 100 cc de tetrahidrofurano en el recipiente de presión descrito en el ejemplo 4, se suspendieron 2,5 g de carbón. A esto se añadieron 2,5 cc de solución de cloruro paladiado al 5%, 15,0 g de acetato potásico en polvo y 26,6 g de 2-amino-2'-cloro-5-cloro-benzofenona. La hidrogenación se efectuó de la manera descrita en el ejemplo 4 y quedó terminada en dos horas. El producto se acabó de elaborar tal como se ha descrito en el ejemplo 4, con lo que se obtuvo un aceite amarillo, siruposo, del que se aisló, en forma de su derivado bromoacetilo, el compuesto deshalogenado 2-amino-2'-cloro-benzofenona.

EJEMPLO 6.

15. En 100 cc de tetrahidrofurano en el recipiente de presión descrito en el ejemplo 4, se suspendieron 5,0 g de carbón. A esto se añadieron luego, con agitación suave, 5,0 cc de solución de cloruro paladiado al 5%. Seguidamente se añadieron 15,0 g de acetato potásico en polvo, seguidos por 24,6 gr de 2-amino-3-metil-5-cloro-benzofenona. Se colocó el recipiente en el sacudidor y se le sometió a presión de la manera descrita en el ejemplo 4, Una vez establecidas las condiciones de equilibrio, se inició la agitación. La absorción de 0,1 mol de hidrógeno se terminó en 5 a 6 horas. El exceso de hidrógeno se descargó a la atmósfera, se barrió la botella con nitrógeno, y se eliminó el catalizador por filtración. Se combinaron el filtrado amarillo y las lavazas de tetrahidrofurano con el catalizador y se evaporó el conjunto en vacío hasta jarabe. Este jarabe se disolvió en cloruro de me-

20.

25.

30.

28667210



tileno y la solución se lavó con ácido clorhídrico 3-n. Se secó la capa de disolvente y se evaporó en vacío hasta formar un aceite. La trituración con disolvente de petróleo caliente (Skellysolve B) hizo que cristalizara el aceite. La 2-amino-3-metil-benzofenona bruta así obtenida se recristalizó en disolvente de petróleo (Skellysolve A).

EJEMPLO 7.

En una autoclave vertical de acero inoxidable se suspendieron 3 kg de carbón en 120 litros de tetrahydrofurano. A la suspensión agitada se añadieron 18 kg de acetato potásico en polvo, anhidro. A continuación se añadieron lentamente 375 cc de solución de cloruro paladiado al 20%. Luego se agitó la suspensión durante 10 minutos y seguidamente se añadieron 27,70 kg de 2-amino-5-cloro-benzofenona. Se interrumpió la agitación y se cerró la autoclave. Luego se descargó la autoclave a la atmósfera, se la barrió con nitrógeno y se le aplicó presión hasta 2,04 atmósferas de sobrepresión, con hidrógeno.

Se reanudó la agitación y se efectuó la hidrogenación manteniendo la temperatura por debajo de 30° con agua refrigerante en la camisa. Se eliminó por filtración el catalizador. Se lavaron la autoclave y el catalizador de carbón con 20 litros más de tetrahydrofurano y se combinaron en un alambique el filtrado y las lavazas. Se eliminó el tetrahydrofurano en vacío, a 90°, hasta que ya no se obtuvo más destilado. El residuo oleoso se trituró por dos veces con 20 litros de agua caliente cada vez, para eliminar el cloruro potásico y el exceso de acetato potá-



280072

sico presentes. Se cuidó de eliminar toda el agua posible sin sacar realmente preparación del alambique. El residuo se recogió en 24 litros de etanol hirviente. Luego se aplicó agua refrigerante a la camisa del alambique y se diluyó la preparación con 24 litros de disolvente de petróleo (Skellysolve B). El producto que cristalizó se enfrió con agitación (agua) durante la noche. Al día siguiente se filtró la 2-amino-benzofenona bruta así obtenida, se la lavó por dos veces con 5 litros de disolvente de petróleo (Skellysolve B) y luego se la secó en vacío durante la noche, a 50°.

E J E M P L O 3.

En un recipiente de acero inoxidable para hidrogenación a baja presión, de 14 litros de capacidad, agitado y operante a menos de 0,034 atmósferas de sobrepresión de hidrógeno, se colocaron, por el orden en que siguen: 5 g de carbono, 1,75 litros de tetrahidrofurano, 2,5 cc de cloruro paladiado al 20%, 7,85 g de acetato potásico y 22 g de 5-bromo-2-amino-benzofenona. El consumo calculado de hidrógeno fue de 1,97 litros, y al cabo de 4 $\frac{1}{2}$ horas de agitación a temperatura ambiente (29°) se había absorbido 1,07 litros de hidrógeno. En este punto se abrió el aparato y se añadió una carga fresca de 2,5 cc de cloruro paladiado al 20%. Se prosiguió la agitación durante 1 $\frac{1}{2}$ horas más, pero no se observó ulterior absorción de hidrógeno.

Se eliminó el catalizador por filtración y el filtrado se concentró en vacío hasta la mitad del volumen y se depositó en el refrigerador durante la noche. No se produjo cristalización y el filtrado se concentró luego todavía más, hasta que quedó alrededor de 1/4 del vo-



1962

280672

lumen primitivo. A esta solución se añadió un volumen igual de agua, con lo que se formó un alquitrán. La mezcla heterogénea se depositó en un refrigerador durante varias semanas, al cabo de cuyo tiempo se observó que el alquitrán se había vuelto cristalino. Se separó este material en forma de cristales alquitranados, rojiza, que se disolvieron en etanol. se trataron con carbón y se filtraron. Después de añadir agua, se precipitaron cristales amarillo-anaranjados de 2-amino-benzofenona. Después de recristalización del etanol, se formaron cristales de color amarillo claro.

EJEMPLO 9.

Se hidrogenó a presión atmosférica, en una agitadora de laboratorio, una mezcla de 50,0 g de 2-amino-5-cloro-2'-fluoro-benzofenona, 10 g de carbón, 30,0 g de acetato potásico y 2,5 cc de una solución de cloruro paladiado al 20% (20% en peso de paladio) en 300 cc de tetrahidrofureano. Después de un período de iniciación variable entre 10 minutos y una hora, la absorción de hidrógeno fue rápida y se detuvo completamente a 0,2 moles más la cantidad necesaria para reducir el catalizador.

La filtración del catalizador sobre una amohadilla de "Hyflo" y la eliminación del disolvente dejaron un residuo cristalino, amarillo, que se repartió entre cloruro de metileno (300 cc) y agua (1 litro). Se separaron las capas y la capa acuosa se lavó con cloruro de metileno (3 x 50 cc). Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con solución 3-n de hidróxido sódico (2 x 50 cc), con agua (3 x 100 cc), con solución de salmuera saturada (3 x 100 cc), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Se eli-



280672¹⁰ SEP. 1962

minó el disolvente y el producto se recristalizó del etanol, para obtener 42 g (98% de la teoría) de 2-amino-2'-fluoro-benzofenona, en forma de prismas amarillos que funden a 126-128°.



280672

Descrito el objeto de la invención, declárase nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense No. 137 046 del 11 de Septiembre de 1961.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de 2-amino-benzofenonas insustituídas en la posición 5, caracterizado por el hecho de que comprende hidrogenar una 5-halo-2-amino-benzofenona con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de metal noble, un aceptor de iones de haluro y un disolvente orgánico.
10. 2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que está presente un catalizador de paladio.
15. 3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se hidrogena 5-halo-2-amino-benzofenona con hidrógeno gaseoso en presencia de catalizador de paladio, de un aceptor de iones de haluro y de un disolvente orgánico.
20. 4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se hidrogena 5-halo-2'-halo-2-amino-benzofenona con hidrógeno gaseoso en presencia de catalizador de paladio, de un aceptor de iones de haluro y de un disolvente orgánico.
25. 5. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado por el hecho de que el catalizador de paladio se forma in situ.

280672

10



6. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado por el hecho de que se usa catalizador de paladio formado previamente.

5. 7. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que la hidrogenación se efectúa a presión sobreatmosférica.

10. 8. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por el hecho de que el disolvente orgánico es el tetrahidrofurano.

9. Un procedimiento para la preparación de 2-amino-benzofenonas insubstituidas en la posición 5.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 16 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de Septiembre de 1962

p.a.

JAIMÉ ISEERN MIRALLÉS

P.P.