Egz. CZYTELNY

POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY

66001

Patent dodatkowy do patentu _____

Zgłoszono: 13.II.1968 (P 125 234)

Pierwszeństwo: 23.II.1967 Niemiecka Republika Demokratyczna

Opublikowano: 15.VII.1972

Kl. 12p,10/01

MKP C07d 53/06

UKD

Współtwórcy wynalazku: Fritz Bahr, Helmut Röhnert, Ernst Carstens

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiecka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania 1,4-benzodwuazepin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1,4-benzodwuazepin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo niższy rodnik alkilowy lub grupę nitrową, a R_2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy. Produkty otrzymywane sposobem według wynalazku stanowią cenne środki lecznicze, stosowane jako leki psychotropowe, przeważnie o działaniu przeciwbólowym i uspakajającym.

Związki o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać różnymi znanymi sposobami o mniejszej lub większej liczbie stadiów pośrednich, przy tym wydajności otrzymywanych związków są bardzo różne. Jako substancje wyjściowe służą odpowiednio podstawione 2-aminobenzofenony. Tak np. według opisu patentowego Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 40185 2-aminobenzofenony poddaje się reakcji z kwasami α-aminokarboksylowymi, ich estrami lub odpowiednimi pochodnymi, ogrzewając je w środowisku pirydyny w ciągu dłuższego czasu, na ogół w ciągu 15 godzin lub dłużej. Reakcji tej towarzyszy intensywne ciemne barwienie się zarówno mieszaniny reagującej, jak i wytwarzanych 1,4-benzedwuazepin. Produkty końcowe są tak bardzo zanieczyszczone, że trzeba je dodatkowo oczyszczać. Na przykład, zgodnie z opisem patentowym Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 42687 związki te przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem azotowym lub siarkowym

2

i sól tę następnie rozkłada za pomocą zasad, a uwolniony produkt poddaje krystalizacji.

Wytwarzanie 1,4-benzodwuazepin według opisu patentowego Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 40855 polega wprawdzie na reakcji jednostopniowej, a mianowicie na redukcji grupy N-tlenkowej w 4-tlenku 1,4-benzodwuazepinonu-2. Jednakże, aby wytworzyć 4-tlenek 1,4-benzodwuazepinonu-2 należy przeprowadzić reakcję składającą się z trzech lub czterech stadiów. Mianowicie, z odpowiedniego 2-aminobenzofenonu wytwarza się odpowiedni β-oksym, który następnie przeprowadza się w 3-tlenek chinazoliny, po czym ten związek poddaje się rozszerzeniu pierścienia według opisu patentowego Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 40 184. Można również wytworzyć przejściowo odpowiedni β-oksym 2-aminobenzofenonu, zacylować go chlorkiem kwasu chlorooctowego, produkt acylowania poddać cyklizacji za pomocą alkaliów i przeprowadzić w 4-tlenek 1,4-benzodwuazepinonu-2 zgodnie z opisem patentowym Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 47 413.

Według opisu patentowego Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 40 504 wytwarza się najpierw 2-karbobenzoksyglicyloamidobenzofenony, w których po odszczepieniu reszty karbobenzoksylowej zamyka się pierścień siedmioczłonowy. Wytwarzanie 2-karbobenzoksyglicyloamidobenzofenonów, jako prekursorów, stanowi również proces wielostopniowy, którego główną wadą jest koniecz-

ność posługiwania się stosunkowo drogimi produktami wyjściowymi, takimi jak glicyna lub alkohol benzylowy oraz produktami pośrednimi albo pomocniczymi, takimi jak N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimid.

Według opisu patentowego Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 41 256 1,4-benzodwuazepiny wytwarza się z 2-chlorowcoacetamidobenzofenonów w reakcji z amoniakiem, przy czym jak wynika z przykładów podanych w tym opisie, jedynie 2-bromoacetamido-benzofenony wykazują dostateczną zdolność do reagowania z amoniakiem, toteż do wytwarzania prekursorów konieczny jest stosunkowo drogi bromek kwasu bromooctowego.

Wreszcie w Chemical Abstracts, 64, 5120 (1966), opisano metodę wytwarzania 1,4-benzodwuazepin z 2-(ftaliloglicyloamido)-benzofenonów i hydrazyny. Również i w tym przypadku produkty pośrednie można uzyskać jedynie za pomocą glicyny, a produkty końcowe, za pomocą stosunkowo drogiej hydrazyny.

Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, można wytwarzać łatwo z dobrą wydajnością, jeżeli w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego działa się amoniakiem na 2-(arylosulfonyloglikoliloamino)-benzofenon o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, zaś R_3 oznacza atom wodoru albo niższy rodnik alkilowy.

1,4-benzodwuazepiny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, można za pomocą alkilowania i ewentualnie nitrowania, przeprowadzać znanymi metodami w odpowiednio podstawione pochodne. Jednakże korzystniej jest jako substancję wyjściową stosować pochodną benzofenonu o wzorze ogólnym 2, zawierającą już pożądane podstawniki R_1 i R_2.

Jako organiczne rozpuszczalniki, tworzące środowisko reakcji związków o wzorze ogólnym 2 z amoniakiem, są odpowiednie między innymi: niższe alkohole alifatyczne, dwuoksan, dwualkiloformamidy, acetonitryl, czterowodorofuran i benzen. Do środowiska reakcji, którego temperaturę utrzymuje się korzystnie między temperaturą pokojową a +120°C, wprowadza się amoniak w postaci gazowej lub stężonego roztworu wodnego. Wydajność tego stadium, polegającego na zamknięciu pierścienia zgodnie ze sposobem według wynalazku, waha się, zależnie od rodzaju podstawników R_1 i R_2, w granicach 50%—80%, przy czym otrzymuje się produkty bardzo czyste.

Sposób według wynalazku jest z wielu względów nieoczekiwany. Po pierwsze należało się liczyć z tym, że w reakcji estrów kwasów arylosulfonowych o wzorze ogólnym 2 z amoniakiem powstanie kilka produktów (por. Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie", Georg Thieme Verlag, tom 11/1 str. 217, 1957), wobec czego nie należało się spodziewać wysokich wydajności benzodwuazepin o wzorze ogólnym 1. Po wtóre, nie można było przewidzieć, że 2-(arylosulfonyloglikoliloamino)-benzofenony o wzorze ogólnym 2 w wyżej wymienionych warunkach, to jest nawet w obecności wody, przekształcą się z wysoką wydajnością w 1,4-benzodwuazepiny o wzorze ogólnym

1 w jednym tylko zabiegu reakcyjnym, bez konieczności wyosobniania produktów pośrednich, bowiem w reakcji tej powinno nastąpić odszczepienie 1 cząsteczki wody.

2-(arylosulfonyloglikoliloamino)-benzofenony o wzorze ogólnym 2, stosowane jako substancja wyjściowa, można otrzymywać bardzo dogodnie i z wysokimi wydajnościami według brytyjskiego opisu patentowego nr 1 021 382 z odpowiednich kwasów arylo-sulfonyloglikolowych lub z ich chlorków kwasowych i z odpowiednio podstawionych 2-aminobenzofenonów.

Wspomniane kwasy arylosulfonyloglikolowe można również bardzo łatwo otrzymywać z dobrymi wydajnościami, poddając arylosulfochlorki reakcji bądź to z kwasem glikolowym, wytworzonym z kwasu jednochlorooctowego i stężonego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, bądź też z nitrylem kwasu glikolowego, wytworzonym z wodnego roztworu aldehydu mrówkowego i cyjanku sodowego. W ostatnim przypadku wytworzony nitryl kwasu arylosulfonyloglikolowego należy jeszcze poddać hydrolizie, najlepiej przy pomocy kwasu siarkowego (por. J. Lichtenberger, Ch. Faure, Bull. Soc. chim. France, 1948, str. 995 i nast.).

Przykład I. 25 g 2-(O-p-toluenosulfonyloglikoliloamino)-5-chlorobenzofenonu ogrzewa się do wrzenia z 500 ml dwuoksanu i 250 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku i do wrzącej mieszaniny, podczas ciągłego mieszania, wprowadza się gazowy amoniak. Już po upływie 15 minut mieszanina reakcyjna staje się przezroczysta. Wprowadzanie gazowego amoniaku do wrzącej mieszaniny kontynuuje się w ciągu 6 godzin, po czym mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 300 ml acetonu, utrzymując w stanie wrzenia w ciągu 30 minut, odsącza na gorąco p-toluenosulfonian amonowy (9,5 g, co odpowiada 90% wydajności teoretycznej, temperatura topnienia 325—329°C), a przesącz zagęszcza do objętości 150 ml. Po ochłodzeniu wydziela się 7-chloro-5-fenylo-1,3-dwuhydro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2 w postaci prawie bezbarwnych kryształów. Wydajność 9,2 g, co odpowiada 60% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu 217°C.

Pochodną p-toluenosulfonyloglikolilową, użytą jako substancję wyjściową, wytwarza się w ten sposób, że 62 g kwasu p-toluenosulfonyloglikolowego zalewa się 60 ml chlorku tionylu i mieszaninę ogrzewa na łaźni parowej aż do rozpuszczenia całości i ustania wydzielania się gazu. Nadmiar chlorku tionylu usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a ciemną pozostałość rozpuszcza w 50 ml acetonu. Otrzymany roztwór chlorku kwasowego dodaje się szybko do roztworu 55 g 2-amino-5-chlorobenzofenonu w 180 ml acetonu, przy czym mieszanina rozgrzewa się prawie do wrzenia, miesza w ciągu 2 godzin, a następnie ogrzewa w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Podczas ochładzania mieszaniny wytrącają się kryształy, których ilość wzrasta po dodaniu 200 ml wody. Wytrącone kryształy odsącza się i przemywa metanolem. Po przekrystalizowaniu z alkoholu, lub korzystnie z lodowatego kwasu octowego otrzymuje się 69,1 g

(65% wydajności teoretycznej) 2-(O-p-toluenosulfonyloglikoliloamino)-5-chlorobenzofenonu w postaci igieł o zabarwieniu żółtawym i o temperaturze topnienia 150°—152°C.

Przykład II. 5 g 2-(O-benzenosulfonyloglikoliloamino)-5-chlorobenzofenonu i mieszaninę 50 ml dwuoksanu z 50 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, przy czym już po upływie około 10 minut mieszanina reakcyjna staje się przezroczysta. Następnie mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 50 ml acetonu i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 30 minut, po czym odsącza się na gorąco nierozpuszczony benzenosulfonian amonowy (64% wydajności teoretycznej, temperatura topnienia 270°—280°C). Przesącz zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 25 ml, chłodzi, odsącza produkt krystalizacji i przemywa go niewielką ilością acetonu. Wydajność 2,3 g (73% wydajności teoretycznej). Po przekrystalizowaniu z butanolu otrzymuje się 7-chloro-5-fenylo-1,3-dwuhydro-2H-1,4-benzodiazepinon-2 o barwie prawie białej i temperaturze topnienia 215°C.

Stosowany w tym przykładzie jako prekursor 2-(O-benzenosulfonyloglikoliloamino)- 5-chlorobenzofenon wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Mianowicie 32,4 g kwasu benzenosulfonyloglikolowego poddaje się reakcji z 55 ml chlorku tionylu i otrzymany jako produkt przejściowy chlorek kwasu benzenosulfonyloglikolowego poddaje reakcji z 23,1 g 2-amino-5-chlorobenzofenonu w środowisku acetonu lub benzenu. Acylowanie 2-amino-5-chlorobenzofenonu kwasem benzenosulfonyloglikolowym można również wykonać metodą karbodwuimidową. W tym celu 4,3 g kwasu benzenosulfonyloglikolowego i 4,6 g 2-amino-5-chlorobenzofenonu rozpuszcza się w 100 ml chlorku metylenowego i do roztworu, mieszając w temperaturze 0—5°C, dodaje się w ciągu 30 minut 4,5 g N'N-dwucykloheksylokarbodwuimidu w czterech porcjach. W tej samej temperaturze prowadzi się reakcję dalej w ciągu 6 godzin, a następnie pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 5 ml lodowatego kwasu octowego, miesza w ciągu 30 minut i odsącza wydzielony N,N'-dwucykloheksylomocznik. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość traktuje etanolem, odsącza i przemywa etanolem. Otrzymuje się 2-(O-benzenosulfonyloglikoliloamino) -5-chlorobenzofenon w postaci kryształów o barwie żółtawej, topniejących w temperaturze 135°C—137°C. Wydajność jest prawie równa teoretycznej.

Przykład III. 10 g 2-(O-p-toluenosulfonyloglikoliloamino)-benzofenonu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną z 100 ml dwuoksanu i 100 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku, przy czym już po upływie około 10 minut powstaje przezroczysty roztwór o barwie żółtej. Roztwór ten chłodzi się i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 75 ml acetonu, utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 30 minut, odsącza na gorąco p-toluenosulfonian amonowy i przesącz odparowuje do małej objętości. Po ochłodzeniu krystalizuje surowy 5-fenylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2 z wydajnością prawie równą wydajności teoretycznej. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 181°C.

Przykład IV. Mieszaninę 10 g 2-(O-p-toluenosulfonyloglikoliloamino)-benzofenonu w 150 ml n-butanolu, utrzymuje się w stanie wrzenia i wprowadza gazowy amoniak, przy czym już po upływie około 10 minut mieszanina reakcyjna staje się przezroczysta. Ogrzewanie i wprowadzanie gazowego amoniaku kontynuuje się w ciągu 3 godzin, po czym mieszaninę chłodzi się i odsącza, wytrącony p-toluenosulfonian amonowy (4,3 g 93% wydajności teoretycznej, temperatura topnienia 318°—336°C). Z przesączu odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje nieco acetonu i odsącza drobnokrystaliczny osad. Otrzymuje się 2,6 g (46% wydajności teoretycznej) 5-fenylo- 1,3-dwuwodoro- 2H- 1,4-benzodwuazepinonu-2 o temperaturze topnienia 182°C.

Zacylowany 2-aminobenzofenon, stosowany jako substancja wyjściowa w przykładach III i IV, wytwarza się w ten sposób, że z 34,5 g kwasu p-toluenosulfonyloglikolowego i 40 ml chlorku tionylu przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny wytwarza się chlorek kwasu p-toluenosulfonyloglikolowego. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 40 ml acetonu i otrzymany roztwór chlorku kwasowego dodaje się szybko, przy ciągłym mieszaniu do roztworu 19,7 g 2-aminobenzofenonu w 100 ml acetonu. Następnie mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, przy czym ulatnia się chlorowodór. Po ostudzeniu mieszaninę poreakcyjną obficie rozcieńcza się wodą, następnie słabo alkalizuje stężonym ługiem sodowym, odsącza kryształy o barwie jasnobrązowej, przemywa je wodą, suszy i przekrystalizowuje z alkoholu. Otrzymuje się 2,5 g (61% wydajności teoretycznej) 2-(O-p-toluenosulfonyloglikoliloamino)-benzofenonu w postaci bezbarwnych pałeczek o temperaturze topnienia 115°—117°C.

Przykład V. 20 g 2-(O-p-toluenosulfonyloglikoliloamino)-5-metylobenzofenonu, 200 ml dwuoksanu i 100 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się acetonem, ogrzewa do wrzenia i odsącza p-toluenosulfonian amonowy. Przesącz odparowuje się, otrzymując 9,6 g (około 81% wydajności teoretycznej) surowego 7-metylo-5-fenylo- 1,3-dwuhydro- 2H- 1,4-benzodiazepinonu-2. Po przekrystalizowaniu z acetonu produkt topnieje w temperaturze 206°—208°C.

Użyty jako prekursor 2-(O-p-toluenosulfonyloglikoliloamino)-5-metylobenzofenon wytwarza się w ten sposób, że 87 g kwasu p-toluenosulfonyloglikolowego ogrzewa się do wrzenia z 90 ml chlorku tionylu, odparowuje nadmiar chlorku tionylu i pozostałość rozpuszcza w 100 ml benzenu. Otrzymany roztwór dodaje się do roztworu 59 g 2-amino-5-metylobenzofenonu w 300 ml benzenu, miesza w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, a na-

stępnie w ciągu takiego samego okresu czasu utrzymuje w stanie wrzenia. Następnie odparowuje się benzen pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 150 ml etanolu, odsącza i osad przekrystalizowuje z 800 ml alkoholu. Otrzymuje się 100 g (85% wydajności teoretycznej) 2-(O-p-toluenosulfonyloglikoliloamino)-5-metylobenzofenonu w postaci kryształów o barwie żółtawej i o temperaturze topnienia 123°—125°C.

Przykład VI. 50 g 2-(O-p-toluenosulfonyloglikolilo-N-metyloamino)-5-chlorobenzofenonu rozpuszcza się w 250 ml acetonitrylu i mieszając traktuje w ciągu 8 godzin amoniakiem w temperaturze pokojowej, przy czym wydziela się p-toluenosulfonian amonowy. Mieszaninę poreakcyjną pozostawia się w spokoju w ciągu nocy, następnie dodaje 600 ml wody i kilkakrotnie wytrząsa z benzenem. Fazę organiczną przemywa się dwukrotnie wodą, suszy i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość, która po dodaniu małej ilości izopropanolu krystalizuje, odsącza się, przemywa izopropanolem i benzyną. Otrzymuje się 19,3 g (około 62% wydajności teoretycznej) prawie bezbarwnego 7-chloro-1,3-dwuhydro-1-metylo-5-fenylo- 2H- 1,4-benzodwuazepinonu-2 o temperaturze topnienia 125°—127°C. Po ponownym przekrystalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się produkt bezbarwny.

Pochodną p-toluenosulfonyloglikolilową, stosowaną jako produkt wyjściowy, wytwarza się, stosując 101,6 g kwasu p-toluenosulfonyloglikolowego i 102 ml chlorku tionylu i postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Otrzymany chlorek kwasu p-toluenosulfonyloglikolowego rozpuszcza się w 200 ml benzenu i traktuje roztworem 98,4 g 2-metyloamino-5-chlorobenzofenonu w 480 ml benzenu. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym oddestylowuje benzen pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość traktuje 200 ml alkoholu. Roztwór pozostawia się na okres kilku godzin w lodówce, odsącza otrzymane kryształy, przemywa je alkoholem i suszy. Otrzymuje się 171 g (93% wydajności teoretycznej) 2-(O-p-toluenosulfonyloglikolilo- N-metyloamino)- 5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 110°—114°C. Do dalszej przeróbki produkt nie wymaga oczyszczania przez krystalizację.

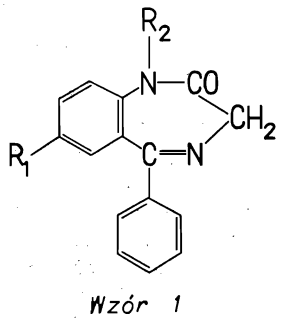
Przykład VII. 10 g 2-(O-p-toluenosulfonyloglikoliloamino)-5-nitrobenzofenonu rozpuszcza się w 200 ml dwuoksanu w temperaturze kąpieli 50°C i w tejże temperaturze w ciągu 16 godzin wprowadza do roztworu gazowy amoniak. Po każdych

8 godzinach wprowadzania amoniaku pozostawia się nasyconą nim mieszaninę w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się 150 ml octanu etylowego i 250 ml wody, fazę wodną wytrząsa ponownie z 50 ml octanu etylowego, a po tym wyciąg estrowy dwukrotnie przemywa się 100 ml wody. Wyciąg suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje octan etylowy pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość traktuje 50 ml benzenu i ekstrahuje 1 n roztworem wodorotlenku sodowego. Alkaliczną fazę wodną oddziela się od benzenu i zobojętnia do wartości pH = 7 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Wydzielony surowy 7-nitro-5-fenylo-1,3-dwuhydro-2H--1,4-benzodwuazepinon-2 odsącza się, przemywa i suszy. Otrzymuje się 3,4 g produktu, co stanowi około 55% wydajności teoretycznej. Po przekrystalizowaniu z alkoholu lub z izopropanolu produkt wykazuje temperaturę topnienia 226°C.

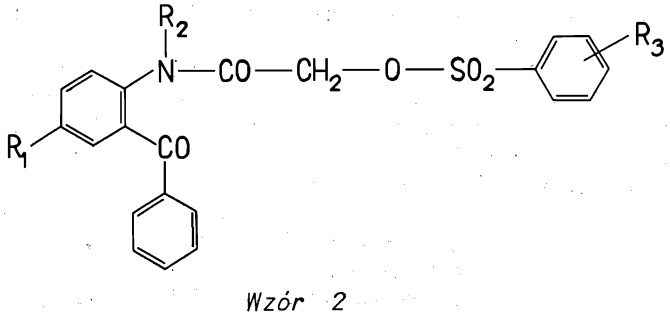
Pochodną toluenosulfonylową użytą jako prekursor, wytwarza się z chlorku kwasu p-toluenosulfonyloglikolowego, który otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, przez reakcję 50,6 g kwasu p-toluenosulfonyloglikolowego z 60 ml chlorku tionylu. Otrzymany chlorek miesza się z 48,4 g 2-amino-5-nitrobenzofenonu w 380 ml benzenu i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin. Mieszaninę poreakcyjną pozostawia się do ostygnięcia, odsącza krystaliczny osad i przemywa go alkoholem. Otrzymuje się 81 g (około 89% wydajności teoretycznej) 2-(O-p-toluenosulfonyloglikoliloamino)-5-nitrobenzofenonu w postaci pałeczkowatych kryształów o temperaturze topnienia 178°—181°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1,4-benzodwuazepin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub grupę nitrową, R_2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że na 2-(arylosulfonyloglikoliloamino)-benzofenon o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, zaś R_3 oznacza atom wodoru albo niższy rodnik alkilowy, działa się amoniakiem w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, przy czym jeśli w otrzymanym związku o wzorze 1 R_1 i R_2 są atomami wodoru, wówczas związek ten ewentualnie przekształca się w znany sposób przez alkilowanie lub nitrowanie w odpowiednio podstawioną pochodną związku o wzorze 1.



Wzór 1



Wzór 2

ZF „Ruch", W-wa, zam. 496-72, nakł. 200 egz. + 20
Cena zł 10,—