



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

[22] Prihlášené 17 04 79

[21] (PV 2598—79)

[40] Zverejnené 29 02 80

[45] Vydáno 30 07 82

201499

(11) (B1)

(51) Int. Cl³

C 07 D 487/04

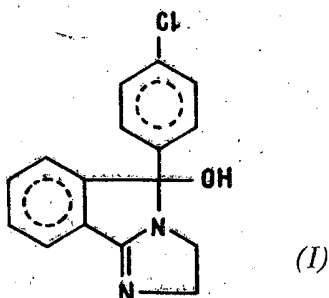
(75)

Autor vynálezu

JAKUBCOVÁ JOZEFÍNA RNDr., HLOHOVEC,
OROSOVÁ LUDMILA RNDr., SVITĚ a
RYBÁŘ ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA

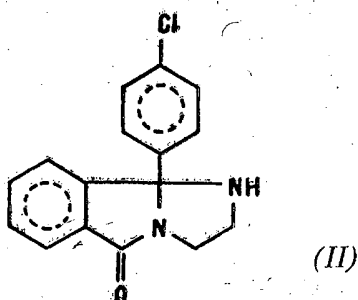
(54) Spůsob přípravy 5-(4-chlórphenyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-5H-imidazo /2,1-a/ izoindolu

Vynález sa týká spôsobu prípravy 5-(4-chlórphenyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-5H-imidazo /2,1-a/ izoindolu vzorca I,



ktorý sa používa v medicíne ako anorektikum.

Doposiaľ sa táto zlúčenina vyrábala z 9b-(4-chlórphenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo /2,1-a/ izoindolónu vzorca II



redukcíou s hydridom hlinito-litným a oxidáciou reakčných produktov vzduchom alebo kyslíkom v éterovom alebo alkoholovom prostredí (W. J. Houlihan, Čsl. pat. 141217; Švajč. pat. 499529), prípadne tiež ďalšími oxidačnými činidlami ako peroxidom vodíka, alkylperoxidmi a acylperoxidmi (W. J. Houlihan, Ger. Offen. 2023633; G. A. Cooke, D. H. A. Deuville, W. J. Houlihan, Ger. Offen. 2103359).

Ďalšou známou metódou prípravy zlúčeniny vzorca I je katlytická hydrogenácia zlúčeniny vzorca II na 2-(beta-aminoetyl)-3-(4-chlórphenyl)ftalimidín, jeho redukcia s hydridom hlinito-litným za varu vo vyššie vrúcom alifatickom, alebo cyklickom éteri na 5-(4-chlórphenyl)-2,3-dihydro-5H-imidazo /2,1-a/ izoindol a oxidáciou posledného vzduchom lebo kyslíkom v metanole alebo etanole (W. J. Houlihan, Čsl. pat. 142405). Ďalšou metódou prípravy zlúčeniny vzorca I zo zlúčeniny vzorca II je jej hydrolýza pôsobením kyseliny chlorovodíkovej na 2-(aminoetyl)-3-(4-chlórphenyl)-3-hydroxyftalimidín, -hydrochlorid, ktorý sa pôsobením p-toluénsulfonchloridu v pyridíne prevedie na 1-(p-toluénsulfonyl)-1H-imidazo /2,1-a/ izoindolón-5 a tento pôsobením kyseliny sírovej alebo fosforečnej poskytne látku vzorca I (T. S. Sulkowski, U. S. pat. 3763178). Ďalšia známa syntéza vychádza z 2-(4-chlórphenyl)ben-

zoylchloridu, ktorý reakciou s N-(2-amino-etyl)alkyl-, alebo arylsulfonamidom poskytne 2-(alkyl- alebo arylsulfonylaminoetyl)-3-(4-chlórfenyl)-3-hydroxyftalimidín a tento pôsobením kyseliny sírovej alebo fosforečnej poskytne zlúčeninu vzorca I.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k roztoku 1,5 až 2,2 mól bis(2-metoxietoxy)hydridu hlinito-sodného v bezvodom aromatickom uhľovodíku s výhodou v benzéne alebo toluéne, resp. v lineárnom alebo cyklickom éteri, s výhodou v dietyléteri, tetrahydrofuráne alebo v dioxane, príp. v zmesi týchto rozpúšťadiel, prísype za miešania 1 mól zlúčeniny vzorca II tak, aby sa teplota reakčnej zmesi udržiavala v rozmedzí 4 až 35 °C, najlepšie pod 10 °C, v atmosfére inertného plynu. Ako inertný plyn sa použije hélium, argón, s výhodou dusík. Pridávanie zlúčeniny vzorca II sa môže uskutočniť aj v éterickom roztoku, napr. v dietyléteri, v tetrahydrofuráne alebo v dioxáne, resp. v roztoku benzénu, toluénu a ďalších aromatických uhľovodíkov. Po prebehnutí reakcie sa rozloží nezreagovaný bis(metoxietoxy) hydrid hlinito-sodný napr. prídavkom octanu etylového, vody, vodného alkalického hydroxidu, alebo zmesi vody s vodou miešateľným rozpúšťadlom tak, aby teplota zmesi neprestúpila 35 °C. Z reakčnej zmesi vylúčený produkt redukcie sa oddelí najvýhodnejšie odsatím, premyje vodou do neutrálnej reakcie a vysuší s výhodou za zníženého tlaku vzduchu. Produkt redukcie predstavuje zmes niekoľkých zlúčenín, ktoré pôsobením kyslíka buď priamo, alebo cez ďalší medziprodukt poskytujú postupom podľa vynálezu zlúčeninu vzorca I. Tento postup je založený na rozpustení produktu redukcie jeho miešaním v alifatickom alkohole s počtom uhlíkov 1 až 5, s výhodou v butanole, za prítomnosti katalytického množstva nižšej alifatickej kyseliny s počtom uhlíkov 1 až 3 s výhodou kyseliny mravčej v obyčajnej resp. v inertnej atmosfére, alebo vo vákuu, ďalej odparením tohoto roztoku s výhodou vo vákuu do sirupovitej konzistencie, rozpustením sirupovitého zvyšku v nižšom alifatickom ketóne s počtom uhlíkov 3 až 6, s výhodou v acetone a pôsobením vzduchu na takto vzniklý roztok pri intenzívnom miešaní počas 1 až 3 dní. Reakciu možno uskutočniť aj tak, že namiesto odparenia alkoholu z alkoholického roztoku sa k nemu len pridá nižší alifatický ketón s počtom uhlíkov 3 až 6, s výhodou aceton a pôsobí sa vzduchom alebo kyslíkom analogicky ako v predošlom prípade. Posledná fáza reakcie sa môže uskutočniť i prehubláváním vzduchu alebo kyslíka cez roztok sirupovitého zvyšku v nižšom alifatickom ketóne počas 1 až 3 hodín. Premenu produktu redukcie na zlúčeninu vzorca I možno uskutočniť aj pôsobením vzduchu alebo kyslíka na jeho roztok v alifatickom alkohole s počtom uhlíkov 1 až 5, s výhodou v butanole, za prítomnosti katalytického

množstva nižšej alifatickej kyseliny s počtom uhlíkov 1 až 3 s výhodou kyseliny mravčej, avšak v menšom výťažku a za dlhšiu dobu ako pri postupe podľa vynálezu. Zlúčenina vzorca I vzniká aj dlhým státím (cca 6-mesačným) produktu redukcie za izbovej teploty.

Hlavnou výhodou postupu podľa vynálezu je použitie menej nebezpečného bis(metoxietoxy)hydridu hlinito-sodného oproti prv používanému hydridu hlinito-litnému. Ďalšími výhodami použitia bis(metoxietoxy)hydridu hlinito-sodného je jeho dostupnosť v ČSSR a tiež možnosť použitia jeho koncentrovaného roztoku v aromatickom uhľovodíku, z čoho vyplýva jeho ľahšie a presnejšie dávkovanie oproti hydridu hlinito-litnému. Výhoda vyššie popísanej dvojstupňovej premeny produktu redukcie na zlúčeninu vzorca I oproti prv popísanému pôsobeniu vzduchu alebo kyslíka v čisto alkoholickom prostredí je v kratšom reakčnom čase a tým i zvýšení výrobnnej kapacity zariadenia.

V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na tieto obmedzoval.

Príklad 1

Do roztoku 11,6 g (0,04mól) synhydridu [70-%-ný roztok bis(2-metoxietoxy) hydridu hlinito-sodného v toluéne] v 20ml abs. benzéne sa prikapkáva roztok 5,68 g (0,02mól) 9b-(p-chlórfenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-ónu (zlúčenina II) v 25ml abs. dioxanu pri teplote max. 25 °C. Po pridaní celého množstva sa reakčná zmes mieša ešte 10min. Potom sa pridá 4ml octanu etylového a o 10min. 14ml vody. Organická vrstva sa zleje, suší nad bezvodým uhličitanom draselným, odsaje a k filtrátu sa primieša 50ml n-pentánu. Po niekoľkohodinovom státi vykryštalizuje takmer kvantitatívne produkt redukcie. Získa sa 4,5 g bielej kryštalickej látky s t. t. 126 až 129 °C.

Príklad 2

K miešanému roztoku 11,6 g (0,04mól) synhydridu v 25ml abs. dioxanu sa prikvapkáva roztok 5,68 g (0,02mól) zlúčeniny II v 25ml abs. dioxanu behom 5min. maximálne pri 35 °C. Reakčná zmes sa mieša ešte 20min. pri izbovej teplote. Potom sa za účinného chladenia pridá 4ml octanu etylového a po 10min. miešania 4ml vody. Organická vrstva sa zleje a nechá kryštalizovať produkt. Po odsatí produktu sa k matečnému ľúhu primieša rovnaký objem n-pentánu pričom kryštalizuje ďalší podiel produktu redukcie (4,0g s t. t. 127 až 129 °C).

Príklad 3

K miešanej suspenzii 11,6g (0,04mól) synhydridu v 40ml abs. dioxanu sa za chladenia (15 až 18 °C) postupne prísype 5,68g (0,02 mól) zlúčeniny II. Potom sa reakčná zmes mieša ešte 2,5h. pri izbovej teplote. Pri izolácii redukovaného laktámu sa postupuje ako pri príklade 2. Výťažok produktu redukcie 4,5g s t. t. 126 až 131 °C.

Príklad 4

K intenzívne miešanému roztoku 11,6g (0,04mól) synhydridu v 40ml abs. tetrahydrofuráne sa za súčasného zavádzania dusíka postupne prisype 5,68g (0,02mól) zlúčeniny II pri teplote 15 až 18 °C. Potom sa reakčná zmes mieša ešte 2h. pri izbovej teplote. Nezreagovaný synhydrid sa rozloží najprv so 4ml octanu etylového a potom sa prikvapká ešte 4ml vody. Organická vrstva sa zleje a nechá kryštalizovať produkt redukcie. Po zahustení matečného lúhu na $\frac{1}{4}$ pôvodného objemu sa získá ďalší podiel redukcie (spolu 5,0g s t. t. 126 až 128 °C).

Príklad 5

Do roztoku 487g (1,7mól) synhydridu v 3,5 l bezvodého benzénu, ktorý je pod atmosférou dusíka sa pri teplotách 15 až 18 °C postupne prisype 222g (0,8mól) zlúčeniny II. Potom sa reakčná zmes mieša pri izbovej teplote 1h., pričom ku koncu sa reakčná zmes sfarbí do červena. Nezreagovaný synhydrid sa rozloží (max. pri 18 °C) pomocou 40ml octanu etylového, prikvapkáva sa 35ml vody a nakoniec sa reakčná zmes dôkladne rozmieša s roztokom 64g hydroxidu sodného v 700ml vody. Alkalická vodná vrstva sa opäť oddelí a z organickej sa odsaje produkt. Suší sa max. pri teplote 40 °C. Výťažok produktu redukcie 198g, t. t. 134 až 137 °C.

Príklad 6

Do miešaného a chladného roztoku 63,6g (0,22mól) synhydridu v 400ml bezvodého toluénu, ktorý je pod atmosférou dusíka sa pri teplotnom rozmedzí 8 až 13 °C postupne prisype 28,4g (0,1mól) zlúčeniny II. Potom sa reakčná zmes mieša ešte pri izbovej teplote 1h. Nezreagovaný synhydrid sa rozloží max. pri 10 °C opatrným prídavkom zmesi 6ml vody a 20ml tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa dôkladne premieša 150ml 12%-ným roztokom hydroxidu sodného. Vodná vrstva sa oddelí a organická sa premyje ešte so 100ml 6%-ným roztokom hydroxidu sodného a 200ml vody. Produkt po odsatí sa premyje so 70ml dietyléteru a nakoniec so 100ml vody. Suší sa maximálne pri 40 °C. Získá sa 26,7g produktu redukcie s t. t. 132 až 134 °C.

Príklad 7

Do intenzívne miešanej suspenzie 10g jemne rozotretého produktu redukcie pripraveného podľa príkladov 1 až 6 v 200ml n-propanolu sa prikvapká 0,3ml 85%-nej kyseliny mravčej. Po dvojhodinovom intenzívnom miešaní, počas ktorého sa všetok laktám rozpustí, sa mechanické nečistoty odsajú a pokračuje sa v intenzívnom miešaní v otvorenej nádobe 42h. Za túto dobu vykryštalizuje 5-(4-chlórfenyl)-2,3-dihydro-5-hydroxy-5H-imidazo[2,1-a]izoindolu (zlúčenina I) v podobe jemných bielych ihličiek s t. t. 189,5 až 191 °C.

Výťažok surového produktu 4,5g Produkt obsahuje len stopové nečistoty (sledované

TLC). Po dvoch kryštalizáciách z etanolu alebo z n-butanolu sa topí pri 198 až 200 °C.

Príklad 8

Do intenzívne miešanej suspenzie 32g produktu redukcie v 600ml metanolu sa pridá 1ml 85%-nej kyseliny mravčej. Behom 5min. sa redukovaný laktám rozpustí. Reakčná zmes sa mieša v otvorenej nádobe 48h. Potom sa zlúčenina I odsaje a matečný lúh sa mieša s 3ml trietylamiínu ešte 24h. Získá sa ďalší podiel zlúčeniny I, spolu 12,4g s t. t. 194 až 195,5 °C.

Príklad 9

Zmes 10g jemne rozotretého produktu redukcie, 200ml n-butanolu a 0,3ml kyseliny mravčej sa intenzívne mieša 2h. Nerozpustný zvyšok sa odsaje a filtrát sa intenzívne mieša v otvorenej nádobe 46h. Počas miešania kryštalizuje zlúčenina I, ktorá obsahuje stopové prímеси (TLC). Výťažok 4,83g, t. t. 193 až 194 °C.

Príklad 10

10g produktu redukcie sa rozpustí v 100ml n-butanolu za prídavku 0,3ml kyseliny mravčej, mechanické nečistoty sa odsajú a k filtrátu sa pridá 100ml acetónu. Takto získaný roztok sa mieša 24h. v otvorenej nádobe, alebo sa 6h. prebubláva cez roztok vzduchu a nechá sa kryštalizovať na chladnom mieste. Po odsatí prvého podielu zlúčeniny I sa matečný lúh odparí za zníženého tlaku do sucha, zvyšok kryštalizuje z acetónu. Spolu sa získá 5,5g zlúčeniny I s t. t. 194 — 196 °C.

Príklad 11

20g produktu redukcie sa rozpustí v 400ml n-butanolu za prítomnosti 0,5ml 85%-nej kyseliny mravčej, nerozpustný zvyšok sa odsaje a filtrát sa intenzívne mieša v otvorenej nádobe 42h. Vykryštalizovaný prvý podiel zlúčeniny I sa odsaje (9g) a matečný lúh sa za zníženého tlaku zahustí do sirupovitej hmoty. Tento sa rozpustí v 150ml acetónu, cez roztok sa 2h. prebubláva vzduch a nechá sa kryštalizovať cez noc. Získá sa ďalší podiel zlúčeniny I spolu 11,8g, t. t. 196 až 198 °C.

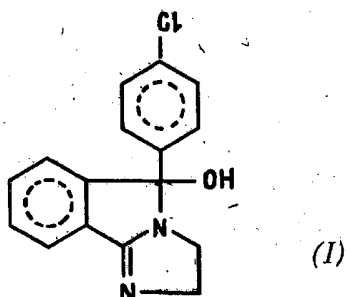
Príklad 12

10g produktu redukcie sa rozpustí v 150ml n-butanolu (n-propanolu alebo izopropanolu) za prídavku 0,3ml 85%-nej kyseliny mravčej pod vákuom (2,4kPa). Mechanické nečistoty sa odsajú a filtrát sa zahustí do sirupovitej hmoty. Táto sa rozpustí v 150ml acetónu pričom začne kryštalizovať zlúčenina I. Cez reakčnú zmes sa 3h. nechá prebublávať vzduch a nechá kryštalizovať cez noc. Získá sa 5,5g zlúčeniny I s t. t. 196,5 až 198,5 °C.

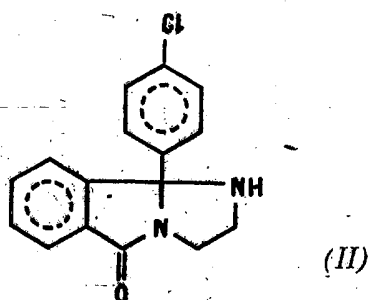
Príklad 13

100g produktu redukcie sa nechá stáť v naplnenej nádobe 6 až 7 mesiacov. Potom sa rozmieša v 500ml acetóne za prídavku 2ml kyseliny mravčej počas 3h., cez suspenziu sa 1h. prebubláva vzduch a nechá sa stáť cez noc. Získá sa 48g zlúčeniny I s t. t. 199 až 201 °C.

Spôsob prípravy 5-(4-chlórfenyl)-5-hydroxy-2,3-dihydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindolu vzorca I



redukciou 9b-(4-chlórfenyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]izoindolónu-5 vzorca II



a následnou oxidáciou reakčného produktu, vyznačujúci sa tým, že sa na redukciu 1 mólu zlúčeniny vzorca II buď samotnej, alebo jej roztoku v lineárnom, alebo cyklickom éteri, napr. v dietyléteri, dioxane, s výhodou v tetrahydrofuráne, resp. jej roztoku v aromatickom uhľovodíku benzénovej rady, s výhodou v benzéne alebo v toluéne, použije roztok 1,5 až 2,2 mólu bis[2-metoxyetoxy]hydridu hlinito-sodného v bezvodom aromatickom uhľovodíku, napr. v benzéne alebo toluéne, resp. v alifatickom alebo cyklickom éteri, napr. v dietyléteri, dioxane, s výhodou v tetrahydrofuráne, alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel v teplotnom rozmedzí 4 až 35 °C, najlepšie v rozmedzí 4 až 10 °C, v atmosfére inertného plynu, napr. hélia, argónu, s výhodou dusíka, načo sa izolovaný produkt redukcie najprv podrobí katalytickému účinku niektorej z alifatických kyselín s počtom uhlíkov 1 až 3, s výhodou kyseliny mravčej, v alifatickom alkohole s počtom uhlíkov 1 až 5, s výhodou v butanole a na vzniklú zmes látok sa pôsobí vzduchom alebo kyslíkom po pridaní alifatického ketónu s počtom uhlíkov 3 až 6, s výhodou acetónu.

OPRAVA

**popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 201 499
(51) Int. Cl³ — C 07 D 487/04**

V popise vynálezu k autorskému osvědčení č. 201 499
chýba v záhlaví autor vynálezu:

SZEMES FRIDRICH RNDr., Bratislava,

ÚRAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY