

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

61091

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 10/01

Zgłoszono: 30.V.1967 (P 120 820)

Pierwszeństwo: 03.VI.1966 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 d, 53/06

Opublikowano: 15.XII.1970

UKD

Twórca wynalazku: Hans Heinrich Kaegi

Właściciel patentu: F. Hoffman — La Roche A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób otrzymywania 1,2-dwuwodorobenzodwuzazepin

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób otrzymywania 1,2-dwuwodorobenzodwuzazepin o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, R₁ oznacza atom wodoru, chloru, bromu, grupę nitrową lub trójfluorometylową, a R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowca, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R, R₁ i R₂ mają znaczenie wyżej podane cyklizuje się w obecności środków odwadniających, po czym otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

Sposób według wynalazku w porównaniu ze znanymi sposobami wytwarzania związków o wzorze 1 stanowi znaczny postęp techniczny ze względu na swą prostotę oraz stosowanie tanich i łatwo dostępnych materiałów wyjściowych. Związki o wzorze 1 otrzymuje się z dobrą wydajnością i o wysokiej czystości. Korzystnie według wynalazku wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R₂ oznacza atom wodoru, a R₁ atom chloru lub bromu, zwłaszcza 7-chloro- 2,3-dwuwodoro- 1-metylo-5-fenyl-1H-1,4-benzodwuzazepinę.

Jak już wspomniano cyklizację związku o wzorze 2 prowadzi się w obecności środków odwadniających. Korzystnie jako środek odwadniający stosuje się pięciotlenek fosforu, tlenochlorek fosforu, stężony kwas fosforowy, jak również ich mieszaniny. Korzystnie na przykład stosuje się mieszaninę

2

składającą się zasadniczo z tlenochlorku fosforu i pięciotlenku fosforu, zawierającą powyżej 50% molowych tlenochlorku fosforu, podczas gdy resztę stanowi głównie pięciotlenek fosforu. Odwodnienie związków o wzorze ogólnym 2 prowadzi się korzystnie w podwyższonej temperaturze, na przykład 50°—120°C.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma znaczenie wyżej podane z wyjątkiem atomu wodoru, są nowymi związkami. Otrzymuje się je w następujący sposób: w pierwszym etapie pochodną aniliny o wzorze ogólnym 3, w którym R ma znaczenie wyżej podane, a R₁ oznacza atom chloru, bromu, grupę nitrową lub trójfluorometylową, traktuje się etylenoiminą w obecności aprotycznego kwasu Lewisa, jak na przykład trójfluorku boru, czterochlorku tytanu, chlorku glinu, w obecności organicznego rozpuszczalnika, jak na przykład węglowodoru aromatycznego, jak benzen, toluen, przy czym otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 4, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze ogólnym 4 są nowe. Reakcję prowadzi się korzystnie w podwyższonej temperaturze zwłaszcza pod chłodnicą zwrotną. Następnie uzyskany związek o wzorze ogólnym 4 poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R₂ ma znaczenie wyżej podane, a X oznacza resztę reaktywnego estru taką jak chlor, brom, w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego.

Reakcję związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5 prowadzi się ewentualnie wobec środka wiążącego kwas. Środek wiążący kwas można stosować w nadmiarze, przy czym służy on równocześnie jako środowisko reakcji. Jako środek wiążący kwas stosuje się korzystnie trzeciorzędowe aminy, jak na przykład pirydynę itd. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnego organicznego rozpuszczalnika bez dodatku środka wiążącego kwas. Jako obojętny organiczny rozpuszczalnik stosuje się zwłaszcza węglowodory, jak benzen, toluen albo chlorowcowane aromatyczne węglowodory, jak chlorobenzen. Temperatura i ciśnienie nie są krytyczne, jednak korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej. Następujące przykłady ilustrują wynalazek. Wszystkie temperatury podane są w °C.

Przykład I. N-(p-chlorofenilo)-N-metylo-N'-benzoiloetylenodwuaminę (288 mg, 1 milimol), 1,42 g (10 milimoli) pięciotlenku fosforu i 4 ml (43 milimole) tlenochloru fosforu miesza się w temperaturze 110° w ciągu 17 godzin.

Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i zadaje 25 g lodu, a następnie 25 ml 4 N kwasu solnego. Roztwór ekstrahuje się eterem i alkalizuje 10 N roztworem wodorotlenku sodowego. Wolną zasadę organiczną ekstrahuje się następnie chlorkiem metylenu, a ekstrakt suszy. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje się 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzapinę w postaci żółtego oleju, który rozpuszcza się w 2 ml metanolu. Dodaje się 0,7 ml metanolu, który zawiera 1,05 milimola chlorowodoru, a krystalizację wywołuje się przez dodanie eteru. Otrzymuje się chlorowodorek 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzapiny o temperaturze topnienia 250—252°.

Związek stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się jak następuje:

Mieszaninę 63,8 g (0,5 mola) p-chloroaniliny i 114 g (0,6 mola) chlorku kwasu p-toluenosulfonowego w 400 ml pirydyny miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Większą część pirydyny odpędza się potem w próżni. Pozostałość wlewa się do 2 litrów lodowatej wody i tozylan ekstrahuje eterem. Frakcję eterową ekstrahuje się 1N roztworem wodorotlenku sodowego, wodnym roztworem kwasu solnego i wodą, suszy nad siarczanem magnezu, a potem zateża. Pozostaje olej, który krystalizuje się z eteru. Otrzymuje się tozyloamido-p-chlorobenzen o temperaturze topnienia 119,5—120,5°.

Mieszaninę 70,4 g (0,25 mola) tozyloamido-p-chlorobenzenu, 700 ml toluenu i 0,3 mola etylanu sodowego w 200 ml metanolu miesza się i ogrzewa w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie większą część metanolu oddestylowuje się i dodaje 47,3 ml (0,5 mola) siarczanu metylu.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu dalszych 5 godzin i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Wytrącona sól sodowa powoli rozpuszcza się. Nadmiar siarczanu metylu rozkłada się przez dodatkowe gotowanie pod chłodnicą zwrotną z 400 ml 3N wodorotlenku sodowego. Fazy rozdziela się, a toluen oddestylowuje. Otrzymuje się białą krystaliczną pozostałość. Po przekrystalizowaniu z metanolu

otrzymuje się N-metylotozyloamido-p-chlorobenzen o temperaturze topnienia 92—93°.

61,5 g (0,208 mola) N-metylotozyloamido-p-chlorobenzenu dodaje się w temperaturze 105° do 580 ml kwasu siarkowego (ciężar właściwy 1,74). Mieszaninę miesza się, ogrzewa do temperatury 145° i pozostawia w tej temperaturze w ciągu jednej godziny. Po oziębieniu roztwór alkalizuje się 50% wodorotlenkiem sodowym, a organiczną zasadę ekstrahuje się eterem. Organiczny ekstrakt suszy się pastylkami wodorotlenku potasowego, zateża, a pozostałość oddestylowuje pod próżnią. Otrzymuje się p-chloro-N-metyloanilinę o temperaturze wrzenia 74—75° (0,7 mm Hg).

Do 13,3 g chlorku glinu i 20 ml suchego benzenu w kolbie trójszyjnej na 50 ml, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wkraplacz i mieszadło, wkrapla się ostrożnie 14,1 g (0,1 mola) p-chloro-N-metyloaniliny. Po zakończonym dodawaniu mieszaninę ogrzewa się do rozpoczęcia destylacji zwrotnej i temperaturę tę utrzymuje się przez krótki czas. Następnie świeżo destylowaną etylenoiminę (4,3 g, 0,1 mola) powoli przedestylowuje się do naczynia reakcyjnego.

Po wprowadzeniu etylenoiminy mieszaninę reakcyjną miesza się przez dalsze 30 minut, a potem wylewa na 200 g lodu, w 1-litrowej kolbie zaopatrzonej w chłodnicę. Następnie do otrzymanej stałej masy dodaje się stały wodorotlenek potasowy (50 g) w małych porcjach, przy czym substancja stała przechodzi do roztworu. Mieszaninę oziębia się i ekstrahuje trzykrotnie benzenem. Połączone ekstrakty benzenowe suszy się nad pastylkami wodorotlenku potasowego, a potem zateża. Pozostałość destyluje się w próżni z 10 cm kolumną Vigroux. Otrzymuje się N-(p-chlorofenilo)-N-metyloetylenodwuaminę o temperaturze wrzenia 126—127° (0,05 mm Hg).

Mieszaninę 3,69 g (20 milimoli) N-(p-chlorofenilo)-N-metyloetylenodwuaminy i 2,18 ml chlorku benzoilu w 10 ml suchej pirydyny pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w eterze i ekstrahuje jeden raz 3N roztworem wodorotlenku sodowego, a potem trzykrotnie wodą. Fazę organiczną suszy się siarczanem sodowym, odparowuje, a większą część pirydyny oddestylowuje w próżni. Po przekrystalizowaniu czerwono-brązowej pozostałości z mieszaniny etanolu z wodą otrzymuje się N-(p-chlorofenilo)-N-metylo-N'-benzoiloetylenodwuaminę o temperaturze topnienia 102—103°.

Ostatnio wymieniony związek otrzymuje się również korzystnie przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną chlorku benzoilu i N-(p-chlorofenilo)-N-metyloetylenodwuaminy w benzenie. Wyodrębniona, surowa N-(p-chlorofenilo)-N-metylo-N'-benzoiloetylenodwuamina jest wystarczająco czysta, aby z niej wprost otrzymać 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzapinę, analogicznie do sposobu podanego na początku tego przykładu lub w przykładzie II.

Przykład II. 288 mg (1 milimol) N-(p-chlorofenilo)-N-metylo-N'-benzoiloetylenodwuaminy ogrzewa się z 1 ml tlenochloru fosforu w ciągu 7 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reak-

cyjną odparowuje się do sucha w próżni, a pozostałość rozwarza w lodowato zimnym 3N kwasie solnym. Kwaśny roztwór ekstrahuje się jeden raz eterem, potem alkalizuje 5N roztworem wodorotlenku sodowego, a produkt trzykrotnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu połączonych ekstraktów i oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozwarza się w 5 ml metanolu. Do roztworu dodaje się 0,4 ml metanolu zawierającego 0,64 milimola chlorowodoru. Po dodaniu eteru wytrąca się chlorowodorek 7-chloro- 2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo- 1H-1,4-benzodwuazepiny o temperaturze topnienia 250—252°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania 1,2-dwuwodorobenzo-
dwuazepin o wzorze ogólnym 1, w którym R ozna-

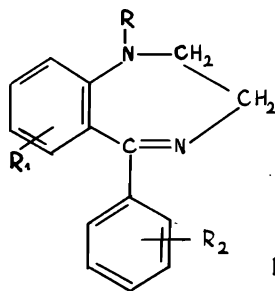
cza niższy rodnik alkilowy, R₁ oznacza atom wodoru, chloru, bromu, grupę nitrową lub trójfluorometylową, a R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowca, **znamienny tym**, że cyklizuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R, R₁ i R₂ mają znaczenie

5 wyżej podane, w obecności środków odwadniających, po czym otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.

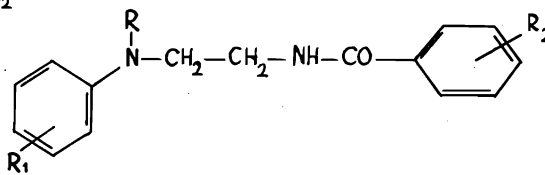
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

10 cyklizację związku o wzorze 2 prowadzi się w obecności pięciotlenku fosforu i tlenochloru fosforu jako środka odwadniającego.

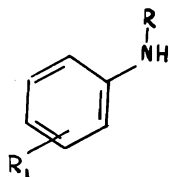
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**,
45 że w przypadku wytwarzania 7-chloro-2,3-dwuwodoro- 1-metylo-5-fenilo- 1H-1,4-benzodwuazepiny, cyklizuje się N-(p-chlorofenilo)-N-metylo-N'-benzoiloetylenodwuaminę.



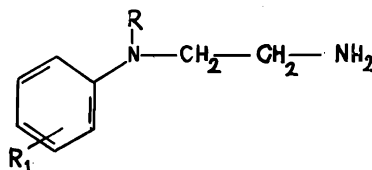
wzór 1



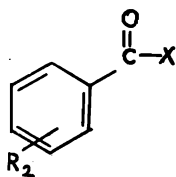
wzór 2



wzór 3



wzór 4



wzór 5