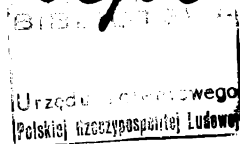


Opis wydano drukiem dnia 27 września 1963 r.



C 07 d 53/06



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47165

Kl. 12 p, 10
Kl. internat. C 07 d

F. Hoffmann-La Roche & Co Aktiengesellschaft*)

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny

Patent trwa od dnia 7 grudnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 10 grudnia 1959 r. dla zastrz. 5, 8, 11, 13, 14, 16, 17 i 18;

26 kwietnia 1960 r. dla zastrz. 6;

27 czerwca 1960 r. dla zastrz. 7, 9, 12 i 19

(Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny, o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór, grupę alkilową, hydroksyalkilową albo aralkilową, R₁ oznacza wodór, grupę alkilową albo arylową a R₂ oznacza wodór, grupę alkilową, alkoksylową, trójfluorometylową albo chlorowiec, przy czym pierścień oznaczony symbolem I jest niepodstawiony, jednopodstawiony grupą trójfluorometylową albo jedno lub dwupodstawiony grupą alkilową, grupą alkoksylową, grupą alkilotio, grupą hydroksyalkilotio, chlorowcem, grupą nitrową, aminową, alkilosulfinylową, alkilo-

sulfonylową, grupą hydroksylową albo acyloaminową.

Korzystnie jest, gdy wyżej wymienione rodniki alkilowe i alkenylowe są niższymi rodnikami alkilowymi i niższymi rodnikami alkenylowymi, lub obejmują grupy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, takie jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, trzeciorzędowa butylowa, amylova, heksylowa, alilowa, butenylowa. Spośród chlorowców najkorzystniej jest stosować chlor albo brom w obu pierścieniach benzenowych. Odpowiednim rodnikiem aralkilowym jest grupa benzylowa. Jako grupę hydroksylową stosuje się na przykład grupę hydroksymetylową. Jako grupę arylową stosuje się grupę fenylova.

Sposób według wynalazku polega na traktowaniu pochodnej benzofenonu o ogólnym wzorze

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Earl Reeder, Leon-Henryk Sternbach, Oscar Keller, Norbert Steiger i Arthur Stempel.

rze 2, w którym symbole I, R, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza chlorowec, na przykład atom chloru lub bromu, za pomocą amoniaku, ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku, jak metanol, dioksan albo nitrometan, korzystnie w temperaturze pokojowej, przy czym otrzymane produkty poddaje się nitrowaniu, a grupy nitrowe redukuje do grup aminowych, które można poddawać acylacji.

Wskutek traktowania amoniakiem powstaje związek α -aminoacyloamidowy, który można ewentualnie wyodrębnić. Związek ten można przeprowadzić w związek o zamkniętym pierścieniu przez działanie ciepła. Odwodnienie to można osiągnąć przez stopienie produktu albo przez ogrzewanie go w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak pirydyna. Nitrowanie można przeprowadzać za pomocą kwasu azotowego, przy czym w ten sposób wprowadza się jedną lub dwie grupy nitrowe. Redukcję grup nitrowych przeprowadza się zwykle katalitycznie w obecności niklu Raney'a. Grupę acylową można przyłączyć do grupy aminowej, działając bezwodnikiem kwasowym, na przykład bezwodnikiem niższego kwasu alkanowego, takiego jak bezwodnik kwasu octowego.

W sposobie według wynalazku korzystnie jest stosować jako substancję wyjściową benzofenon o ogólnym wzorze 3, w którym R₃ oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową, R₄ — wodór lub niższą grupę alkilową, R₅, R₆ i R₇ oznaczają wodór, chlorowec lub niższą grupę alkilową, a X oznacza chlorowec.

Można również jako substancję wyjściową stosować benzofenon o ogólnym wzorze 4, w którym R₄ i R₅ oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową, R₆ oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę hydroksyalkilową, niższą alkilosulfinylową lub niższą grupę alkilosufonylową, R₁₀ — wodór lub chlorowec, a X — chlorowec.

Jako substancja wyjściowa może być również stosowany benzofenon o ogólnym wzorze 5, w którym R₄ i R₅ oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową, R₁₁ i R₁₂ — wodór, chlorowec, grupę aminową, niższą grupę acylaminową lub nitrową, przy czym przynajmniej jeden z podstawników R₁₁ i R₁₂ stanowi grupę zawierającą azot, a R₁₃ oznacza wodór lub chlorowec, natomiast X — chlorowec.

Acylowane pochodne benzofenonu stosowane jako produkt wyjściowy w sposobie według wynalazku wytwarzać można z odpowiednich 2-aminobenzofenonów, działając na nie haloid-

kiem α -chlorowcoacylu, takim jak chlorek chloroacetylowy. Niektóre 2-aminobenzofenony przedstawione albo też niepodstawione w grupie aminowej w położeniu 2 są nowymi związkami. Sposób wytwarzania tych związków jest opisany w przykładach, podających szczegółowo przeprowadzenie ich syntezy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować jako środki uspokajające, odprężające mięśnie, albo środki przeciwkonwulsyjne. Można je stosować jako środki obniżające ciśnienie. Lecnicze dawki tych związków — stosownie do ich właściwości i indywidualnych wymogów — miesza się ze znanymi nośnikami ciekłymi lub stałymi w celu wytworzenia eliksirów, zawiesin, kapsulek, tabletek lub proszków, zgodnie z praktyką farmaceutyczną. Tak przygotowane leki można stosować w lecnictwie.

Następujące przykłady objaśniają sposób według wynalazku. Temperatury podawane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 5 g 2-chloroacetamido-5-chlorobenzofenonu w 200 ml roztworu amoniaku w metanolu miesza się w temperaturze pokojowej aż do całkowitego rozpuszczenia związku. Roztwór pozostawia się w spokoju w ciągu 5 dni w temperaturze pokojowej. Przezroczysty roztwór o barwie bursztynowej ogrzewa się w próżni do sucha. Pozostałość wprowadza się do 300 ml eteru dwuetylowego i 100 ml wody. Warstwę eterową rozcieńcza się 150 ml benzenu i ekstrahuje kilku porcjami 180 ml 2n kwasu chlorowodorowego. Wyciąg w kwasie solnym zawierający produkt reakcji zobojętnia się roztworem wodorotlenku sodowego i zamraża, następnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciąg suszy się nad siarczanem magnezowym i zagęszcza w próżni. Pozostałość po dodaniu eteru dwuetylowego daje 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on.

Do roztworu 13,5 g 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-onu w 65 ml stężonego kwasu siarkowego dodaje się energicznie mieszając mieszaninę 2,3 ml dymiącego kwasu azotowego i 3 ml stężonego kwasu siarkowego, utrzymując temperaturę poniżej 0°. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0° i wylewa na lód. Mieszaninę zobojętnia się wodorotlenkiem amonowym. Wytrącony surowy produkt reakcji odsadza się i przemywa eterem. Po przekrystalizowaniu z chlorku metylenu otrzymuje się 9-nitro-7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on, w postaci jasno-żółtych płytek, topniejących w temperaturze 234—235°.

Produkt wyjściowy można otrzymywać w sposób następujący:

Do ochłodzonego do temperatury 10–15° i mieszanego roztworu zawierającego 92,4 g (0,4 mola) 2-amino-5-chlorobenzofenonu w 500 ml dioksanu wprowadza się jednocześnie, w małych porcjach 56,5 g (0,5 mola) chlorku chloroacetylowego i 166 ml 3n wodorotlenku sodowego w takim stosunku, aby otrzymać reakcję obojętną. Po zakończeniu dodawania zakwasza się mieszaninę, zagęszcza w próżni do małej objętości i rozcieńcza wodą. Produkt reakcji 2-chloroacetamido-5-chlorobenzofenonu ekstrahuje się benzenem i krystalizuje z mieszaniny benzenu, eteru i eteru naftowego. Produkt topnieje w temperaturze 117–118°.

Przykład II. 3 g 2-(α -bromopropionoamido)-5-chlorobenzofenonu rozpuszcza się w 100 ml amoniakalnego metanolu w temperaturze pokojowej. Po 4 dniach przezroczysty roztwór koloru bursztynowego zagęszcza się do sucha w próżni i pozostałość rozdziela między 100 ml eteru i 100 ml wody. Część produktu reakcji odsąca się i dwa dalsze rzuty uzyskuje z roztworu eterowego przez zagęszczenie. Otrzymany 7-chloro-3-metylo-5-fenilo-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on przekrystalizowany z mieszaniny benzenu i eteru naftowego posiada temperaturę topnienia 220–221°.

Substancję wyjściową można uzyskać w sposób następujący:

14 g (65 milimola) bromku α -bromopropionylowego i równoważną ilość 3n wodorotlenku sodowego wprowadza się małymi porcjami, mieszając do ochłodzonego, do temperatury 10°, roztworu zawierającego 11,6 g (50 milimola) 2-amino-5-chlorobenzofenonu w 200 ml dioksanu. Bromek α -bromopropionylu i wodorotlenek sodowy wprowadza się na przemian w takim stosunku, aby utrzymać temperaturę poniżej 10° i żeby odczyn mieszaniny był obojętny lub słabo alkaliczny. Reakcja przebiega w ciągu 30 minut. Końcowa wartość pH wykazuje odczyn obojętny roztworu. Mieszaninę rozcieńcza się lodem i wodą i następnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciąg przemyna się wodą, suszy i zagęszcza w próżni do sucha. Lepką pozostałość poddaje się krystalizacji z mieszaniny eteru i eteru naftowego. 2-(α -bromopropionoamido)-5-chlorobenzofenon przekrystalizowany z mieszaniny eteru i eteru naftowego występuje w postaci bezbarwnych igieł, topniejących w temperaturze 114–115°.

Przykład III. Roztwór 2 g 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenonu w 30 ml dioksanu

traktuje się 10 ml 13%-owego roztworu amoniaku w metanolu. Roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin i następnie zagęszcza w próżni w temperaturze kąpieli wodnej wynoszącej 25°. Pozostałość rozdziela się między 50 ml eteru i 50 ml 0,3n kwasu chlorowodorowego. Roztwór eterowy ekstrahuje się ponownie 50 ml 0,3n kwasu chlorowodorowego i połączone wyciągi sączy i alkalizuje wodorotlenkiem amonowym. Wydzielony produkt odsąca się i suszy w próżni, uzyskując 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenon, topniejący w temperaturze 156–158° (rozpad). Przez rekrystalizację z mieszaniny chloroformu i eteru uzyskuje się produkt w postaci igieł koloru słomkowego, topniejących w temperaturze 166–167° (rozkład). Z wodnego roztworu zobojętnionego kwasem chlorowodorowym wydzielają się przy staniu kryształy barwy jasnobrązowej 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu. 2-aminoacetamido-5-nitrobenzofenon ogrzewa się w ciągu 5 minut w temperaturze 165–187°. Związek topnieje, pieni się i ponownie zestala. Otrzymaną masę rozgrzewa się w chloroformie i odbarwia węglem drzewnym. Roztwór chloroformowy zagęszcza się w próżni i traktuje eterem, uzyskując krystaliczny 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on.

Materiał wyjściowy można otrzymać następującym sposobem. Do roztworu 7,26 g (30 milimoli) 2-amino-5-nitrobenzofenonu w 350 ml benzenu dodaje się 2,8 ml (60 milimoli) bromku bromoacetylowego. Suche powietrze przepuszcza się przez roztwór aż do całkowitego usunięcia bromowodoru. Roztwór benzenowy przemyna się wodą aż woda z przemycia będzie obojętna, następnie suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny benzenu i eteru naftowego, uzyskując 2-bromoacetamido-5-nitrobenzofenon w postaci bezbarwnych igieł topniejących w temperaturze 155–156°.

Przykład IV. Roztwór 2,03 g (5,6 milimoli) 2-bromoacetamido-4-nitrobenzofenonu w mieszaninie 100 ml eteru i 50 ml 10%-owego roztworu amoniaku w metanolu (ciężar/objętość) pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Następnie zagęszcza się roztwór do sucha w próżni przy temperaturze kąpieli wodnej wynoszącej 30°. Pozostałość dzieli się między eter i wodę i odsąca od nierozpuszczonego produktu. Roztwór eterowy suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Pozostałość ekstrahuje się gorącym benzenem,

otrzymując jako nierozpuszczalną część produktu topniejący w temperaturze 243° (rozkład). Oba rzuty nierozpuszczalnej substancji łączy się i przekrystalizowuje z etanolu po traktowaniu węglem drzewnym, uzyskując bezbarwne słupki 8-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu, topniejące w temperaturze 252° (rozkład).

Substancję wyjściową można otrzymywać następującym sposobem:

Roztwór 2,2 g (9,1 milimola) 2-amino-4-nitrobenzofenonu w 150 ml benzenu i 30 ml eteru traktuje się 0,75 ml (9,1 milimola) bromku bromoacetylowego. Po odstaniu w ciągu 5 minut przemywa się roztwór 150 mm wodą i powtarza postępowanie z dalszymi ilościami bromku bromoacetylowego i wody, aż do zaniku żółtego koloru roztworu. Organiczną warstwę przemywa się wodą, aż woda z przemycia wykaże reakcję obojętną i następnie suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni. Pozostałość krystalizuje najpierw z mieszaniny heksanu i eteru, a następnie z mieszaniny heksanu i chloroformu, otrzymując 2-bromoacetamido-4-nitrobenzofenon w postaci słomkowego koloru płytek, topniejących w temperaturze 120—121°.

Przykład V. Roztwór 2,37 g (6,3 milimola) 2-(α -bromopropionoamido)-5-nitrobenzofenonu w 40 ml dioksanu i 10 ml 13%owego roztworu amoniaku w metanolu (ciężar/objętość) pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Roztwór zagęszcza się do sucha w próżni i pozostałość rozdziela między wodę i mieszaninę eteru i chlorku metylenu. Organiczną warstwę suszy się nad siarczanem sodowym, traktując węglem drzewnym i następnie zagęszcza w próżni. Pozostałość poddaje się chromatografii na kolumnie zawierającej 10 g tlenku glinowego, stosując jako eluat mieszaninę benzen-heksan usuwającą substancję wyjściową 2-amino-5-nitrobenzofenon. Następnie eluje się eterem, otrzymując 7-nitro-5-fenilo-3-metylo-1,4-benzodwuzepin-2 (1H)-on, który po wyosobnieniu topnieje w temperaturze 219—221°.

Substancję wyjściową otrzymuje się w sposób następujący:

Roztwór 2,25 g (9,3 milimola) 2-amino-5-nitrobenzofenonu w 150 ml benzenu traktuje się 2 ml (18,6 milimola) bromku α -bromopropionowego. Suche powietrze przedmucha przez roztwór w ciągu jednej godziny aż do usunięcia bromowodoru. Roztwór zagęszcza się na-

stępnie w próżni i pozostałość krystalizuje z eteru. 2-(α -bromopropionoamido)-5-nitrobenzofenon przekrystalizowuje się z mieszaniny chloroformu i heksanu, otrzymując produkt w postaci igieł słomkowego koloru, topniejących w temperaturze 116—117°.

Przykład VI. Roztwór 3,2 g 2-(2-bromo-N-alliloacet-amido)-5-chlorobenzofenonu w 25 ml metanolu i 30 ml 21%owego roztworu amoniaku w metanolu pozostawia się na noc w temperaturze 25°. Roztwór zagęszcza się w próżni (temperatura kąpieli wodnej 20—25°). Do pozostałości dodaje się 100 ml eteru i odsąca teoretyczną ilość bromku amoniowego. Roztwór eterowy traktuje się w ciągu jednej godziny węglem aktywnym, sączy, zagęszcza w próżni i pozostałość krystalizuje z mieszaniny eteru i eteru naftowego (1:9). W ten sposób otrzymuje się 1-allilo-7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-on topniejący w temperaturze 97—100°. Przez rekrystalizację z heksanu otrzymuje się skupiska słupków bezbarwnych, topniejących w temperaturze 105—106°.

Substancję wyjściową można wytworzyć w następujący sposób:

Roztwór mieszaniny zawierający 231,5 g (1 mol) 2-amino-5-chlorobenzofenonu i 231,5 g (1,2 mole) chlorku p-toliliosulfonylowego w jednym litrze pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 1/2 godziny. Następnie 5 ml pirydyny oddestylowuje się i pozostałość wlewa do wody i miesza aż do zestalenia się produktu. Zestalony produkt odsąca się i rozpuszcza w 600 ml wrzącego benzenu i przeprowadza w sól sodową przez ostrożne dodanie 150 ml 40%owego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszanie i ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu jednej godziny, podczas gdy sól wydziela się jako stała masa, przy czym dalsze mieszanie przeprowadza zestaloną masę w pastę o kremowej barwie. Zawiesinę ochładza się do 25°, sączy, przemywa pięciokrotnie 200 ml porcjami gorącego benzenu i następnie trzykrotnie 200 ml porcjami wody. Sól sodową 2-(p-toliliosulfoamido)-5-chlorobenzofenonu suszy się w próżni w temperaturze 80°, otrzymując 348,5 g proszku, o kolorze kremowym. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny dwumetyloformamidu i chloroformu otrzymuje się zielonkawę igły, topniejące w temperaturze 298—299°. Zawiesinę 31,5 g (76,8 milimoli) soli sodowej 2-tosyloamido-5-chlorobenzofenonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i 300 ml bezwodnego acetonitrylu z

dotądkiem 13,3 ml (18,7 g = 155 milimoli) bromku allilu w ciągu 1½ godziny. Sól sodowa szybko reaguje i tworzy się drobny, biały osad bromku sodowego. Osad ten odsącza się i bezbarwny roztwór zagęszcza się w próżni, uzyskując bezbarwny olej. Roztwór 25 g tego oleju w 40 ml kwasu octowego lodowatego dodaje się do 300 ml 70%-owego kwasu siarkowego w temperaturze 105°. Mieszaninę miesza się i ogrzewa do 145° w ciągu 8 minut. Otrzymany ciemny, przezroczysty roztwór wylewa się na 2 litry rozdrobnionego lodu i rozcieńcza około 1 litrem wody. Lepką masę rozpuszcza się w 1,5 litra eteru i roztwór eterowy przemycia w wodorotlenkiem sodowym i następnie wodą. Roztwór eterowy suszy, zagęszcza w próżni i pozostałość krystalizuje z 75 ml metanolu, uzyskując 2-alliloamino-5-chlorobenzofenon, w postaci żółtych, igieł topniejących w temperaturze 75°. Po wykrystalizowaniu z metanolu, produkt topnieje w temperaturze 76–77°.

Roztwór 3,07 g (11,3 milimola) 2-alliloamino-5-chlorobenzofenonu w 100 ml eteru traktuje się 1,1 ml (6 milimoli) bromku bromoacetylowego. Roztwór eterowy przemycia się 100 ml wody. Proces ten powtarza się jeden raz, stosując 0,5 ml, następnie 3 razy, stosując 0,3 ml bromku bromoacetylowego. W końcu roztwór eterowy przemycia się wodą aż do reakcji obojętnej, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza, uzyskując 2-(2-bromo-N-alliloacetamido)-5-chlorobenzofenon w postaci bezbarwnego produktu topniejącego w temperaturze 81–82°. Po przekrystalizowaniu z heksanu otrzymuje się bezbarwne płaskie słupki, topniejące w temperaturze 85–86°.

Przykład VII. Roztwór 5,0 g 2-(N-metyloacetamido)-5-chlorobenzofenonu w 22,5 ml metanolu dodaje się do 52,5 ml 15%-owego amoniakalnego roztworu metanolowego (ciężar/objętość). Mieszaninę pozostawia się w ciągu 45 minut w temperaturze pokojowej, rozcieńcza 75 ml metanolu i pozostawia na dalsze 2 ¼ godziny. Następnie mieszaninę rozcieńcza się około 200 ml wody i ekstrahuje trzykrotnie 100 ml porcjami chlorku metylenu. Organiczną warstwę przemycia się aż do usunięcia amoniaku, suszy nad siarczanem sodowym i pozostawia w temperaturze pokojowej z węglem drzewnym w ciągu 2 godzin. Następnie roztwór zagęszcza się w próżni do konsystencji oleju. Pozostałość krystalizuje z 25 ml eteru, uzyskując 7-chloro-1-metylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-on w postaci bla-

szek bezbarwnych, topniejących w temperaturze 125–126°.

Substancję wyjściową można wytwarzać w następujący sposób:

Część soli sodowej opisanej w przykładzie VI rozpuszcza się w ciepłym 0,2n wodorotlenku sodowym. Roztwór chłodzi, sączy i zakwasza rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym. Wytrącony osad pozostawia do zestalenia, odsącza, przemycia wodą i przekrystalizowuje z metanolu, otrzymując z prawie ilościową wydajnością 2-(p-tolilosulfonamido)-5-chlorobenzofenon w postaci igieł, topniejących w temperaturze 120–121°.

Roztwór 15,5 g (0,0413 moli) 2-(p-tosyloamido)-5-chlorobenzofenonu w 200 ml toluenu suszy się przez oddestylowanie 50 ml toluenu. Roztwór ochładza się do temperatury 65° i dodaje 11,5 ml roztworu zawierającego 10 g sodu w 100 ml etanolu. Z przezroczystego, żółtego roztworu wydziela się szybko sól sodowa o barwie kremowej. Metanol oddestylowuje się i mieszaninę reakcyjną ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 ½ godziny w celu zapewnienia całkowitego wytworzenia soli sodowej. Około 10 ml toluenu oddestylowuje się pod koniec okresu ogrzewania w celu usunięcia resztek metanolu. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 4,6 ml (0,066 mola) siarczanu dwumetylowego i mieszaninę oraz ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje jeszcze w ciągu 1 godziny i 20 minut. Nadmiar siarczanu dwumetylowego zostaje rozłożony przez ogrzewanie pod chłodnicą z 100 ml 3n wodorotlenku sodowego w ciągu 1/2 godziny. Mieszaninę chłodzi się i warstwę organiczną oddziela, przemycia wodą i zagęszcza w próżni. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny benzenu i eteru naftowego, otrzymując 2-(N-metylo-p-tolilosulfonamido)-5-chlorobenzofenon, w postaci bezbarwnych igieł topniejących w temperaturze 150°. Po przekrystalizowaniu z etanolu produkt topnieje w temperaturze 151–152°.

Do 200 ml 70%-owego kwasu siarkowego ogrzanego do temperatury 105° dodaje się 10 g 2-(N-metylo-p-tolilosulfonoamido)-5-chlorobenzofenonu. Ogrzewanie kontynuuje się i mieszaninę miesza aż do osiągnięcia przezroczystego roztworu. Trwa to około 8 minut i ogrzewanie przerywa się w temperaturze 145°. Przezroczysty roztwór wylewa się na 1 litr rozdrobnionego lodu i rozcieńcza wodą. Żółty produkt reakcji odsącza się, przemycia starannie wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z metanolu

otrzymuje się żółte słupki, topniejące w temperaturze 93—94° albo igły 2-metyloamino-5-chlorobenzofenonu, topniejące w temperaturze 95—96°.

Roztwór 24,5 g (0,1 mola) 2-metyloamino-5-chlorobenzofenonu w 100 ml eteru miesza się z 5,5 ml (0,06 mola) bromku bromoacetylowego. Mieszaninę pozostawia się na 5 minut i następnie przemywa za pomocą 100 ml wody. Proces ten powtarza się, stosując 2,2 ml (0,025 mola) bromku bromoacetylowego i następnie przy użyciu mniejszych ilości aż do zaniku żółtej barwy aminy i gdy dalsze dodawanie środka acylującego nie powoduje uchwytynych zmian w kolorze. Ogółem zużywa się 0,18 mola bromku bromoacetylowego. Warstwę eterową suszy się i zagęszcza w próżni. Olej traktuje się wodą (w celu rozłożenia nieprzereagowanego bromku bromoacetylowego) i heksanu. Utworzone kryształy odsacza się, przemywa wodą i następnie heksanem do zaniku barwy, otrzymując produkt topniejący w temperaturze 95—96°. Otrzymany 2-(2-bromo-N-metylo-acetamido)-5-chlorobenzofenon krystalizuje się z mieszaniny eteru i eteru naftowego, uzyskując bezbarwne słupki topniejące w temperaturze 95—96°.

Przykład VIII. Roztwór 2,27 g (5,14 mola) 2-(2-bromo-N-benzyloacetamido)-5-chlorobenzofenonu w 120 ml eteru oraz 60 ml 13%-owego roztworu amoniaku w metanolu (ciężar/objętość) pozostawia się na 18 godzin w temperaturze pokojowej. Otrzymany jasno-żółty roztwór zagęszcza się w próżni w kąpeli o temperaturze poniżej 25°C. Pozostałość rozdziela się między 100 ml eteru i 100 ml wody. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i zagęszcza, otrzymując prawie bezbarwny 1-benzylo-7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-on, o temperaturze topnienia 173—174°.

Substancję wyjściową wytwarza się w następujący sposób:

Mieszaninę zawierającą 61,2 g (0,2 mola) soli sodowej 2-(p-tolilosulfonamido)5-chlorobenzofenonu, 30 ml (0,24 mola) chlorku benzylu i 0,5 g jodku sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszając w 250 ml acetonitrylu. Po 4 godzinach żółta sól sodowa przechodzi w biały drobny osad chlorku sodowego. Ogrzewanie kontynuuje się w ciągu dalszej godziny i następnie odsacza się chlorek sodowy i roztwór zagęszcza w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i przemywa wodą w celu usunięcia soli mineralnych. Roztwór eterowy suszy się i częściowo zagęszcza, uzyskując duże bezbarwne

słupki, topniejące w temperaturze 116—117°. Przez krystalizację z heksanu i oleju otrzymuje się bezbarwne słupki 2-(N-benzylo-p-tolilosulfonamido)-5-chlorobenzofenonu, topniejącego w temperaturze 116—118°.

20 g otrzymanego produktu dodaje się mieszając do 600 ml 70%-owego kwasu siarkowego w temperaturze 105° i podwyższa temperaturę do 145° w ciągu 10 minut. Następnie wylewa się mieszaninę reakcyjną na 1,5 litra rozdrobnionego lodu i wydzielony żywcowaty stały produkt wylugowuje się eterem. Roztwór eterowy przemywa się roztworem węgla sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni, uzyskując żółty olej. Produkt ten krystalizuje się z etanolu, otrzymując 2-benzyloamino-5-chlorobenzofenon. Przez przekrystalizowanie z etanolu otrzymuje się żółte słupki, topniejące w temperaturze 86—87°.

Roztwór 3,22 g (10 milimoli) 2-benzyloamino-5-chlorobenzofenonu w 100 ml eteru traktuje się 0,54 ml (0,6 milimoli) bromku bromoacetylowego. Po odstaniu w ciągu 2—3 minut, przemywa się roztwór eterowy 100 ml wody. To postępowanie powtarza się, stosując najpierw 0,36 ml (4 milimole i następnie trzykrotnie porcje o objętości 0,18 ml (2 milimole) bromku bromoacetylowego. Roztwór eterowy przemywa się następnie starannie wodą i wykryszalizowuje pierwszy rzut, topniejący w temperaturze 159—160°. Drugi rzut topniejący w temperaturze 152—154° uzyskuje się zagęszczając roztwór eterowy. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny chloroformu i heksanu otrzymuje się 2(2-bromo-N-benzyloacetamido)-5-chlorobenzofenon w postaci bezbarwnych słupków, topniejących w temperaturze 159—160°.

Przykład IX. 5,0 g 2-bromoacetamido-5-trójfluorometylobenzofenonu rozpuszcza się w 150 ml bezwodnego eteru i dodaje w przeciągu 1 godziny mieszając do 50 ml suchego, ciekłego amoniaku. Otrzymany roztwór miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze skraplania amoniaku, stosując skraplacz chłodzony suchym lodem i acetonem, który następnie zastępuje się zwykłą chłodnicą wodną i oddestylowuje przez noc amoniak. Otrzymaną zawiesinę po 5-dniowym odstaniu w temperaturze pokojowej przerabia się na surowy 2-aminoacetamido-5-trójfluorometylobenzofenon. Przez krystalizację z 6 ml benzenu i 15 ml heksanu otrzymuje się czysty produkt, topniejący w temperaturze 97—99°.

1,00 g produktu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 10 ml pirydyny w ciągu dwóch godzin. Przez odparowanie rozpuszczalnika i krystalizację osadu z mieszaniny benzen-heksan otrzymuje się 5-fenyl-7-trójfliuorometylo-3H-1,4 benzodwuzepin-2 (1H)-on w postaci bezbarwnych słupków, topniejących w temperaturze 205—206°.

Pochodną bromoacetylową stosowaną jako produkt wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący:

80 g azotynu sodu dodaje się powoli mieszając do 460 ml stężonego kwasu siarkowego. Przez ogrzanie do temperatury 70° otrzymuje się przezroczysty roztwór. Roztwór ten ochładza się i w temperaturze 10—20° dodaje powoli 200 g 2-chloro-5-trójfliuorometyloaniliny. Mieszaninę reakcyjną miesza się jedną godzinę w temperaturze 20° i następnie wlewa do mieszaniny złożonej z 200 g chlorku sodowego i 1,6 kg lodu. Nadmiar chlorku sodowego odsącza się. Do przesącza dodaje się roztwór zawierający 280 g chlorku cynku w 300 ml wody, przez co wytrąca się podwójna sól z chlorkiem cynku odpowiedniego związku dwuazoniowego. Po odstaniu przez noc w temperaturze 0° odsącza się sól podwójną i przemycwa chłodnym nasyconym roztworem soli.

Do roztworu 120 g cynku sodu i 72 g cyjanku miedzi w 300 ml wody dodaje się mieszając i chłodząc lodem 291 g mokrej soli podwójnej chlorku cynku. Po dodaniu 24 g węglanu sodowego miesza się mieszaninę godzinę w temperaturze 20° i następnie dodatkowo 1/2 godziny w temperaturze 70°. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i ekstrahuje eterem w celu otrzymania surowego 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzonitrylu. Produkt oczyszcza się przez destylację parą i krystalizację organicznej frakcji destylatu z heksanu. Otrzymuje się w ten sposób czysty związek, topniejący w temperaturze 39—40°.

Do roztworu bromku fenylomagnezowego, wytworzonego z 9,5 g magnezu, 58,5 g bromobenzenu, i 500 ml bezwodnego eteru, dodaje się mieszając roztwór zawierający 39 g 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzonitrylu w 100 ml benzenu. 400 ml rozpuszczalnika oddestylowuje się i następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Związek kompleksowy Grignard a rozkłada się za pomocą 40 g chlorku amonowego i 200 g lodu. Następnie ekstrahuje się mieszaninę benzenem. Chlorowodorek iminy 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzofenonu wytrąca się z roztworu benzenu przez dodanie 40 ml stężonego kwasu chlorowodorowego. Produkt odsącza się, przemycwa benzenem i suszy w próżni. Posiada on temperaturę topnienia 248—251°.

60 g chlorowodorku iminy 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzofenonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy mieszając z 300 ml toluenu i 300 ml 25%-owego kwasu siarkowego. Warstwę toluenu oddziela się, przemycwa wodą, suszy, zagęszcza w próżni i pozostałość krystalizuje z heksanu. Otrzymuje się czysty 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzofenon, topniejący w temperaturze 39—40°.

50 g 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzofenonu i 500 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku poddaje się reakcji w zamkniętym naczyniu w ciągu 10 godzin w temperaturze 140° w obecności 10 g chlorku miedziowego jako katalizatora. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy zagęszcza się w próżni, pozostałość rozpuszcza w heksanie i oczyszcza chromatograficznie, stosując 10-krotną ilość obojętnego tlenku glinowego (Brockmann, aktywność II). Przez eluację mieszaniną heksanu i eteru (1:1) i odparowanie rozpuszczalnika otrzymuje się 2-amino-5-trójfliuorometylobenzofenon, który po rekrystalizacji z heksanu daje żółte kryształy, o temperaturze topnienia 81—82°.

26,5 g 2-amino-5-trójfliuorometylobenzofenonu rozpuszcza się w 250 ml bezwodnego eteru i 7,9 ml pirydyny. Otrzymany roztwór miesza się i chłodzi do temperatury 0° i następnie traktuje 30 minut roztworem zawierającym 23,2 g bromku bromoacetylowego w 50 ml bezwodnego eteru. Po dalszym mieszanu w ciągu pół godziny w temperaturze 0°, utworzoną zawiesinę miesza się 3 godziny w temperaturze pokojowej i przerabia. Otrzymuje się 39,2 g produktu w postaci oleju. Przez krystalizację z 60 ml benzenu i 90 ml heksanu otrzymuje się w pierwszym rzucie 2-bromoacetoamido-5-trójfliuorometylobenzofenon w postaci igieł, topniejących w temperaturze 102—103°. Z ługu macierzystego można otrzymać drugi rzut, topniejący w temperaturze 98—100°. Rekrystalizacja z mieszaniny benzenu i heksanu daje produkt topniejący w temperaturze 103—104°.

Przykład X. Do roztworu 5,0 g 2-amino-2'-trójfliuorometylobenzofenonu w 25 ml bezwodnego eteru ochłodzonego do temperatury 0° dodaje się mieszając 1,7 ml bromku bromoacety-

wego, przy czym tworzy się osad i żółty kolor roztworu stopniowo blednie. Zawieszinę zawierającą 2-bromoacetoamido-2'-trójfluorometylobenzofenon (nie wyodrębniony) miesza się pół godziny w temperaturze 0° i dwie godziny w temperaturze pokojowej. Następnie kondensuje się 25 ml ciekłego amoniaku, który zbiera się w kolby, z wprowadzonego amoniaku gazowego przy zastosowaniu skraplacza chłodzonego suchym lodem i acetonem. Otrzymaną mieszaninę miesza się i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną (temperatura wrzenia ciekłego amoniaku) w ciągu 3 godzin. Po wyłączeniu chłodnicy amoniak odparowuje przez noc. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem (warstwę eterową przemywa 3 razy wodą) i otrzymuje się surowy 2-amino-2'-(2-trójfluorometylobenzoilo)-acetanilid o temperaturze topnienia 139—141°. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny składającej się z 15 ml benzenu i 15 ml heksanu otrzymuje się czysty produkt w postaci bezbarwnych rombów płytek, topniejący w temperaturze 141—142°.

3,0 g tak otrzymanego produktu ogrzewa się w otwartej rurze 15 minut do temperatury 200—205° w kąpeli olejowej. W ten sposób usuwa się wodę. Przez chłodzenie otrzymuje się brązową szklistą masę, z której po wykrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru uzyskuje się surowy 5-(2-trójchlorometylofenylo)-3H-1,4-benzodwiazepin-2 (1H)-on, topniejący w temperaturze 182—185°. Ług macierzysty odparowuje się do sucha, rozpuszcza w benzenie i poddaje chromatografii, stosując 60 g obojętnego tlenku glinowego (aktywność III, np. zawierający 6% wody). Z elucji benzenem (300 ml) otrzymuje się produkt, który po przekrystalizowaniu daje substancję wyjściową. Następnie można za pomocą mieszaniny benzenu i eteru (1:1) w ilości 400 ml otrzymać surowy produkt. Produkt ten przez krystalizację z mieszaniny eteru i heksanu daje czysty 5-(2-trójfluorometylofenylo)-3H-1,4-benzodwiazepin-2 (1H)-on topniejący w temperaturze 187—188° (prawie bezbarwne słupki).

7,3 g 5-(2-trójfluorometylofenylo)-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu rozpuszcza się w 0° w 58,4 ml stężonego kwasu siarkowego. Do tego dodaje się w ciągu około 15 minut 3,22 g azotanu potasowego, mieszając. Po przetrzymaniu mieszaniny reakcyjnej w ciągu 30 minut w temperaturze 0°, pozostawia się ją na jedną godzinę w temperaturze 25°. Wreszcie ogrzewa się do temperatury 50° w ciągu 3 godzin.

Po odstaniu przez noc w temperaturze 25°, żółty roztwór wylewa się na 250 g lodu i otrzymany osad odsąca i starannie przemywa rozcieńczonym roztworem wodorotlenku amonowego, rozcieńczonym kwasem octowym i wodą. Otrzymany w ten sposób produkt surowy poddaje się krystalizacji z mieszaniny acetonu i benzenu, otrzymując 7-nitro-5-(2'-trójfluorometylofenylo)-3H-1,4 - benzodwiazepin-2(1H)-on topniejący w temperaturze 233—235° (drobno krystaliczny produkt o barwie jasnopomarańczowej). Z ługu macierzystego i przesączu można otrzymać drugi rzut topniejący w temperaturze 231—233°. Próbkę analityczną otrzymuje się przez przekrystalizowanie z mieszaniny acetonu i metanolu i utworzone jasno-żółte słupki (heksagonalne) topnieją w temperaturze 233—234°.

2-amino-2'-trójfluorometylobenzofenon stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się następującym sposobem:

Roztwór bromku o-trójfluorometylofenylomagnezowego otrzymuje się znanym sposobem z 50,0 g trójfluorku o-bromobenzoilu, 5,55 g magnezu i 110 ml bezwodnego eteru. Powyższy roztwór dodaje się mieszając w temperaturze 20° w ciągu 3 godzin do roztworu 33,0 g 2-metylo-4H-3,1-benzooksazyn-4-onu w 300 ml chloru metylenu. Otrzymany ciemny, lecz przezroczysty roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej 16 godzin i następnie wylewa na mieszaninę 50 g chloru amonowego oraz 600 g rozdrobnionego lodu. Przez ekstrakcję eterem uzyskuje się surowy produkt reakcji, który hydrolizuje przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny w mieszaninie składającej się z 240 ml etanolu i 240 ml 3N wodorotlenku sodowego. Warstwę eterową przemywa się wodą i zagęszcza w próżni, otrzymując produkt o konsystencji oleju. Produkt ten oczyszcza się rozkładając na dwie części za pomocą chromatografii, stosując 20-krotną ilość obojętnego tlenku glinowego (aktywność III, zawartość wody 6%). Przez eluowanie za pomocą eteru naftowego (60—70°) i eteru (9:1) i następną krystalizację z mieszaniny eteru i heksanu, otrzymuje się 2-amino-2'-trójfluorometylobenzofenon w postaci żółtych słupków, topniejących w temperaturze 94—96°.

Przykład XI. 11,64 g. 2-amino-2'-5-bis-trójfluorometylo)-benzofenonu rozpuszcza się w 56 ml bezwodnego eteru i 2,84 ml pirydyny i traktuje w temperaturze 0° za pomocą 3,0 ml

bromku bromoacetylowego. Natychmiast wytrąca się osad zawierający pochodną 2-bromoacetoamidową, którą nie wyosabia się. Po wymieszaniu mieszaniny reakcyjnej w ciągu 1 godziny w temperaturze 0° i następnie w ciągu 3 godzin w temperaturze 25° wprowadza się 50 ml ciekłego amoniaku do kolby reakcyjnej stosując skraplacz chłodzony suchym lodem i acetonem. Po mieszananiu w ciągu 3 godzin w temperaturze skraplania ciekłego amoniaku, zastępuje się skraplacz z suchym lodem zwykłą chłodnicą i amoniak odparowuje w ciągu nocy. Otrzymuje się znanym sposobem surowy oleisty produkt reakcji. Produkt ten rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 50 ml benzenu i 50 ml heksanu i poddaje chromatografii, stosując 280 g tlenku glinowego (stopień aktywności III). Produkt wyjściowy odzyskuje się, stosując jako eluant 3 razy po 300 ml mieszaniny składającej się z benzenu i heksanu (1:1). Następnie eluuje się czystym benzenem, a potem eterem, otrzymuje się 2-aminoacetoamido-2',5-bis-(trójf-luorometylo)-benzofenon, który po krystalizacji z benzenu i heksanu topnieje w temperaturze 102—106°. Próbkę do celów analitycznych sporządza się przez przekrystalizowanie z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymuje się produkt w postaci lekko żółtych, sześciennych słupów, topniejących w temperaturze 108—109°.

3,33 g tak otrzymanego produktu ogrzewa się w otwartej rurze do temperatury 210° w ciągu 30 minut w kąpieli olejowej (temperatura produktu reakcyjnego wynosi 203—205°).

Na początku stopiony produkt silnie wrze wskutek odszczepiania się wody przy dehydracji. Wydzielanie gazu ustaje całkowicie po 30 minutach. Po ochłodzeniu otrzymuje się szklistą masę. Masę tę rozpuszcza się w ciepłym benzenie i poddaje chromatografii, stosując 100 g tlenku glinowego (stopień aktywności III). Przez elucję trzema porcjami po 100 ml mieszaniny zawierającej benzen i eter (1:1) otrzymuje się materiał oleisty, produkt który łatwo krystalizuje po dodaniu kilku kropel benzenu. W dalszym ciągu oczyszcza się go rozpuszczając w eterze i ekstrahuje 1N kwasem solnym. Wyciąg eterowy poddaje się krystalizacji z małej ilości eteru, otrzymując 2,5-bis-(trójf-luorometylo)-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepin-2 (IH)-on w dwóch frakcjach, topniejących w temperaturze 224—226° i 223—225°. Próbkę do celów analitycznych sporządza się przez przekrystalizowanie z mieszaniny benzen-heksan. Produkt

w postaci bezbarwnych blaszek topnieje w temperaturze 226—227°. Substancję wyjściową można otrzymać w sposób następujący:

100,0 g 2-chloro-5-trójf-luorometylobenzonitrylu miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną jedną godzinę w roztworze otrzymanym z 200 g wodorotlenku sodowego i 400 ml wody. Po ochłodzeniu wody rozcieńcza się zawiesinę dwoma litrami wody i ekstrahuje eterem, uzyskując obojętny, czerwony olej, który odrzuca się. Wodną, alkaliczną warstwę zakwasza się kwasem siarkowym wobec czerwieni Kongo i ekstrahuje eterem. Otrzymuje się surowy produkt stały, topniejący w temperaturze 82—82°. Produkt ten ogrzewa się z 300 ml heksanu w temperaturze 60° w ciągu 10 minut i następnie temperaturę chłodzi do 0°. Po przesączeniu na olejku próżniowym otrzymuje się kwas 2-chloro-5-trójf-luorometylobenzoesowy topniejący w temperaturze 91—94°. Przez przekrystalizowanie z heksanu otrzymuje się próbkę analitycznie czystą w postaci bezbarwnych płytek, topniejących w temperaturze 93—94°.

Mieszaninę 100,0 g kwasu 2-chloro-5-trójf-luorometylobenzoesowego i 340 ml chlorku tionylu miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po odparowaniu odczynnika w próżni, frakcjonuje się surowy chlorek kwasu 2-chloro-5-trójf-luorometylobenzoesowego w próżni, stosując 15 cm kolumnę VIGRE-AUX; temperatura wrzenia 59—61°/1 mm (bezbarwny roztwór). Roztwór bromku o-trójf-luorometylo-fenylomagnezowego wytwarza się w znany sposób, stosując 13,5 g wiórków magnezowych, 255,0 ml bezwodnego eteru i 122,5 g trójf-luorku o-bromobenzoesowego. Następnie dodaje się do roztworu Grignard'a w ciągu 30 minut roztwór zawierający 120,0 g chlorku kwasu 2-chloro-5-trójf-luorometylobenzoesowego w 1 litrze benzenu, miesząc w temperaturze 20°. Po dalszym mieszananiu w ciągu 30 minut w temperaturze 20°, część rozpuszczalnika na przykład cały eter, oddestylowuje się aż do osiągnięcia temperatury 78°C. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną 3 godziny. Pozostawia się przez noc w temperaturze pokojowej, po czym wlewa do mieszaniny 100 g chlorku amonowego i 500 g lodu. Po pozostawieniu przez jedną godzinę ekstrahuje się eterem. Warstwę eterową przemyma się wodą, 3N wodorotlenkiem sodowym i ponownie wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu otrzymuje się olej, który oczyszcza się w dwóch porcjach za

pomocą chromatografii, stosując 2,4 kg tlenku glinowego (stopień aktywności III). Przez eluowanie heksanem (razem 25,4 litra) i mieszaniną eteru i heksanu (9:1) oraz 6 litrami mieszaniny (4:1) otrzymuje się 2-chloro-2',5-bis-(trójfluorometylo)benzofenon. Otrzymany produkt przekrystalizowuje się z 200 ml heksanu (temperatura topnienia 48–50°). Rekrytalizacja z heksanu daje analitycznie czysty produkt (bezbabarwne igły) topniejący w temperaturze 49–50°.

Mieszaninę składającą się z 50,0 g 2-chloro-2',5-bis-(trójfluorometylo)benzofenonu, 300 ml dioksanu, 300 ml stężonego wodorotlenku amonowego (58%-owy NH_4OH , co odpowiada 28–30% NH_3) oraz 5 g chlorku miedziawego ogrzewa się do temperatury 140° w ciągu 10 godzin w autoklawie. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem, otrzymując olej. Olej oczyszcza się w sposób następujący: surowy produkt reakcji rozpuszcza się w 800 ml heksanu, sączy przez bawełnę do 2-litrowej kolby erlenmeyera, umieszcza się w kąpeli lodowej, dodaje 200 ml 50%-owego (wagowo) kwasu siarkowego i miesza w dalszym ciągu przez 30 minut. Powoduje to wydzielenie osadu (siarczanu amonowego), który zbiera się przez odessanie na sączku ze szkła spiekanego. Otrzymany stały produkt wprowadza się do 200 ml 3N-wodorotlenku sodowego w celu regeneracji wolnej aminy. Tę ostatnią ekstrahuje się eterem znanym sposobem, otrzymując olej, który następnie oczyszcza się, rozpuszczając w 500 ml heksanu i przesączając przez 50 g tlenku glinowego (aktywność I). Kolumnę przemywa się 3 razy po 100 ml heksanu, eluat heksanowy miesza się i zagęszcza do około 80 ml i pozostawia na noc w temperaturze 0°. W ten sposób otrzymuje się 2-amino-2',5-bis-(trójfluorometylo)benzofenon w postaci jasno-żółtych słupków, topniejących w temperaturze 75–76°. Przez przekrystalizowanie z heksanu otrzymuje się analitycznie czysty produkt, topniejący w temperaturze 76–78°.

Przykład XII. 2,8 g surowego 2-bromoacetoamido-6-chlorobenzofenonu rozpuszcza się w 125 ml 16%-owego (ciężar/objętość) amoniaku w metanolu i utrzymuje w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza się do sucha w próżni i pozostałość rozdziela między wodę i benzen. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odparowuje w próżni, otrzymując pozostałość, którą rozpuszcza się w 25 ml mieszaniny benzenu i heksanu (1:1) i przepuszcza przez kolumnę zawierającą 15 g

tlenku glinowego (stopień aktywności I, obojętny). Produkt eluuje się za pomocą mieszaniny benzenu i etanolu (95:5) i krystalizuje z benzenu otrzymując 6-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 234–239°. Przez przekrystalizowanie z octanu etylu podwyższa się temperaturę topnienia do 244–245°.

Substancję wyjściową można otrzymać w sposób następujący: roztwór 75g kwasu 2-acetoamido-6-chlorobenzoesowego w 300 ml bezwodnika kwasu octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się do sucha w próżni i pozostałość krystalizuje z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymując 5-chloro-2-metylo-4H-3,1-benzooksyazyn-4-on topniejący w temperaturze 142–147°. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny benzenu i heksanu podwyższa się temperaturę topnienia do 143,5–146°.

Odczynnik Grignard'a otrzymany z 23,6 g bromobenzenu i 3,9 g magnezu w 400 ml eteru dodaje się powoli do lodowatej zawiesiny zawierającej 29,3 g 5-chloro-2-metylo-4H-3,1-benzooksyazynonu w 450 ml benzenu i 150 ml eteru. Brązowa zawiesina zamienia się stopniowo w żółto-brązową. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu godziny w kąpeli z lodu aż do całkowitego wprowadzenia odczynnika Grignard'a i następnie miesza 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Po ochłodzeniu do temperatury 0° w kąpeli składającej się z lodu i soli, rozkłada się związek kompleksowy przez ostrożne dodanie 250 ml 2N kwasu chlorowodorowego. Białą, stałą substancję odsącza się. Organiczną warstwę oddziela się i przemywa kolejno wodą, rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i wodą, po czym suszy nad siarczanem sodowym, a rozpuszczalnik odzyskuje przez destylację w próżni. Pozostały olej stanowiący surowy 2-acetoamido-6-chlorobenzofenon hydrolizuje się, ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin w 500 ml etanolu i 250 ml 6N kwasu solnego. Po zagęszczeniu do sucha w próżni miesza się białą krystaliczną pozostałość z wodą, alkalinizuje za pomocą amoniaku i ekstrahuje benzenem. Otrzymuje się po odparowaniu benzenu stałą pozostałość barwy pomarańczowej. Przez krystalizację z heksanu uzyskuje się 2-amino-6-chlorobenzofenon, temperatura topnienia 101–102,5°. Temperatura topnienia nie zmienia się przez przekrystalizowanie.

Roztwór 10,6 g 2-amino-6-chlorobenzofenonu w 400 ml eteru ochładza się w kąpeli lodowej

i miesza z 100 ml wody. Przy zachowaniu temperatury o 0—5° dodaje się powoli 9,25 g bromku bromoacetylowego i mieszaninę utrzymuje w stanie słabo alkalicznym przez jednoczesne dodawanie 1n wodorotlenku sodowego. Mieszanina kontynuuje się 15 minut po zakończeniu reakcji. Następnie rozcieńcza się mieszaninę reakcyjną 250 ml benzenu, oddziela organiczną warstwę i przemywa wodą. Rozpuszczalnik odparowuje się w próżni po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, uzyskując 15,5 g lepkiej pozostałości barwy pomarańczowej. Przez krystalizację z mieszaniny octanu etylu i heksanu otrzymuje się 2-bromoacetamido-6-chlorobenzofenon; temperatura topnienia 97—98°. Dalsza krystalizacja nie powoduje zmiany temperatury topnienia.

Przykład XIII. Roztwór 2,0 g 2-bromoacetamido-3-chlorobenzofenonu w 75 ml 20%-owego (ciężar/objętość) amoniaku w metanolu utrzymuje się 16 godzin w temperaturze pokojowej. Pozostałość po odparowaniu do sucha w próżni rozdziela się między benzen i wodę. Części nierozpuszczalne odsącza się i warstwę benzenową przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza do sucha w próżni. Pozostałość poddaje się dwukrotnej krystalizacji z mieszaniny benzenu i heksanu w celu otrzymania 9-chloro-5-metylo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu; temperatura topnienia 174—175,5°.

Substancję wyjściową wytwarza się w sposób następujący: do roztworu 2,0 g 2-amino-3-chlorobenzofenonu w 100 ml benzenu dodaje się 2,6 g bromku bromoacetylowego i ogrzewa mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Żółta barwa roztworu zanika i wydziela się kwas bromowodorowy. Po ochłodzeniu przemywa się roztwór benzenowy rozcieńczonym chłodnym roztworem wodorotlenku sodowego i następnie suszy i zagęszcza do sucha w próżni. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymując 2-bromoacetamido-3-chlorobenzofenon; temperatura topnienia 129—130°. Po dalszej krystalizacji temperatura topnienia nie zmienia się.

Przykład XIV. 4,2 g 2-(2-bromoacetamido)-2',5-dwuchlorobenzofenonu rozpuszcza się w 75 ml czterohydrofuranu w kolbie o trzech szybkach, zaopatrzonej w mieszkadło, rurkę do doprowadzania gazu i skraplacz oziębiony suchym lodem. Następnie dodaje się ciekły amoniak i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin. Roztwór miesza się przez noc

i odparowuje nadmiar amoniaku. Czterohydrofuran i amoniak usuwa się w próżni i pozostałość traktuje wodą, powodując wytrącanie się kryształów 2-(2-aminoacetamido)-2',5-dwuchlorobenzofenonu, który po przekrystalizowaniu z metanolu topnieje w temperaturze 122—124°.

1,2 g 2-(2-aminoacetamido)-2',5-dwuchlorobenzofenonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 50 ml pirydyny w ciągu 17 godzin. Po odparowaniu w próżni, pozostałość traktuje się eterem i wodą. Po przemyciu i zagęszczeniu wyciągu eterowego otrzymuje się po przekrystalizowaniu z metanolu krystaliczny 7-chloro-5-(2-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin - 2(1H)-on (temperatura topnienia 199—201°).

2 - (2-bromoacetamido)-2',5-dwuchlorobenzofenon stosowany jako substancja wyjściowa, otrzymuje się w sposób następujący:

600 g chlorku o-chlorobenzoiowego ogrzewa się do 110° w 5-litrowej kolbie z trzema szybkami, zaopatrzonej w termometr, mechaniczne mieszkadło i chłodnicę zwrotną. Do tego dodaje się 175 g p-chloroaniliny stale mieszając. Następnie ogrzewa się mieszaninę do temperatury 180° i dodaje 230 g chlorku cynku. Temperaturę podwyższa się stopniowo do 220—230° i utrzymuje ją aż do ustania wydzielania się chlorowodoru (1—2 godzin). Po ochłodzeniu do temperatury 120° dodaje się ostrożnie wodę i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Warstwę gorącej wody dekantuje się i powtarza postępowanie 2—3 razy.

Nierozpuszczalną w wodzie brązową masę ogrzewa się z mieszaniną składającą się z 350 ml wody, 500 ml kwasu octowego i 650 ml stężonego kwasu siarkowego pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Po ochłodzeniu jednorodny, ciemny roztwór wlewa się do lodowatej wody, ekstrahuje mieszaninę eterem i wyciąg eterowy zobojętnia 2n wodorotlenkiem sodowym. Przez zagęszczenie roztworu eterowego i dodanie małej ilości eteru naftowego otrzymuje się żółte kryształy 2-amino-2', 5-dwuchlorobenzofenonu (temperatura topnienia 85—88°). Czysty związek o temperaturze topnienia 88—89° otrzymuje się przez przekrystalizowanie z mieszaniny eteru i eteru naftowego.

100 g 2-amino-2',5-dwuchlorobenzofenonu traktuje się 100 g bromku bromoacetylowego w 500 ml benzenu. Po kilku godzinach mieszaninę reakcyjną przemywa się roztworem dwuwęglanu sodowego i wodą. Kryształy wydzielone z roztworu benzenu odsącza się, a dalszy rzut kryształów otrzymuje się przez zagęszcze-

nie ługu macierzystego. Otrzymany 2-(2-bromoacetamido)-2',5'-dwuchlorobenzofenon topnieje w temperaturze 130—136°. Przez przekrystalizowanie z benzenu otrzymuje się czystą substancję topniejącą w temperaturze 136°.

Przykład XV. Roztwór 5,6 g 2-bromoacetamido-4-metoksybenzofenonu w 250 ml 20%-owego roztworu amoniaku w metanolu (ciężar/objętość) przetrzymuje się przez noc w temperaturze pokojowej. Po usunięciu rozpuszczalnika w próżni rozdziela się pozostałość między benzen i wodę. Warstwę benzenową suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha w próżni. Pozostałość daje przy krystalizacji z mieszaniny benzenu i heksanu produkt topniejący w temperaturze 173—175°. Po krystalizacji z mieszaniny acetonu i heksanu otrzymuje się 8-metoksy-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 190—191,5°. Substancję wyjściową można otrzymać następującym sposobem:

Roztwór 16,5 g (0,1 mola) aceto-m-anizydyny i 17,5 g (0,125 mola) chlorku benzoilu w 95 ml dwusiarczku węgla ochładza się do temperatury 7° w kąpeli lodowej i dodaje powoli porcjami 19 g (1,4 mola) bezwodnego chlorku glinu. Po dodaniu około połowy chlorku glinu zaczyna się wydzielać lepki, zielony związek kompleksowy chlorku glinu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 35° i dodaje pozostałą ilość chlorku glinu. W tym czasie wytrącona ciemnozielona substancja utrudnia mieszanie. Dwusiarczek węgla dekantuje się od lepkiego materiału i odrzuca. Następnie pozostałość rozkłada się za pomocą lodu i rozcieńczonego kwasu solnego. Oddzielony w ten sposób oleisty produkt poddaje się ekstrakcji benzenem i warstwę benzenową przemywa rozcieńczonym kwasem solnym, wodą i następnie dwa razy rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i wodą.

Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, odparowuje się rozpuszczalnik w próżni i otrzymuje lepka pozostałość. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i heksanu otrzymany 4-acetamido-2-metoksybenzofenon odrzuca się, a roztwór pokrystaliczny benzenowo-heksanowy zagęszcza do sucha i pozostałość krystalizuje z wodnego etanolu, otrzymując 2-acetamido-4-metoksybenzofenon; temperatura topnienia 116—117°. (Związek jest w literaturze wymieniony, ale nie był dotychczas wyodrębniony). Przez dalszą krystalizację z rozcieńczonego

etanolu temperatura topnienia wzrasta do 118—119,5°.

6,5 g 2-acetamido-4-metoksybenzofenonu hydrolizuje się ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin z 200 ml etanolu i 100 ml 6n kwasu chlorowodorowego. Mieszaninę zagęszcza się do sucha w próżni, pozostałość zawiesza w 50 ml wody i 200 ml eteru alkaliczując lekko za pomocą wodorotlenku sodowego. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się następnie do temperatury 8—10° i dodaje powoli 2,3 ml bromku bromoacetylowego, utrzymując odczyn słabo alkaliczny przez dodanie 1n wodorotlenku sodowego. Organiczną warstwę oddziela się, rozcieńcza benzenem i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika w próżni krystalizuje się pozostałość z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymując 2-bromoacetamido-4-metoksybenzofenon; temperatura topnienia 106—107,5°. Przez dalszą rekrystalizację temperatura topnienia nie ulega zmianie.

Przykład XVI. Zawiesinę 3,7 g 5-bromo-2-bromoacetamido-4-metoksybenzofenonu w 200 ml 20%-owego roztworu amoniaku w metanolu (ciężar/objętość) miesza się 24 godziny w temperaturze pokojowej. Nierozpuszczalny produkt odsąca się. Kilkakrotne przekrystalizowanie z benzenu albo mieszaniny chlorku metylenu i heksanu daje 5-bromo-2-aminoacetamido-4-metoksybenzofenon, który topnieje w temperaturze 161—163°, zestala się w temperaturze 165—168° i następnie topnieje ponownie w temperaturze 248—251°.

Przesąc metanolowo-amoniakalny zagęszcza się do sucha w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z rozcieńczonego etanolu, otrzymując 1,25 g 7-bromo-8-metoksy-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 248—252°. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny benzenu i heksanu otrzymuje się czysty produkt; temperatura topnienia 260,5—261,5°.

75 mg 5-bromo-2-aminoacetamido-4-metoksybenzofenonu ogrzewa się w kąpeli olejowej w temperaturze 200° przez kilka minut. Produkt topnieje w temperaturze około 160° i zestala ponownie w temperaturze 180°. Przez krystalizację z mieszaniny benzenu i heksanu otrzymuje się 7-bromo-8-metoksy-5-fenilo-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 249,5—251,5°. 5-bromo-2-bromoacetamido-4-metoksybenzofenon stosowany jako substan-

cja wyjściowa, można otrzymać w następujący sposób:

Roztwór 5,2 g 2-acetamido-4-metoksybenzofenonu w 100 ml kwasu octowego ogrzewa się do temperatury 50—55° i dodaje się powoli 3,1 g bromu w 25 ml kwasu octowego. Brom szybko odbarwia się. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 50—55° w ciągu 1 godziny, po dodaniu całkowitej ilości bromu. Rozpuszczalnik usuwa się następnie przez destylację w próżni i krystaliczną pozostałość przekształtówuje z rozcieńczonego etanolu, otrzymując 2 - acetamido-5-bromo-4-metoksybenzofenon; temperatura topnienia 144—146°. Przekrystalizowanie nie zmienia temperatury topnienia.

5,5 g 2-acetamido-5-bromo-4-metoksybenzofenonu hydrolizuje się ogrzewając z chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin w 250 ml etanolu i 250 ml 6n kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się do sucha w próżni, pozostałość miesza z wodą, alkalizuje amoniakiem i następnie ekstrahuje benzenem. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym usuwa się rozpuszczalnik przez destylację w próżni. Przez krystalizację z mieszaniny benzenu i heksanu otrzymuje się 2-amino-5-bromo-4-metoksybenzofenon; temperatura topnienia 150—151,5°. Przekrystalizowanie nie zmienia temperatury topnienia.

Do roztworu 3,8 g 2-amino-5-bromo-4-metoksybenzofenonu w 150 ml eteru dodaje się miesząc 40 ml 1n wodorotlenku sodowego i 3,5 g bromku bromoacetylowego. Żółta barwa warstwy eterowej zanika niemal natychmiast przy mieszanii. Po 45 minutach oddziela się warstwę organiczną, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymując 2-bromoacetamido-5-bromo-4-metoksybenzofenon; temperatura topnienia 143—144,5°. Przez przekrystalizowanie wzrasta temperatura topnienia do 144—145°.

Przykład XVII. Roztwór 2,4 g 2-bromoacetamido-5-chloro-2'-metoksybenzofenonu w 100 ml 20%-owego amoniakalnego roztworu w metanolu (ciężar/objętość) utrzymuje się w ciągu 17 godzin w temperaturze pokojowej. Metanol i amoniak oddestylowuje się w próżni, a pozostałość rozpuszcza w benzenie i wodzie. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Pozostałość krystalizuje z mieszaniny benzenu i heksanu, otrzymując 7-chloro-5-(2-me-

toksyfenylo)-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H) - on, który topnieje częściowo w temperaturze 188—190°, została i ponownie topnieje w temperaturze 204°. Przez suszenie w temperaturze 100° w próżni usuwa się resztki rozpuszczalnika, otrzymując produkt topniejący w temperaturze 205,5—206,5°. Substancję wyjściową można otrzymać w następujący sposób:

Odczynnik Grignard'a otrzymany z 10,3 g o-bromoanizolu i 1,3 g magnezu w 100 ml eteru dodaje się powoli do lodowatego roztworu zawierającego 9,8 g 6-chloro-2-metylo-3,1-4H-benzooksazyn-4-onu w 150 ml benzenu i 50 ml eteru. Tworzy się przy tym żółty osad. Mieszaninę reakcyjną miesza się godzinę w kąpeli lodowej i przez jedną godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie chłodzi się mieszaninę w kąpeli złożonej z lodu i soli i rozkłada przez ostrożne dodanie 100 ml chłodnego 2n kwasu solnego. Organiczną warstwę prze-mywa się wodą, rozcieńczonym węglanem sodowym i wodą i następnie suszy nad siarczanem sodowym. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika w próżni krystalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu. Roztwór pokrystaliczny odparowuje się do sucha w próżni i pozostałość krystalizuje z heksanu, otrzymując 2 - acetamido-5-chloro-2' - metoksybenzofenon; temperatura topnienia 120—125°. Przez przekrystalizowanie z heksanu otrzymuje się czysty produkt topniejący w temperaturze 124—126°.

Roztwór 3,9 g 2-acetamido-5-chloro-2'-metoksybenzofenonu w 100 ml etanolu i 50 ml 6n kwasu chlorowodorowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 2 1/2 godziny. Rozpuszczalnik odparowuje się w próżni i pozostałość miesza z rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i benzenem. Warstwę benzenową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza do sucha, otrzymując jako pozostałość surowy 2-amino-5-chloro-2'-metoksybenzofenon w postaci żółtego oleju. Aminę rozpuszcza się w 150 ml eteru, ochładza w kąpeli lodowej i dodaje 20 ml wody. Następnie dodaje się powoli 3,1 g bromku bromoacetylowego przy jednoczesnym doprowadzeniu 1n wodorotlenku sodowego w celu utrzymania słabo alkalicznej reakcji w roztworze. Organiczną warstwę oddziela się, prze-mywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostaje żółty olej, który pozostawiony krystalizuje. Przez przekrystalizowanie z acetonitrylu otrzymuje się 2-bromoacetamido-5-chloro-2'-

metoksybenzofenon; temperatura topnienia 129 — 130,5°. Dalsza krystalizacja nie zmienia temperatury topnienia.

Przykład XVIII. 11,2 g 2-acetamido-5-chloro-2'-metoksybenzofenonu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną w 200 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego. Po zagęszczeniu do sucha w próżni, ciemną pozostałość traktuje się rozcieńczonym amoniakiem i ekstrahuje benzenem. Warstwę benzenową suszy się nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Tak otrzymany surowy 2-amino-5-chloro-2'-hydroksybenzofenon rozpuszcza się w 250 ml eteru, chłodzi się do temperatury 5° w kąpeli lodowej i dodaje powoli 12,3 g bromku bromoacetylowego przy jednoczesnym dodawaniu 1n wodorotlenku sodowego w celu utrzymania słabo alkalicznej reakcji. Po ukończeniu reakcji dodaje się kwas octowy do zobojętnienia. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Przez odparowanie rozpuszczalnika otrzymuje się surowy 2-bromoacetamido-5-chloro-2'-hydrobenzofenon. Rozpuszcza się go w 20%-owym roztworze amoniaku w metanolu (ciężar/objętość) i miesza 17 godzin w temperaturze pokojowej. W ciągu jednej godziny rozpoczyna się wydzielanie krystalicznego 7-chloro-5-(2-hydroksyfenylo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu. Produkt odsąca się i przekrystalizowuje z acetonitrylu; temperatura topnienia 286—288°.

Przykład XIX. 9,5 g 2-bromoacetamido-5-chloro-3'-metoksybenzofenonu rozpuszcza się w 250 ml 20%-owego roztworu amoniaku w metanolu (ciężar/objętość) i utrzymuje w temperaturze pokojowej w ciągu 17 godzin. Rozpuszczalnik odparowuje się w próżni i pozostałość wytrąca za pomocą benzenu i wody. Organiczną warstwę suszy się nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik oddestylowuje. Pozostałość poddaje się przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i heksanu w celu otrzymania 7-chloro-5-(3-metoksyfenylo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu; temperatura topnienia 219 — 221°. Przekrystalizowanie nie zmienia temperatury topnienia. Substancję wyjściową otrzymuje się następującym sposobem:

Odczynnik Grignard'a otrzymany działaniem 30,8 g m-bromoanizolu i 3,9 g magnezu w 400 ml eteru dodaje się powoli do chłodzonej lodem zawiesiny 29,3 g 6-chloro-2-metylo-4H-3,1-benzooksazyn-4-onu w 450 ml benzenu i 150 ml eteru. Mieszaninę reakcyjną miesza się jedną

godzinę w kąpeli lodowej po dodaniu całkowitej ilości odczynnika Grignard'a i następnie w ciągu jednej godziny w temperaturze pokojowej, po czym ochładza się w kąpeli zawierającej sól i lód i rozkłada przez dodanie 250 ml 2n kwasu solnego. Organiczną warstwę oddziela się, przemywa wodą i rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i wodą, następnie suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika w próżni otrzymuje się surowy 2-acetamido-5-chloro-3'-metoksybenzofenon w postaci ciemno-żółtego oleju.

Roztwór 15 g surowego 2-acetamido-5-chloro-3'-metoksybenzofenonu w 300 ml etanolu i 150 ml 6n kwasu chlorowodorowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 3 godziny i następnie zagęszcza w próżni do sucha. Suchą pozostałość zawiesza się w 75 ml wody i 400 ml eteru, następnie alkalizuje przez dodanie 40%-owego wodorotlenku sodowego. Następnie chłodzi się mieszaninę w kąpeli lodowej i dodaje powoli bromek bromoacetylowy, wprowadzając jednocześnie 1n wodorotlenek sodowy w celu utrzymania słabo alkalicznej reakcji. Organiczną warstwę oddziela się, rozcieńcza benzenem, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu rozpuszczalnika w próżni krystalizuje się z heksanu w celu otrzymania 2-bromoacetamido-5-chloro-3'-metoksybenzofenonu; temperatura topnienia 93—96°. Przez przekrystalizowanie z heksanu podwyższa się temperatura topnienia do 97—98,5°.

Przykład XX. Zawiesinę 3,9 g 2-bromoacetamido-5-chloro-4'-metoksybenzofenonu w 125 ml 20%-owego roztworu amoniaku w metanolu (ciężar/objętość) miesza się 19 godzin w temperaturze pokojowej. Małą ilość nierozpuszczalnego produktu odsąca się, a przesącz odparowuje do sucha w próżni. Pozostałość wytrąca się z wodą i benzenem i otrzymaną warstwę organiczną suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza do sucha w próżni. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny acetonu i heksanu w celu otrzymania 7-chloro-5-(4-metoksyfenylo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu; temperatura topnienia 212—214°. Dodatkowy rzut otrzymuje się z ługu macierzystego. Dalsza krystalizacja nie zmienia temperatury topnienia. Substancję wyjściową można otrzymać następującym sposobem:

Roztwór 4,7 g 2-acetamido-5-chloro-4'-metoksybenzofenonu w 100 ml etanolu i 50 ml 6n kwasu chlorowodorowego ogrzewa się 3

godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik stosując próżnię. Tak wytworzony 2-amino-5-chloro-4'-metoksytlenofenon (znany związek) nie wyodrębnia się, lecz surowy produkt miesza się z 200 ml eteru i 50 ml wody i następnie lekko alkalinizuje za pomocą 40%-owego wodorotlenku sodowego. Następnie chłodzi się mieszaninę w kąpeli lodowej i dodaje powoli 3,14 g bromku bromoacetylowego, wprowadzając jednocześnie 1n wodorotlenek sodowy w celu utrzymania słabo alkalicznej reakcji. Warstwę organiczną rozcieńcza się benzenem, oddziela, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika w próżni krystalizuje się u mieszaniny benzenu i heksanu w celu otrzymania 2-bromoacetamido-5-chloro-4'-metoksytlenofenonu; temperatura topnienia 116—118°. Przekrystalizowanie nie zmienia temperatury topnienia.

Przykład XXI. Roztwór 1 g (2,75 milimoli) 2-bromoacetamido-3-nitrobenzofenonu w 40 ml nitrometanu chłodzi się w kąpeli lodowej i nasycy amoniakiem w ciągu 20 minut. Po upływie 3 godzin zagęszcza się roztwór w próżni. Pozostałość ekstrahuje od soli nieorganicznych mieszaniną eteru i chlorku metylenu. Roztwór traktuje się węglem drzewnym, sący i zagęszcza w próżni. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny benzenu i heksanu, uzyskując produkt topniejący w temperaturze 135—137°. Rekrytalizacja z etanolu daje jasno-żółte igły 9-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu, topniejące w temperaturze 144—145°. Substancję wyjściową można otrzymać następującym sposobem:

Roztwór 1,95 g (7,75 milimoli) 2-amino-3-nitrobenzofenonu w 60 ml nitrometanu traktuje się 2,15 ml (23,25 milimoli) bromku bromoacetylu. Po odstaniu przez 15 minut barwa wyraźnie rozjaśnia się, następnie przedmucha się przez roztwór suche powietrze w ciągu 1 1/2 godziny w celu usunięcia bromowodoru. Roztwór częściowo zagęszcza się, rozcieńcza i przemywa wodą aż do reakcji obojętnej. Organiczny roztwór suszy się nad siarczanem sodowym, zagęszcza w próżni i pozostałość krystalizuje z eteru, otrzymując zabarwione na kolor słomkowy słupki 2-bromoacetamido-3-nitrobenzofenonu.

Przykład XXII. A) Roztwór 85 g (0,229 moli) 2-bromoacetamido-(5-chloro-2'-fluorobenzofenonu) w 2 litrach metanolu dodaje się do 1,3 litra 15%-owego roztworu amoniaku w me-

tanolu (ciężar/objętość). Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin, usuwa rozpuszczalnik w próżni i pozostałość rozpuszcza w chlorku metylenu. Roztwór chlorku metylenu ekstrahuje się dokładnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszcza do konsystencji oleju, z którego po dodaniu małej ilości acetonu wydzielają się kryształy. Produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny acetonu i heksanu i otrzymuje białe igły 7-chloro-5-(2-fluorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu; temperatura topnienia 205—206°.

B) Roztwór 34,3 g (0,0925 moli) 2-(bromoacetamido)-5-chloro-2'-fluorobenzofenonu w 250 ml tetrahydrofuranu wlewa się do 300 ml ciepłego amoniaku. Mieszaninę pozostawia się na noc i następnie wlewa do 2 litrów wody. Produkt ekstrahuje się chlorkiem metylenu i oczyszcza jak opisano pod A). Otrzymano 7-chloro-5-(2-fluorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on wykazując temperaturę topnienia 205—206°.

C) 35 g (0,093 mola) 2-(bromoacetamido)-5-chloro-2'-fluorobenzofenonu zawieszają się w 800 ml ciepłego amoniaku i odparowuje amoniak w ciągu piętnastu godzin. Otrzymaną mieszaninę rozdrabnia się dokładnie w moździerzu i rozgniata z wodą w celu usunięcia bromku amonowego i produkt przekrystalizowuje z mieszaniny benzenu i heksanu w celu uzyskania białych igieł 2-(aminoacetamido)-5-chloro-2'-fluorobenzofenonu; temperatura topnienia 115—115,5°.

1) 7-chloro-5-(2-fluorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on otrzymuje się ze związku 2-aminoacetamidowego z wydajnością do 90% przez zwykłe ogrzewanie tego związku pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin w jakimkolwiek z wymienionych niżej rozpuszczalników: a) pirydyna, b) toluen, c) p-cymen. Produkt otrzymuje się przez usunięcie rozpuszczalnika w próżni i przekrystalizowuje pozostałość z mieszaniny acetonu i heksanu; temperatura topnienia 205—206°.

2) Również przez wymieszanie przez noc zawiesiny związku aminoacetoamidowego w roztworze amoniaku w metanolu otrzymuje się 7-chloro-5-(2-fluorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on; temperatura topnienia 205—206°.

2-(bromoacetamido)-5-chloro-2'-fluorobenzofenon stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się następującym sposobem:

Mieszaninę, złożoną z 176 g (1,125 mola) chlorku o-fluorobenzoylowego i 64 g (0,5 mola) p-chloroaniliny miesza się i ogrzewa do 180°

przy której to temperaturze wprowadza się 87 g (0,64 mola) chlorku cynkowego, po czym podnosi temperaturę do 200—205° i utrzymuje na tym poziomie w ciągu czterdziestu minut. Do stopu o barwie złocistej dodaje się ostrożnie 500 ml 3n kwasu chlorowodorowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa 5 minut pod chłodnicą zwrotną. Kwaśny roztwór dekantuje się i powtarza zabieg trzykrotnie w celu całkowitego usunięcia kwasu o-fluorobenzoowego. Szarą ziarnistą pozostałość rozpuszcza się w 300 ml 75%-owego kwasu siarkowego (ciężar/objętość) i ogrzewa pod chłodnicą w celu dokończenia hydrolizy. Gorący roztwór wylewa się na 1 kg lodu i rozcieńcza do dwóch litrów wodą. Organiczną substancję ekstrahuje się czterema porcjami po 300 ml chlorku metylenu, który następnie przemywa się dwoma 500 ml porcjami 3n kwasu chlorowodorowego w celu usunięcia pozostałej p-chloroaniliny, trzema 500 ml porcjami 5n wodorotlenku sodowego w celu usunięcia kwasu o-fluorobenzoowego i wreszcie dwoma 200 ml porcjami nasyconego roztworu chlorku sodowego. Ekstrakt otrzymany za pomocą chlorku metylenu suszy się nad siarczanem sodowym i po usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje surowy 2-amino-5-chloro-2'-fluorobenzofenon. Przez przekrystalizowanie z metanolu otrzymuje się czysty produkt w postaci żółtych igieł: temperatura topnienia 94—95°. Roztwór 36 ml (0,408 mola) bromku bromoacetylowego w 75 ml eteru dodaje się do eterowego roztworu 68 g (0,272) 2-amino-2'-fluorobenzofenonu i wytrząsa. Otrzymaną mieszaninę zagęszcza się do małej objętości i biały produkt krystaliczny sący, przemywa wodą i przekrystalizowuje z metanolu w celu otrzymania 2-(bromoacetamido)-5-chloro-2'-fluorobenzofenonu w postaci delikatnych, białych igieł topniejących w temperaturze 132,5—133°.

Przykład XXIII. 60 g (0,145 mola) 2-(bromoacetamido)-5-bromo-2'-fluorobenzofenonu zawieszają się w 1 litrze ciekłego amoniaku i traktuje jak wyżej opisano, w przypadku wytwarzania 2-aminoacetamido-5-chloro-2'-fluorobenzofenonu, przy czym otrzymuje się białe igły 2-(aminoacetamido)-5-bromo-2'-fluorobenzofenonu; temperatura topnienia 110—111°.

50 g (0,142 mola) otrzymanego związku topnie w kąpeli olejowej w temperaturze 180°. Masę stopioną utrzymuje się w tej temperaturze aż do ustania wydzielania się wody. Przez przekrystalizowanie mieszaniny reakcyjnej z acetonu otrzymuje się 7-bromo-5-(2-fluorofenilo)-3H-

1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on w postaci białych słupków topniejących w temperaturze 186—187°.

Związek bromoacetamidowy stosowany jako substancja wyjściowa można otrzymać następującym sposobem:

Do mieszaniny 580 g (3,35 mola) chlorku o-fluorobenzolowego i 265 g (1,54 mola) p-bromoaniliny dodaje się mieszając w temperaturze 180°, 262 g (1,93 mola) chlorku cynku. Temperaturę podnosi się do 195—205° i utrzymuje przez dwie godziny na tym poziomie. Mieszaninę reakcyjną zadaje się ostrożnie 500 ml 3n kwasu chlorowodorowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Kwaśny roztwór dekantuje się i postępowanie powtarza trzykrotnie w celu całkowitego usunięcia kwasu o-fluorobenzoowego. Pozostałość hydrolizuje się w ciągu dwudziestu godzin za pomocą 1 litra 60%-owego kwasu siarkowego (objętość/objętość). Organiczną substancję ekstrahuje się za pomocą trzech 300 ml porcji chlorku metylenu, który wymywa się za pomocą dwóch 500 ml porcji 3n kwasu chlorowodorowego w celu usunięcia śladów p-bromoaniliny, trzema 500 ml porcjami 5n wodorotlenku sodowego w celu usunięcia kwasu o-fluorobenzoowego i wreszcie dwoma 200 ml porcjami nasyconego roztworu chlorku sodowego. Ekstrakt otrzymany za pomocą chlorku metylenu suszy się nad siarczanem sodowym i po usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje surowy 2-amino-5-bromo-2'-fluorobenzofenon. Przez przekrystalizowanie z metanolu otrzymuje się żółte igły, topniejące w temperaturze 101—102°.

Roztwór eterowy otrzymuje się z 70 g (0,246 mola) 2-amino-5-bromo-2'-fluorobenzofenonu i do tego roztworu dodaje 21,5 ml (0,246 mola) bromku bromoacetylowego w 50 ml eteru. Utworzony nierozpuszczalny bromowódor rozkłada się przez wstrząsanie z wodą. Wodę odziera się i roztwór zagęszcza. Wytrącony osad odsąca się i przesącz traktuje ponownie dwukrotnie porcjami roztworu eterowego bromku bromoacetylowego jak wyżej. Połączone osady przemywa się wodą i przekrystalizowuje z metanolu w celu otrzymania 2-(bromoacetamido)-5-bromo-2'-fluorobenzofenonu w postaci białych igieł, topniejących w temperaturze 139—140°.

W sposób analogiczny, jak wyżej podano, wytwarzać można następujące związki:

7 - metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on; bezbarwne słupki temperatura topnienia 209—210°.

- 7,9 - dwumetylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 210—211°,
- 7,9 - dwuchloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 207—208°,
- 7-chloro-5-(4-chlorofenylo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 247—248°,
- 7-bromo-5-(p-tolilo)-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 239—240°,
- 7,8-dwumetylo-5-fenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne słupki; temperatura topnienia 255—256°,
- 7-bromo-5-fenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne słupki; temperatura topnienia 220—221°,
- 7-metylmerkapt-5-fenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; żółte igły; temperatura topnienia 216—218°,
- chlorowodorek 7-etylmerkapt-5-fenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-onu; żółte igły; temperatura topnienia 273°,
- chlorowodorek 7-butymerkapt-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu; żółte igły; temperatura topnienia 247—249°,
- chlorowodorek 7-hydroksyetylmerkapt-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu; żółte słupki; temperatura topnienia 252—253° (rozkład),
- 7-metylosubfenylo-5-fenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; żółte igły, temperatura topnienia 256—258°,
- 7-chloro-9-metylmerkapt-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; żółte igły; temperatura topnienia 189—191°,
- 1-metylo-7-nitro-5-fenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; igły temperatura topnienia 156—157°,
- 5-(p-chlorofenylo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; białe blaszki; temperatura topnienia 262—263°,
- 7-metylosulfinylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; żółte igły; temperatura topnienia 254° (rozkład),
- 8-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; szare heksagonalne słupki; temperatura topnienia 214—215°,
- 8-trójfluorometylo-5-fenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne igły; temperatura topnienia 184—186°,
- 5-(4-trójfluorometylofenylo)-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne igły; temperatura topnienia 219—220°,
- 5-(3-trójfluorometylofenylo)-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne płaskie igły; temperatura topnienia 204—205°,
- 1-metylo-7-chloro-5-(2-chlorofenylo) - 3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 135—138°,
- 7-chloro-5-(o-tolilo)-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 180—181°,
- 1-metylo-7-chloro-5-(o-tolilo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 137—139°,
- 1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; białe słupki; temperatura topnienia 153,5—155,5°,
- 7,8-dwumetylo-5-(2-chlorofenylo) - 3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne słupki; temperatura topnienia 254—260°,
- 7-chloro-1-hydroksymetylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne słupki; temperatura topnienia 201—202°,
- 7-chloro-1-etylo-5-fenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne słupki; temperatura topnienia 127—128°,
- 7-metoksy-5-fenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 217—218°,
- 7-hydroksy-5-fenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 282—284°,
- 7-chloro-5-(2-metoksyfenylo)-1-metylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 161—162°,
- 7-chloro-3,5-dwufenylo-3H-1,4 - benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne słupki; temperatura topnienia 269—270°,
- 7-chloro-5-(3-fluorofenylo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; białe słupki; temperatura topnienia 200—201°,
- 7-chloro-1 - metylo-5-(2 - fluorofenylo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; olej, którego nie udało się pobudzić do krystalizacji,
- 7-bromo-1 - metylo-5-(2 - fluorofenylo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne igły; temperatura topnienia 132—132,5°.

Przykład XXIV. A) 12 g (0,05mola) 5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu (otrzymanego według metody opisanej w przykładzie VI; substancja tworzy bezbarwne, rombowe słupki; temperatura topnienia 182—183°), rozpuszcza się w 16 ml stężonego kwasu siarkowego mieszając 1/2 godziny w temperaturze pokojowej. Do roztworu dodaje się następnie kroplami ochłodzoną mieszaninę składającą się z 3,5 ml stężonego kwasu siarkowego i 3,5 ml dymiącego kwasu azotowego (90% ciężar właściwy 1,50). Temperatura mieszaniny reakcyjnej powoli wzrasta do 40°. Mieszaninę poddaje się mieszananiu w ciągu 2 godzin w temperaturze 30° i pozostawia w temperaturze pokojowej

na noc. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na 1 kg rozdrobnionego lodu mieszając i kontynuuje mieszanie w ciągu 2 godzin. Żółty osad odsącza się, przemywa 1,5 litra lodowatej wody i suszy przez noc. Surowy produkt rozdrabnia się i zawiesza w 200 ml wody zawierającej 50 ml 20%-owego roztworu octanu sodowego i kilka kropel środka przeciwpianowego. Po mieszanii w ciągu 1/2 godziny, roztwór nie wykazuje kwaśnej reakcji wobec czerwieni Kongo. Osad odsącza się, przemywa wodą i odsysa do suchości. Otrzymany 7,9-dwunitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on krystalizuje się dwukrotnie z 40%-owego etanolu, otrzymując produkt w postaci żółtych igieł, topniejących w temperaturze 240°.

B) 48 g (0,2 mola) 5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2 (1H)-onu rozpuszcza się w 250 ml stężonego kwasu siarkowego, mieszając w temperaturze 15° w ciągu 1/2 godziny. Roztwór ochładza się do temperatury 0° i dodaje kroplami 9,1 ml dymiącego kwasu azotowego (90% ciężar właściwy 1,50) oraz 11,8 ml stężonego kwasu siarkowego, mieszając i utrzymując temperaturę reakcji -5 — 0°. Po ukończeniu dodawania mieszaniny kwasu azotowego i siarkowego, miesza się w dalszym ciągu jedną godzinę i mieszaninę reakcyjną przechowuje się w lodówce w ciągu nocy. Mieszaninę dodaje się następnie kroplami do 2 kg rozdrobnionego lodu, mieszając i chłodząc i utrzymując temperaturę 0°. Po jedno-godzinym mieszanii dodaje się kroplami 640 ml stężonego wodorotlenku amonowego w temperaturze 0° do wartości pH = 8. Mieszanie kontynuuje się 1/2 godziny i odsącza surowy produkt, przemywa małą ilością lodowatej wody i odsącza do sucha przez noc. Surowy produkt zawiesza się w mieszaninie składającej się z 100 ml chlorku metylenu i 1700 ml alkoholu. Następnie dodaje się 50 g węgla odbarwiającego i ogrzewa 2 godziny mieszaninę mieszając pod chłodnicą zwrotną. Po odstaniu w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, dodaje się 15 g ziemi okrzemkowej i ogrzewa w dalszym ciągu pod chłodnicą zwrotną 1/2 godziny. Mieszaninę sączy się na gorąco. Przezroczysty, lekko żółty przesącz, zagęszcza się do około 600 ml w próżni na łaźni parowej mieszając. Koncentrat miesza się i chłodzi w lodzie 2 godziny. Wydzielony, krystaliczny produkt odsącza się, przemywa eterem naftowym i odsysa do sucha. Otrzymany 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin - 2(1H)-on przekrystalizowuje się z mieszaniny złożonej z 1000 ml alkoholu i 50 ml chlorku metylenu,

otrzymując białe słupki, o temperaturze topnienia 224—225°.

C) 12 g (0,05 mola) 5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-onu rozpuszcza się w 65 ml stężonego kwasu siarkowego mieszając w temperaturze 10°. Mieszaninę ochładza się do temperatury 0° i dodaje kroplami w ciągu jednej godziny roztwór 5,3 g azotanu potasowego w 30 ml stężonego kwasu siarkowego, utrzymując temperaturę reakcji poniżej 25°. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 50° w ciągu 2 1/2 godzin i następnie dodaje kroplami 500 g rozdrobnionego lodu mieszając i chłodząc do 0°. Po odstaniu w ciągu nocy w lodówce, zobojętnia się mieszaninę reakcyjną do wartości pH=8 przez dodanie kroplami 260 ml stężonego amoniaku w temperaturze 0°. Surowy produkt odsącza się, przemywa wodą lodowatą, odsysa do sucha, następnie krystalizuje z 125 ml wrzącego chlorobenzenu. 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on otrzymuje się w postaci jasno-żółtych słupków.

Zawiesinę 5,6 g (0,02 mola) 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-onu redukuje się katalitycznie w autoklawie do wytrząsania, stosując nikiel Raney'a przy ciśnieniu wodoru wynoszącym 18 atmosfer. Zużyty wodór stanowi 100% ilości teoretycznej w temperaturze 58°. Katalizator odsącza się i przezroczysty prawie bezbarwny przesącz zagęszcza w próżni do sucha. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny składającej się z 75 ml acetonitrylu i 25 ml etanolu w celu otrzymania bezbarwnych słupków 7-amino-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2 (1H)-onu, topniejących w temperaturze 236—239°.

14 g (0,056 mola) 7-amino-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-onu oraz 100 ml pirydyny miesza się w kąpeli wodnej w temperaturze 40° w ciągu 1 godziny w celu otrzymania delikatnej zawiesiny. 15 ml bezwodnika kwasu octowego dodaje się kroplami w temperaturze 10—15° lekko chłodząc. Otrzymuje się przezroczysty roztwór, który miesza się 3 godziny w temperaturze pokojowej. Po odstaniu w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, lekko brunatną mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha w próżni na łaźni parowej. Dodaje kilkakrotnie etanol i oddestylowuje w celu usunięcia śladów bezwodnika kwasu octowego. Pozostałość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 500 ml etanolu i sączy na gorąco. Po zagęszczeniu przesącza do 200 ml, oddziela się czysty 7-acetamido-5-fenilo-3H-1,4 - benzodwuażepin - 2 (1H)-on w postaci białych igieł, topniejących w temperaturze 278—279°.

W analogiczny sposób, jak opisano w przykładzie pod B) można otrzymywać 7-nitro-5-(p-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzepin - 2(1H)-on (białe blaszki; temperatura topnienia 253—254°).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny, znamienny tym, że pochodne benzofenonu o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza wodór, rodnik alkilowy, alkenyloowy, hydroksyalkilowy, albo aralkilowy, R₁ oznacza wodór, rodnik alkilowy albo arylowy, R₂ oznacza wodór, rodnik alkilowy, alkoksylowy, trójfluorometylowy, albo chlorowiec, a X oznacza chlorowiec, przy czym pierścień I jest niepodstawiony, albo podstawiony jedną grupą trójfluorometylową, albo jedno lub dwupodstawiony grupą alkilową, alkoksylową, alkilotio, hydroksyalkilotio, chlorowcem, grupą nitrową, aminową, alkilosulfinylową, alkilosulfonylową, hydroksylową albo acyloaminową, traktuje się amoniakiem, ewentualnie w obojętnym rozpuszczalniku, a otrzymane produkty ewentualnie poddaje się następnie nitrowaniu, grupy nitrowe redukuje do grup aminowych, a te ostatnie poddaje acylacji.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się benzofenon, którego pierścień I jest jednopodstawiony w położeniu 5.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się benzofenon, którego pierścień I jest jednopodstawiony w położeniu 5 grupą alkilotio, alkilosulfinylową, alkilosulfonylową, trójfluorometylową.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że stosuje się benzofenon podstawiony w położeniu 2'.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się benzofenon o ogólnym wzorze 3, w którym R₃ oznacza wodór, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenylowy, R₄ oznacza wodór, niższy rodnik alkilowy, R₅, R₆, R₇ oznaczają wodór, chlorowiec albo niższy rodnik alkilowy, a X oznacza chlorowiec.
6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się benzofenon o ogólnym wzorze 4, w którym R₄ i R₅ oznaczają wodór albo niższy rodnik alkilowy, R₆ oznacza niższą grupę alkilotio, niższy rodnik hydroalkilotio, niższy

rodnik alkilosulfinyloowy, albo niższy rodnik alkilosulfonylowy, R₁₀ oznacza wodór albo chlorowiec a X oznacza chlorowiec.

7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się benzofenon o ogólnym wzorze 5, w którym R₄ i R₈ oznaczają wodór albo niższy rodnik alkilowy, R₁₁ i R₁₂ oznaczają wodór, chlorowiec, grupę aminową, albo niższy rodnik acyloaminowy, albo grupę nitrową, przy czym przynajmniej jeden z rodników R₁₁ lub R₁₂ oznacza grupę zawierającą azot, a R₁₃ — wodór albo chlorowiec, natomiast X oznacza chlorowiec.
8. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 2-chlorowcoacetamido-5-chlorobenzofenon.
9. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 2-chlorowcoacetamido-5-nitrobenzofenon.
10. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 2-chlorowcoacetamido-5 - trójfluorometylobenzofenon.
11. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 2-(N-metylo-chlorowcoacetamido)-5 - chlorobenzofenon.
12. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 2 - (N - metylo - chlorowcoacetamido)-5-nitrobenzofenon.
13. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 2-chlorowcoacetamido-5,2' - dwuchlorobenzofenon.
14. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 2-(N-metylochlorowcoacetamido)-5,2' - dwuchlorobenzofenon.
15. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 2-(N-metylochlorowcoacetamido)-5-nitro-2'-trójfluorometylobenzofenon.
16. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 2-chlorowcoacetamido-5-chloro-2'-fluorobenzofenon.
17. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 2 - chlorowcoacetamido-5-bromo-2' - fluoro-benzofenon.

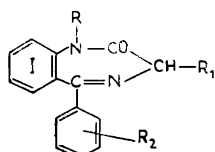
18. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się alkoholowy roztwór amoniaku.

19. Sposób według zastrz. 1—17, znamienny tym, że utworzone pod działaniem amoniaku pośrednio pochodne α -aminoacyloami-

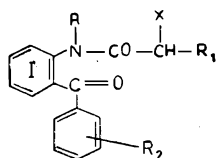
dowe wyodrębnia się i poddaje cyklizacji pod wpływem ciepła.

F. Hoffmann - La Roche & Co.
Aktiengesellschaft

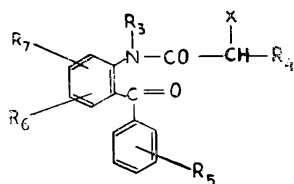
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



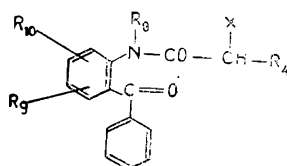
Wzór 1



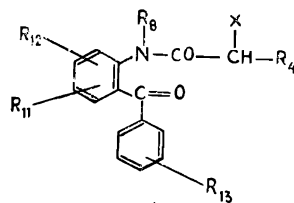
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5