



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

209400

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 225/08

(22) Prihlásené 21 04 80

(21) (PV 2759-80)

(40) Zverejnené 27 02 81

(45) Vydané 01 07 83

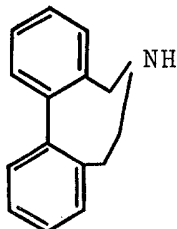
(75)

Autor vynálezu

SZEMES FRIDRICH RNDr. a
RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy 5,6,7,8-tetrahydrodibenz(c,e)azocinu

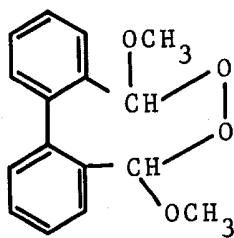
Vynález sa týka spôsobu syntézy 5,6,7,8-tetrahydrodibenz(c,e)azocinu vzorca I,



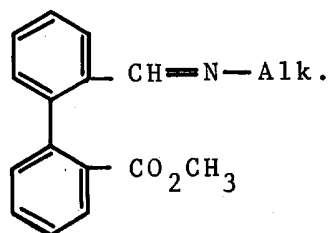
ktorý je kľúčovým medziproduktom pre prípravu jeho N-substituovaných derivátov s vysokým alfa-adrenolytickým účinkom (Y. Ischida a spol., Chem., Pharm. Bull. 1977, **25**, 1851). Doposiaľ sa zlúčenina I pripravovala zo 6,7-dihydro-5H-dibenzo(a,c)cycloheptén-6-ónu Beckmannovým prešmykom jeho oxinu na 5,6,7,8-tetrahydrodibenz(c,e)azocin-7-ón, ktorý sa nakoniec redukoval s hydridom lítio-hlinitým [K. Kotera a spol., japonský pat. 2626 ('663)]. 5,6,7,8-Tetrahydrodibenz(c,e)azocinon sa pripravoval tiež Schmidovou reakciou zo 6,7-dihydro-5H-dibenzo(a,c)cycloheptén-6-ónu a azoimidu v prostredí kyseliny trichlóroctovej [K. Kotera a spol., Shionagi Kenhyusho Nempo 1967, **17**, 88; K. Kotera a spol., japonský pat. 2625 ('66)]. Pri ďalšej známej metóde prípravy zlúčeniny I sa vychádzalo z laktónu kyseliny 2-hydroxymetyl-2'-bifenylkarboxylo-

vej, z ktorého pôsobením bromidom boritým sa pripravil najprv 2-brómmetyl-2'-metoxykarbonylbifenyl, z neho pôsobením alkalického kyanidu 2-kyanomeyl-2'-metoxykarbonylbifenyl, ktorý sa v ďalšom stupni redukoval zmesou hydridu hlinito-litného a chloridu hlinitého na 2-(2-aminoetyl)-2'-hydroxymetyl-bifenyl a tento pôsobením bromidu fosforitého sa previedol na hydrobromid 2-(2-aminoetyl)-2'-brómmetyl-bifenyl, ktorý sa bez izolácie pôsobením hydroxidu draselného alebo etoxidu sodného previedol konečne na zlúčeninu I (S. Kobayashi a spol., Chem. Pharm. Bull., 1978, **26**, 635). Posledná známa metóda prípravy zlúčeniny I vychádza z N-[2-jódbenzyl(beta-fenyletylamínu, resp. z N-benzyl-2-jód-beta-fenyletylamínu. Ich hydrochloridy vo vodnom roztoku dlhodobým ožarovaním (λ 280 nm) poskytujú zmes produktov s obsahom max. 33 % zlúčeniny I (P. W. Yeffer a spol., J. Org. Chem. 1975, **40**, 2883).

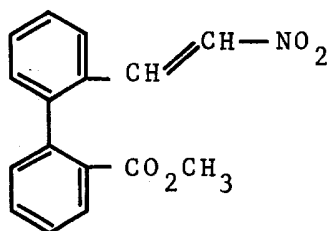
Syntéza podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa z fenantrenu pôsobením ozónu v prostredí zmesi chloroform – metanol v objemových pomeroch 3 : 1 až 0,5 : 1 s výhodou 2 : 1 pri teplotách –10 až –30 °C s výhodou pri –22 °C a nasledovným prídavkom katalytického množstva metanolického chlorovodíka sa pripraví 3,8-dimetoxi-1,2-dioxadibenz(c,e)cyclooctan vzorca II.



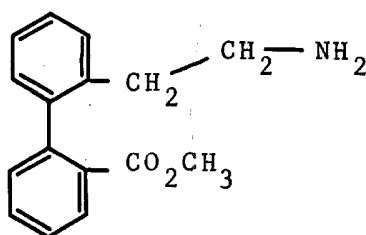
Z neho sa pôsobením alifatického primárneho amínu s počtom 2 až 6 uhlíkov, s výhodou alylamínu, resp. n-butylamínom v alifatickom alkohole s počtom uhlíkov 1 až 4, s výhodou v etanole sa pripraví Schiffová báza 2-formyl-2-metoxycarbonyl-bifenylu vzorca III



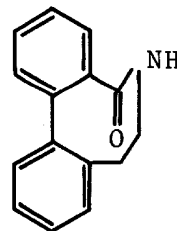
pri teplotách 40 až 90 °C, s výhodou pri 65–75 °C. Schiffovú bázu III nie je potrebné izolovať. Prídavkom nitrometánu a kyseliny octovej k reakčnej zmesi a miešaním pri teplotách 18 až 60 °C počas 1 až 6 hodín vznikne 2-nitrovinyl-2'-metoxycarbonyl-bifenyl vzorca IV



ktorý takmer kvantitatívne vykryštalizuje z reakčnej zmesi. Vylúčený nitrovinylderivát IV sa prekryštalizuje z kyseliny octovej a v tom istom prostredí sa hydrogenuje na obvyklých hydrogenáčnych katalyzátoroch, napr. Raney-nikli aktivovanom pre redukciu nitrozlučenín, platinových a paládiových katalyzátoroch pri tlakoch 0,2 až 13 MPa, najlepšie však na 10 %-nom paládiu na uhlí pri tlaku 0,3 až 0,4 MPa. Hydrogenácia sa urýchli za prítomnosti minerálnych kyselín, s výhodou kyseliny sírovej. Vzniklý 2-(2-aminoetyl) 2'-metoxycarbonyl-bifenyl vzorca V



dlhším státím pomaly, zahrievaním rýchlejšie prechádza na 5,6,7,8-tetrahydrodibenz(c,e)azocin-5-ón vzorca VI



Táto látka sa však najvýhodnejšie pripraví pôsobením silnej bázy, s výhodou s metoxidom sodným, alebo etoxidom sodným na aminoester V v inertnom organickom rozpúšťadle, najlepšie v benzéne, toluéne, metanole, alebo etanole.

Posledným stupňom syntézy je redukcia azocinónu VI alánom, príp. dialkoxihydridom hlinito-sodným, alebo hlinito-litným v bezvodom aromatickom uhľovodíku s výhodou v benzéne, alebo toluéne, alebo v lineárnom, alebo cyklickom éteri, napr. v dietyléri, di-n-butyléri, s výhodou v tetrahydrofuráne príp. v dioxáne, alebo aj v zmesi uvedených rozpúšťadiel. Zlúčenina I sa izoluje ako báza, alebo sa zráža vo forme hydrochloridu.

Výhodou syntézy podľa vynálezu je pomerná jednoduchosť jej stupňov, ľahko zvládnuteľných i vo väčšom meradle. Ďalšou výhodou voči prv popísaným postupom je, že sa tu nepracuje s prudko jedovatými, resp. ináč nebezpečnými reagentami ako sú kyanidy alkalických kovov, azoimid a hydrid litno-hlinitý. Výhodou postupu podľa vynálezu je i použitie komplexného hydridu z domácich zdrojov.

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

Príklad 1

3,8-Dimetoxy-1,2-dioxadibenz(c,e)cyclooctán (II)

Miešaný roztok 133,5 g (0,7 mól) fenantrénu v zmesi 550 ml chloroformu a 550 ml metanolu sa prudko ochladí zmesou suchého ľadu a etanolu na -26 °C. Potom sa cez fritu zavádza do roztoku zmes kyslíka a ozónu rýchlosťou 6 g ozónu/hod. v priebehu 7 hodín. Teplota reakčnej zmesi sa udržiava v rozmedzí -20 až -26 °C. Koniec reakcie sa indikuje roztokom jodidu draselného, ktorý sa nespotrebovaným ozónom z reakčnej zmesi farbí do hnedočervena. Po skončení reakcie sa k reakčnej zmesi primieša 3 ml konc. kyseliny chlorovodíkovej, nechá stáť pri laboratórnej teplote 2 hodiny a potom cez noc v chladničke. Vykryštalizovaný dioxaderivát II sa odsaje, premyje 100 ml metanolu, matečný luh sa zahustí na 200 ml, pridá sa rovnaký objem metanolu a vykryštalizuje ďalší podiel produktu.

Výťažok je 172,3 g (84,4 %). Biele ihličky s t. t. 178–184 °C. (lit. udáva 178–181 °C).

2-(2-Nitrovinyl)-2'-metoxykarbonyl-bifenyl (IV).

Do miešanej suspenzie 54,4 g (0,2 mól) dioxaderivátu II v 120 ml suchého etanolu sa pri 70–75 °C prikvapáva 18,3 g (0,25 mól) n-butylamínu a reakčná zmes sa potom refluxuje ešte 1 hodinu. Potom sa ochladí na 20–25 °C, pridá sa 38 ml (0,7 mól) nitrometánu, 60 ml (1 mól) kyseliny octovej (99 %-nej) a po 5 hodinovom miešaní pri laboratórnej teplote sa nechá cez noc kryštalizovať. Prekryštalizuje sa z kyseliny octovej.

Výťažok je 52 g (92 %). Žltá kryštalická látka s t. t. 99,5–101 °C.

Elementárna analýza pre $C_{16}H_{13}O_4N$ (283,27)
Vypočítané / zistené: % C 67,84/67,95;
% H 4,62/4,70; % N 4,94/5,05 IČ ($CHCl_3$)v:
1720 cm^{-1} (C=O ester), 1521 a 1340 cm^{-1}
(NO_2). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,1–6,5 (8 H, m, arom. H), 7,75 (1 H, d, $J_{AB} = 13,3$ Hz, $NO_2-CH=$), 7,50 (1 H, d, $J_{AB} = 13,3$ Hz, $Ph-CH=$).

2-(2-Aminoetyl)-2'-metoxykarbonyl-bifenyl (V).

10,15 g (36 mmól) nitrovinylového derivátu IV sa hydrogenuje v zmesi 200 ml kys. octovej (99 %-nej) a 31,2 g kyseliny sírovej na paládium na aktívnom uhlí (2 g 10 % Pd) pri tlaku 0,4 MPa do spotreby 3 l vodíka (30–60 minút). Potom sa katalyzátor odsaje a kyselina sírová sa neutralizuje pri max. 22 °C 8 %-ným roztokom hydroxidu sodného. Po hodinovom státi sa síran sodný odsaje, filtrát sa zahustí na RVO, destilačný zvyšok sa rozpustí v 100 ml destilovanej vody, nečistoty sa extrahujú do 50 ml benzénu, vodná vrstva sa zalkalizuje 2 molárnym roztokom hydroxidu sodného a vyzrážaný produkt sa extrahuje do 100 ml éteru. Po premytí vodou organická vrstva sa vysuší nad bezvodým uhličitanom draselným, éter sa odparí na RVO a olejovitý produkt sa dosuší pri 60 °C a 16 Pa 10 minút.

Výťažok surového produktu je 7,7 g (83 %). Nažltlá olejovitá látka, ktorá pri 15 °C prechádza na kryšt. hmotu s t. t. 20–25 °C. Analytická vzorka sa predestilovala z. v. 152 °C/8 Pa.

Elementárna analýza pre $C_{16}H_{17}NO_2$ (255,31)
Vypočítané / zistené: % C 75,27/75,12;
% H 6,71/6,20; % N 5,49/5,22. IČ (film) v:
1740 cm^{-1} (C=O ester), 3330 cm^{-1} (NH_2).

IČ – infračervené spektrum, v – vlnočet, s – singlet, m – multiplet, d – dublet, J_{AB} – interakčná konštanta, δ – chemický posun, MS – hmotnostné spektrum

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8,00 – 7,00 (8H, m, arom. H), 3,61 (3H, s, $COOCH_3$), 3,00 – 2,40 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1,70 (2H, s, NH_2).

Hydrochlorid t. t. 123–126 °C (etanol-éter): Elementárna analýza pre $C_{16}H_{18}ClNO_2$ (291,77)
Vypočítané / zistené: % C 65,86/65,54; % H 6,22/6,20; % N 4,80/4,40.

5,6,7,8-Tetrahydrodibenz(c,e)azocín-5-ón (VI).

10,4 g (40 mmól) aminoesteru V sa 1 hodinu

refluxuje v 50 ml roztoku metoxidu (etoxidu) sodného pripraveného rozpustením 1 g (44 mg.at.) sodíka v 50 ml suchom alkohole. Potom sa reakčná zmes neutralizuje 20 %-nou kyselinou mravčou a nechá vykryštalizovať produkt.

Výťažok je 8,6 g (96 %) bielej kryšt. látky. T. t. 254 °C (z etanolu).

Elementárna analýza pre $C_{15}H_{13}NO$ (223,26)
Vypočítané / zistené: % C 80,96/80,35;
% H 5,87/5,81; % N 6,28/6,28.

IČ (K Br) v: 1650 cm^{-1} (C=O, laktám).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,80 – 6,90 (8H, m, arom. H), 3,27 (1H, s, NH), 3,09 (2H, m, C-8- CH_2), 2,73 (2H, m, C-7- CH_2). MS-spektrum m/e: 223 (M^+).

5,6,7,8-Tetrahydrodibenz(c,e)azocín (I)

Do roztoku 23,23 g (115 mmól) hydridu bis(2-metoxetyoxy)hlinitanu sodného v 150 ml suchom toluéne (benzéne) sa za miešania postupne prisype 10,25 g (46 mmól) azocinónu VI. Teplota reakčnej zmesi vystúpi na 50–60 °C. V miešaní sa pokračuje pri 90 °C ešte 2 hodiny. Potom sa reakčná zmes ochladí, nezreagované redukčné činidlo a komplex sa rozloží 5 ml ľadovej vody a prikvapká sa ešte toľko vody, kým sa tvorí biela zrazenina.

Po dôkladom premiešaní sa organická vrstva zleje, premieša s 50 ml 10 % roztoku kyseliny chlorovodíkovej a nechá vykryštalizovať hydrochlorid zlúčeniny I. Tento sa po odsatí rozmieša so 100 ml benzénu a 70 ml 4 % roztoku hydroxidu sodného do úplného rozpustenia (cca 30 minút). Organická vrstva sa potom oddelí, vysuší nad bezv. uhličitanom draselným a benzén sa odparí do sucha. Surový produkt sa prekryštalizuje z acetónu.

Výťažok je 8,7 g (92 %) bielej kryštalickej látky s t. t. 119–120 °C. (lit. udáva 114–115 °C).

Príklad 2

2-(2-Nitrovinyl)-2'-metoxykarbonyl-bifēnyl (IV).

Analogický postup ako v príklade 1, len namiesto 18,3 g n-butylamínu sa použije 14,3 g (0,25 mól) alylamínu.

Výťažok je 53,2 g (94 %) t. t. 100–101 °C.

Príklad 3

5,6,7,8-Tetrahydrodibenz(c,e)azocín (I).

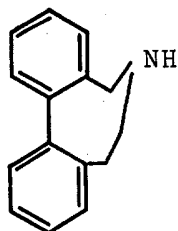
Do miešanej suspenzie 2,8 g (75 mmól) hydridu hlinito-litného v 120 ml suchom tetrahydrofuráne sa prikvapkáva roztok 3,3 g (25 mmól) bezvodého chloridu hlinitého v 50 ml suchom dietyléteri mieša sa ešte 10 minút pri laboratórnej teplote. Potom sa po menších dávkach prisype 11 g (50 mmól) azocinónu VI a reakčná zmes sa refluxuje za miešania 2 hodiny. Po skončení reakcie sa pridá 100 ml vodou nasýteného benzénu, prikvapkáva sa 10 ml ľadovej vody a 25 ml 8 %-ného hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa dôkladne premieša, organická vrstva sa zleje, vysuší sa nad bezvodým uhličita-

nom draselným a rozpúšťadla sa odparia na RVO. Surový produkt sa prekryštalizuje z acetónu.

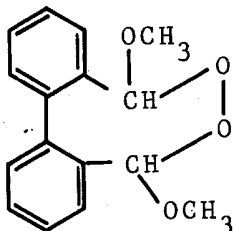
Výťažok je 8,6 g (82 %) bielej kryštalickej látky s t. t. 116–118 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

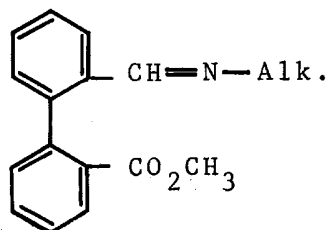
Spôsob prípravy 5,6,7,8-tetrahydrodibenz-(c,e)azocínu vzorca I



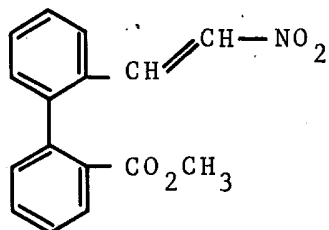
vyznačujúci sa tým, že sa 3,8-dimetoxy-1,2-dioxadibenz(c,e)cyklooktan vzorca II



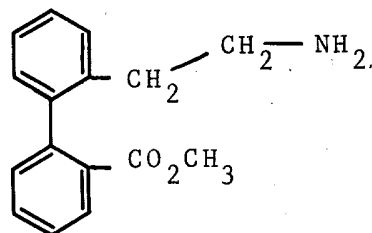
nechá zreagovať s alifatickým amínom s počtom uhlíkov 2 až 6, s výhodou s alylamínom, alebo s n-butylamínom v prostredí alifatického alkoholu s počtom uhlíkov 1 až 4 s výhodou v etanole pri teplote 40 °C až po teplotu varu alkoholu, s výhodou pri 65 až 75 °C za vzniku Schiffovej bázy vzorca III



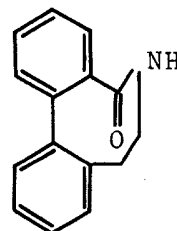
ktorá bez izolácie reaguje s pridaným nitrometánom za prítomnosti alifatickej kyseliny s počtom uhlíkov 1 až 4, s výhodou v kyseline octovej pri teplote 18 až 60 °C počas 1 až 6 hodín za vzniku 2-(2-nitrovinyl)-2'-metoxykarbonyldifenyly vzorca IV



ktorý sa hydrogenuje na niklových, platinových, alebo paládiových katalyzátoroch v prostredí nižšej alifatickej kyseliny s výhodou v kyseline octovej najlepšie za prítomnosti minerálnej kyseliny za vzniku 2-(2-aminoetyl)-2'-metoxykarbonyldifenyly vzorca V



ktorý dlhším státím, zahrievaním, alebo pôsobením silnej bázy, s výhodou metoxidu, alebo etoxidu sodného v internom rozpúšťadle, najlepšie v benzéne, toluéne, metanole, alebo etanole sa cyklizuje na 5,6,7,8-tetrahydrodibenz(c,e)azocín-5-on vzorca VI



ktorý sa na zlúčeninu I redukuje alánom, resp. dialkoxyhydridom hlinitolitným, alebo hlinitosodným s výhodou bis(2-metoxyetoxy)hydridom hlinitosodným v bezvodom aromatickom uhľovodíku s výhodou v benzéne, alebo toluéne, resp. v lineárnom, alebo cyklickom éteri s výhodou v dioxane, príp. tetrahydrofuráne, alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel.