



NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 140302

(51) Int. Cl.² C 07 D 487/04

(21) Patentsøknad nr. 741127

(22) Inngitt 29.03.74

(23) Løpedag 29.03.74

(41) Alment tilgjengelig fra 29.10.74

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 30.04.79

(30) Prioritet begjært 27.04.73, Storbritannia, nr. 20200/73

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte til fremstilling av ftalazino
[2,3-b]-ftalazin-5(14H), 12(7H)-dion.

(71)(73) Søker/Patenthaver GRUPPO LEPETIT S.P.A.,
Via Durando 38,
I-20158 Milano,
Italia.

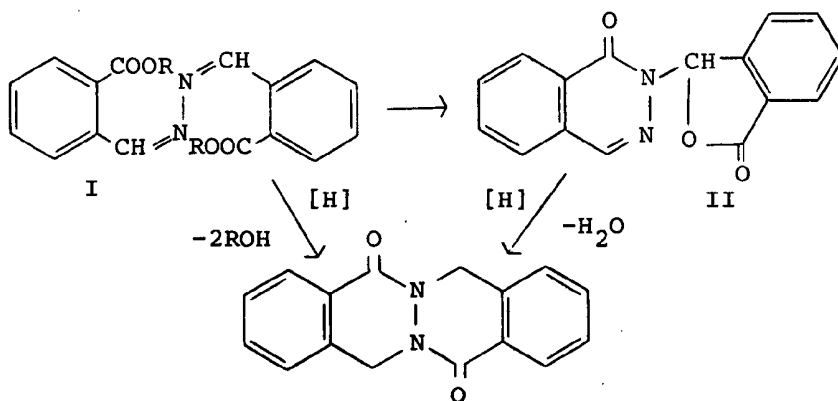
(72) Oppfinner ANACLETO GIANANTONIO, Milano,
ANTONIO COCO, Milano,
Italia.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte til fremstilling av den anti-inflammatorisk virksomme forbindelse ftalazino[2,3-b]ftalazin-5(14H), 12(7H)-dion beskrevet i US-patent nr. 3.557.108. Ifølge dette patent fremstilles forbindelsen ved hjelp av en rekke reaksjoner som først leder til forbindelsen 3,4-dihydro-1(2H)-ftalazinon som videre omsettes med 2-brommetylbenzoylklorid slik at man dermed oppnår den tetracykliske sluttforbindelsen. Selv om det siste trinnet kan foretas i industriell målestokk med ganske gode utbytter, representerer fremstillingen av mellomproduktet 3,4-dihydro-1(2H)-ftalazinon i store mengder betydelige vanskeligheter og begrenser det totale utbyttet. Formålet med foreliggende oppfinnelse består i å tilveiebringe en ny og nyttig fremgangsmåte til fremstilling av forbindelsen ftalazino[2,3-b]ftalazin-5(14H), 12(7H)-dion.

Foreliggende fremgangsmåte består vesentlig av en reduktiv ringslutning av azinforbindelsen av ftaldehydsyre og dens lavere alkylestere med formel I eller deres omleiringsprodukt, 2-ftalidyl-1(2H)-ftalazinon med formel II, ifølge nedenstående reaksjonsskjema:



hvor R er hydrogen og lavere alkyl.

Forbindelsene med formel I og II er kjente og kan fremstilles ifølge S. Gabriel et al. i Ber. 26, 521 (1893), henholdsvis W. Griehl et al. i Ber. 91, 1816 (1958).

Forbindelsene med formel II kan mer spesielt oppnås enten ved oppvarming av azinforbindelsen (I) i eddiksyre eller fortynnede mineralsyrer, eller ved å smelte nevnte azinforbindelse, eller ved direkte syntese fra 1(2H)-ftalazinon og ftalaldehydsyre. Høyere utbytter oppnås ved å omdanne forbindelsen med formel I til derivatet med formel II under anvendelse av metoder som er litt forskjellige fra de som er beskrevet av W. Griehl. Derivatet med formel I kan f.eks. oppvarmes i et inert organisk oppløsningsmiddel i nærvær av en sur katalysator ved azeotrop avdestillering av det dannede vann.

Ifølge foreliggende fremgangsmåte kan azinderivatet av ftalaldehydsyre også anvendes i form av et salt, fortrinnsvis med et egnet kation som gir oppløselighet i vann, slik som f.eks. ammonium, lavere alkylammonium, hydroksy lavere alkylammonium, Na^+ , K^+ og lignende.

Reduksjon av forbindelsene I og II med ringslutning til ftalazino[2,3-b]ftalazin-5(14H), 14(7H)-dion utføres under anvendelse som reduksjonsmidler av metaller, slik som tinn, sink, aluminium i lavere alifatiske organiske syrer eller mineralsyrer eller hydrogengass i nærvær av katalysatorer. Når det gjelder reduksjon med metaller, er det spesielt fordelaktig å anvende sink i saltsyre, svovelsyre eller eddiksyre ved forskjellige konsentrasjoner og ved en temperatur varierende fra 10 til 100°C.

Reaksjonen med metaller utføres ved tilsetning til en suspensjon av utgangsforbindingene I og II i en valgt syre, av flere porsjoner av det valgte metall i form av spon, granulater eller pulver under omrøring, eller ved tilsetning av syren til en suspensjon av utgangsmaterialet og av metallreduksjonsmidlet i vann. Blandingen holdes under omrøring ved den ønskede temperatur i 1-10 timer, hvorefter, etter avkjøling, den ekstraheres med organiske oppløsningsmidler slik som f.eks. lavere halogenerte hydrokarboner. Inndampning av oppløsningsmidlet etter vasking med fortynnet alkali og tørking, gir ftalazino[2,3-b]ftalazin-5(14H), 12(7H)-dion. Ifølge det ovenfor angitte reaksjonsskjema vil behandlingen med syrer, når reaksjonen utføres med forbindelse

I som utgangsmateriale, begunstige den samtidige omdannelse av forbindelse I til forbindelse II. Den sistnevnte forbindelse gjennomgår imidlertid reduktiv ringslutning under de samme reaksjonsbetingelser.

Den katalytiske reduksjon med hydrogengass kan utføres ved en temperatur varierende fra 10 til 200°C ved et trykk varierende fra atmosfæretrykk til omkring 60 atmosfærer. Vanligvis anvendes oppløsningsmidler valgt fra vann, lavere alkanoler, eddiksyre og aromatiske hydrokarboner, f.eks. benzen, toluen og xylen, og katalysatorene velges i alminnelighet blant de vanlige hydrogeneringskatalysatorer slik som f.eks. PtO_2 , Pt, Pd, Ru, Rh, fortrinnsvis absorbert på bærere, og Raney-nikkel.

Innvinningen av sluttproduktet etter filtrering av katalysatoren, representerer ingen vanskeligheter ettersom blandingen avkjøles for å krystallisere eller inndampes til tørrhet slik at det dannes en rest som kan renses videre ved krystallisering.

Bruken av eddiksyre som oppløsningsmiddel for den katalytiske hydrogeneringsreaksjon er spesielt fordelaktig fordi begge utgangsforbindelser I og II kan fremstilles in situ direkte fra ftalaldehydsyre eller dens lavere alkylestere og hydrazin. Når det gjelder forbindelse II, er det ifølge Griehl åpenbart nødvendig å holde blandingen ved kokepunktet i et lengre tidsrom for å omdanne azinforbindelsen til det tilsvarende ftalidylderivat.

Bruken av vann som oppløsningsmiddel er spesielt hensiktsmessig når man anvender et vannoppløselig salt av azinderivatet av ftalaldehydsyre som utgangsmateriale. I dette tilfellet kan saltene dannes direkte in situ ved oppløsning av ftalaldehydsyre i en vandig oppløsning inneholdene et overskudd av midlet som kan gi kationet, slik som f.eks. ammoniumhydroksyd, og deretter behandle den oppnådde vandige oppløsning med den støkiometriske mengde av hydrazin.

Den erholdte oppløsning underkastes deretter katalytisk hydrogenering ifølge de ovenfor beskrevne betingelser. Når hydrogenering foretas ved lav temperatur, slik som f.eks. 10-50°C og ved et trykk på mellom atmosfæretrykk og 10 atmosfærer, blir den hydrogenerte oppløsning etter frafiltrering av katalysatoren, oppvarmet ved 60-100°C eller surgjort for å fullende ringslutningen. Hvis det urene produkt som oppnås ved surgjøring, frem-

deles inneholder noen alkalioppløselige ikke-ringsluttete produkter slik som f.eks. 1,2-bis(o-karboksybenzyl)-hydrazin, kan ringslutningen fullendes ved oppvarming, fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel slik som dioksan, eddiksyre og dimetylformamid.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

En suspensjon av 15 g ftalaldehydsyreazin i 100 ml eddiksyre, hydrogeneres i en bombe ved 130°C ved et trykk på 20 atmosfærer i nærvær av 0,68 g 10% Pd adsorbert på trekull. Når den teoretiske mengde hydrogengass er adsorbert, filtreres den varme oppløsning og inndampes deretter under vakuum. Den oppnådde rest krystalliseres fra etanol. Utbytte 10 g (75%). Ved hydrogenering under de samme betingelser oppnås azinderivatet av metylesteren av ftalaldehydsyre (smp. 133-135°C), nemlig ftalazino[2,3-b]ftalazin-5(14H), 12(7H)-dion i et utbytte på 68%.

Det i nedenstående eksempler benyttede utgangsmateriale 2-ftalidyl-1(2H)-ftalazinon, fremstilles som følger:

50 g av azinderivatet av ftalaldehydsyre oppvarmes i omkring 3 timer i toluen med 1 g p-toluensulfonsyre som katalysator. Under oppvarmingen blir det dannede vann avdestillert azeotropisk. Ved avkjøling av reaksjonsblandingen oppnås det krystallinske produkt, smp. 225-226°C, utbytte 43 g (91%).

Eksempel 2

En suspensjon av 11,15 g 2-ftalidyl-1(2H)-ftalazinon i 100 ml eddiksyre hydrogeneres ved 100°C og ved et trykk på 20 atmosfærer i nærvær av 0,55 g 10% Pd på trekull. Når den teoretiske mengde hydrogengass er oppbrukt, filtreres den varme oppløsning og inndampes deretter til tørrhet. Resten oppløses i kloroform og den organiske oppløsning blir etter vasking med vandig Na_2CO_3 og med vann, inndampet og dette gir 9,8 g ftalazino[2,3-b]ftalazin-5(14H), 12(7H)-dion (87%).

Under anvendelse av PtO_2 som katalysator oppnås 8,4 g (80%) av sluttproduktet.

Eksempel 3

En suspensjon av 28 g 2-ftalidyl-1(2H)-ftalazinon i 200 ml eddiksyre hydrogeneres ved 80°C og ved 10 atmosfærers trykk under anvendelse av en Adams platina dioksydkatalysator. Utbytte 19 g (60%).

Eksempel 4

En suspensjon av 15 g 2-ftalidyl-1(2H)-ftalazinon i eddiksyre hydrogeneres ved 100°C og 28 atmosfærers trykk under anvendelse av 10% Pd på trekull som katalysator. Utbytte 10 g (80%).

Et utbytte på 61% oppnås under anvendelse av Pt adsorbert på trekull og etanol som oppløsningsmiddel.

Et utbytte på 70% oppnås når xylen anvendes som oppløsningsmiddel.

Eksempel 5

En suspensjon av 30 g 2-ftalidyl-1(2H)-ftalazinon i 500 ml eddiksyre hydrogeneres ved 80°C og ved et trykk på 2,5 atmosfærer i nærvær av 1 g 10% Pd på trekull. Utbytte 23 g (81%).

Når reaksjonen utføres ved atmosfæretrykk, er utbytte 78%.

Eksempel 6

Til en suspensjon av 5,6 g 2-ftalidyl-1(2H)-ftalazinon og 18,3 g sinkpulver i 50 ml vann, tilsettes 140 g 30% H_2SO_4 iløpet av 4 timer, mens temperaturen holdes ved omkring 90°C. Når tilsetningen er ferdig, holdes blandingen ved 90°C i ytterligere 2 timer. Etter avkjøling ekstraheres den faste massen med kloroform og den organiske oppløsning blir etter vasking med vandig Na_2CO_3 og vann, inndampet. Resten krystalliseres fra etanol. Utbytte 3,2 g (60%).

Ved ialt vesentlig å følge samme metode som ovenfor, men ved å tilsette 100 ml eddiksyre i stedet for 140 g 30% svovelsyre, oppnås sluttproduktet i et utbytte på 80%.

Eksempel 7

22 g ftalaldehidsyreazin suspenderes i 50 ml H_2O . Til denne suspensjon tilsettes 450 g 30% H_2SO_4 under omrøring. Deretter oppvarmes blandingen ved 90°C og 60 g sinkpulver tilsettes i små porsjoner. Etter omkring 2 timer ved 90°C avkjøles blandingen og det urene bunnfall ekstraheres med kloroform. Etter vasking med vandig Na_2CO_3 og vann, inndampes den organiske oppløsning. Utbytte 14 g (72%).

Eksempel 8

En suspensjon av ftalaldehidsyreazin, oppnådd ved tilsetning av 4 g 98% hydrazinhydrat til 25 g ftalaldehidsyre oppløst i 200 ml ved romtemperatur, hydrogeneres ved atmosfæretrykk

i nærvær av 1 g 10% Pd på trekull. Temperaturen under hydrogeneringen holdes mellom 25 og 30°C. Når den teoretiske mengde hydrogen-gass er oppbrukt, konsentreres blandingen til et volum på omkring 80 ml og bunnfallet som dannes ved avkjøling innvinnes på et filter. Utbytte 15,4 g (70%).

Eksempel 9

Til en oppløsning av 14 g ftalaldehydsyre i 100 ml eddiksyre, tilsettes 2 g 98% hydrazinhydrat. Blandingen kokes under tilbakesløp i 20 minutter og hydrogeneres deretter ved 100°C og 40 atmosfærers trykk i nærvær av 4 g Raney-nikkel. Utbytte 8 g (76%).

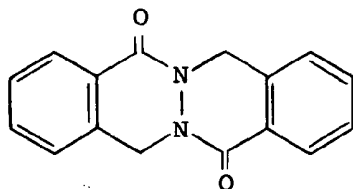
Hydrogeneringen kan alternativt utføres med 5% Rh på trekull som katalysator ved 60°C og 30 atmosfærers trykk med et utbytte på 68%.

Eksempel 10

Til en oppløsning av 48 g ftalaldehydsyre i 500 ml 15% ammoniumhydroksyd, tilsettes 8,2 g 98% hydrazinhydrat i 40 ml ved 20°C. Etter tilsetning av 5 g 5% Pd på karbon, hydrogeneres blandingen ved 25°C og ved atmosfærers trykk. Etter filtrering av katalysatoren, surgjøres oppløsningen med saltsyre og det urene produkt som utfelles oppsamles på et filter og renses deretter ved ekstraksjon med varm dioksan. Ved avkjøling av det organiske ekstrakt oppnås 32 g (76%) ftalazino[2,3-b]ftalazin-5(14H), 12(7H)-dion. Oppløsningen etter filtrering av katalysatoren kan alternativt tilbakesløpskokes uten noen surgjøring. Produktet som utfelles oppsamles på et filter og renses deretter ved krystallisering, utbytte 65%.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte til fremstilling av ftalazino[2,3-b]-ftalazin-5(14H), 12(7H)-dion som har formelen:



k a r a k t e r i s e r t v e d reduktiv ringslutning av
en forbindelse valgt fra ftalaldehydsyreazin, dets salter, dets
lavere alkylestere og 2-ftalidyl-1(2H)-ftalazinon som dannes
fra ftalaldehydsyreazin eller dets ovenfor nevnte derivater,
ved hjelp av et reduksjonsmiddel valgt fra:

- a) et metall slik som sink, tinn og aluminium i et
surt medium ved en temperatur på mellom 10 og 100°C, og
- b) hydrogengass i nærvær av en hydrogeneringskatalysator.