



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.04.74 (P. 170588)

Pierwszeństwo: 27.04.73 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1977

MKP C07d 51/02

Int. Cl.²
C07D 237/30

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Państwa Rzeczypospolitej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Gruppo Lepetit S.p.A., Mediolan (Włochy)

Sposób wytwarzania ftalazyno [2,3-b] ftalazyno (7H,14H) dionu-5,12

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/7H,14H/dionu-5,12 o wzorze 1, działającego przeciwzapalnie związku, znanego z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3557108.

Według powyższego opisu patentowego, związek ten wytwarza się otrzymując najpierw kluczowy związek -3,4-dwuwodoroftalazynon/2H/-1, na który z kolei działa się chlorkiem o-bromometylobenzolu, otrzymując związek czteropierścieniowy. Końcowy etap syntezy można przeprowadzać na skalę przemysłową z dobrą wydajnością, natomiast otrzymywanie przejściowego 3,4-dwuwodoroftalazynonu/2H/-1 przedstawia znaczne trudności i w ten sposób ograniczna ogólną wydajność.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/7H,14H/dionu-5,12 na skalę większą od laboratoryjnej.

Istotą sposobu według wynalazku jest selektywna redukcja grupy ketonowej w pozycji 7 ftalazyno [2,3-b]ftalazyno/14H/trionu-5,7,12 o wzorze 2 do grupy metylenowej, według schematu przedstawionego na rysunku.

W literaturze chemicznej brak przykładów efektywnej, selektywnej redukcji wybranej grupy karbonylowej w wielopierścieniowym związku, w którym atomy azotu są wspólne dla dwóch pierścieni, a inne grupy karbonylowe są w położeniach chemicznie w przybliżeniu równoważnych. W takich związkach wszystkie grupy ketonowe są na

2

ogół redukowane równocześnie, a jeżeli redukowana jest tylko jedna, to powstaje mieszanina możliwych izomerów (Chem. Pharm. Bull., 20, 69, 1972, J. Org. Chem., 34, 2715, 1969, J. Org. Chem., 26, 2273, 1961). Nieoczekiwanie stwierdzono, że stosując jako czynnik redukujący mieszany wodorek metalu w odpowiednich warunkach, można redukcję przeprowadzić selektywnie, stwierdzono, że borowodorek metalu alkalicznego, taki jak na przykład borowodorek sodu, sam lub łącznie z halogenkami pierwiastków drugiej lub trzeciej grupy układu okresowego, takimi jak na przykład CaCl_2 (co odpowiada borowodorkowi wapnia) lub AlCl_3 , w odpowiednim rozpuszczalniku, selektywnie redukuje grupę CO w pozycji 7 ftalazyno[2,3-b]ftalazynotrienu. Selektywną redukcję korzystnie jest przeprowadzać w temperaturze 5–60°C, a zwłaszcza 15–40°C.

Rozpuszczalnikami szczególnie korzystnymi w selektywnej redukcji są: dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, mieszaniny dwumetyloformamidu z dioksanem lub czterowodorofuranem, czterowodorofuran i jego mieszaniny z dioksanem oraz niższe etery dwualkilowe glikolu etylenowego.

Stosunek moliowy czynnika redukującego do trionu zwykle wynosi od 1:1 do 5:1. W praktyce reakcję zwykle przeprowadza się dodając do roztworu lub zawiesiny czynnika redukującego określoną ilość trionu.

Całość następnie miesza się w ciągu około jed-

nej do 40–50 godzin, w wybranej temperaturze. W pewnych przypadkach, na przykład gdy układ redukujący aktywuje się dodatkiem $AlCl_3$, korzystnie jest dodawać reduktor z aktywatorem do roztworu lub zawiesiny trionu w kilku porcjach. Po zakończeniu reakcji mieszaninę wylewa się do wody lub do rozcieńczonego kwasu nieorganicznego, a produkt wyodrębnia się znanymi sposobami, które obejmują oddestylowanie lotnego rozpuszczalnika organicznego pod zmniejszonym ciśnieniem i ekstrakcję końcowego produktu odpowiednimi rozpuszczalnikami organicznymi, takimi jak na przykład niższe chlorowcowane węglowodory.

Końcowy produkt uzyskuje się przez odparowanie organicznego ekstraktu. Przejściowy związek ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/14H/trion-5,7,12 jest związkiem nowym, który można łatwo otrzymać działając na 2,3-dwuwodoroftalazynodion-1,4 chlorkiem /o-chlorometylo/-benzoilu lub chlorkiem /o-bromometylo/-benzoilu w rozpuszczalniku o wysokiej temperaturze wrzenia, takim jak 2,4,6-trójmetylopirydyna.

W tym przypadku rozpuszczalnik pochłania powstający w reakcji chlorowódor.

Przykład I. Do utrzymywanego w temperaturze około 20°C roztworu 77 g (1,5 mola) $NaBH_4$ w 25000 ml dwumetyloformamidu dodaje się 278 g (1 mol) ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/14H/trionu-5,7,12. Po około 4 godzinach mieszaninę reakcyjną wylewa się do rozcieńczonego HCl i kilkakrotnie ekstrahuje chloroformem. Połączone ekstrakty organiczne odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując 135 g (wydajność 52%) ftalazyno[2,3-b]-ftalazyno/14H/dionu-5,12 o temperaturze topnienia 225–7°C. Redukcję można również przeprowadzić w mieszaninie dwumetyloformamidu z dioksanem.

Przykład II. Do zawiesiny 278 g (1 mol) ftalazyno[2,3-b]-ftalazyno/14H/trionu-5,7,12 i 70 g $AlCl_3$ (0,5 mola) w 5000 ml czterowodorofuranu dodaje się zawiesinę 57 g (1,5 mola) $NaBH_4$ w 5000 ml czterowodorofuranu i całość miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze około 20°C. Po upływie 8 godzin dodaje się dalszą porcję 70 g $AlCl_3$ i 57 g $NaBH_4$, po upływie dalszych 8 godzin ponownie taką samą porcję obu odczynników i reakcję kontynuuje się w ciągu dalszych 12 godzin po dodaniu ostatniej porcji reduktora z aktywatorem, utrzymując cały czas temperaturę około 20°C.

Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do rozcieńczonego kwasu solnego i pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje czterowodorofuran.

Pozostałość ekstrahuje się chloroformem, a ekstrakt odparowuje, otrzymując ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/7H,14H/dion-5,12, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu z etanolem wykazuje temperaturę topnienia 226–7°C. Wydajność 160 g (60%).

Przykład III. Postępując w sposób opisany w przykładzie II, z tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się mieszaninę 1:1 czterowodorofuranu z eterem dwumetylowym glikolu etylenowego, otrzymuje się ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/7H,14H/dion-5,12 z wydajnością 50%.

Przykład IV. Postępując w sposób opisany w przykładzie II, z tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się mieszaninę 1:1 dioksanu z eterem dwumetylowym glikolu etylenowego, otrzymuje się ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/7H,14H/dion-5,12 z wydajnością 46%.

Przykład V. Do zawiesiny 278 g (1 mol) ftalazyno[2,3-b]-ftalazyno/14H/trionu-5,7,12 w 5 litrach dwumetyloformamidu dodaje się 83 g $CaCl_2$ (0,75 mola) i 57 g $NaBH_4$ (1,5 mola) w 5 litrach dwumetyloformamidu. Całość miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze 30–35°C, a następnie wylewa do wody. Wytrącony osad ekstrahuje się chloroformem, a ekstrakt odparowuje, otrzymując 140 g (53%) ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/7H,14H/dionu-5,12.

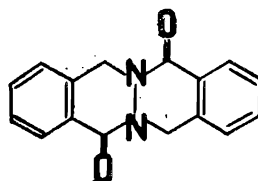
Przykład VI. Postępując w sposób opisany w przykładzie V, z tym, że redukcję przeprowadza się w temperaturze 40–45°C, otrzymuje się ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/7H,14H/dion-5,12 z wydajnością 45%.

Przykład VII. Wytwarzanie ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/14H/trionu-5,7,12.

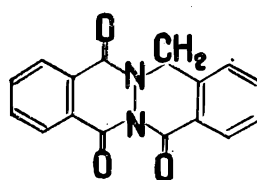
Do zawiesiny 400 g (2,5 mola) 2,3-dwuwodoroftalazynodionu-1,4 w 3 litrach 2,4,6-trójmetylopirydyny dodaje się, w temperaturze wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, 445 g (2,5 mola) chlorku /o-chlorometylo/-benzoilu. Wytrącony produkt suszy się i bez dalszego oczyszczania stosuje w dalszych reakcjach. Wydajność 650 g (94%). Próbkę przekrystalizowaną z metanolu ma temperaturę topnienia 240–2°C.

Zastrzeżenie patentowe

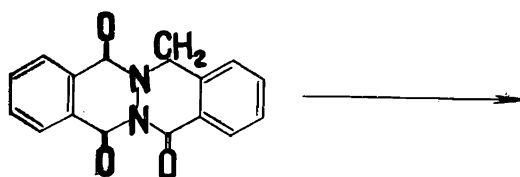
Sposób wytwarzania ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/7H,14H/dionu-5,12 o wzorze 1, znamienny tym, że na 2,3-dwuwodoroftalazynodion-1,4 działa się halogenkiem /o-chlorowco-metylo/-benzoilu w obecności czynnika wiążącego chlorowcowódor, otrzymując ftalazyno[2,3-b]ftalazyno/14H/trion-5,7,12 o wzorze 2, w którym selektywnie redukuje się grupę karbonylową w pozycji 7 za pomocą borowodoru metalu alkalicznego, samego lub aktywowanego halogenkiem metalu drugiej lub trzeciej grupy okresowego układu pierwiastków, w rozpuszczalniku, takim jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, mieszanina dwumetyloformamidu z dioksanem lub czterowodorofuranem, mieszanina dwumetyloacetamidu z dioksanem lub czterowodorofuranem, czterowodorofuran i mieszanina czterowodorofuranu z dioksanem lub niższym dwualkilowym eterem glikolu etylenowego, w temperaturze 5–60°C.



Wzór 1



Wzór 2



Schemat 1