

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y

P A T E N T U T Y M C Z A S O W E G O

71728

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

kl. 12p,10/01

Zgłoszono: 03.08.1970 (P. 142 450)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 51/48

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 25.11.1973

Twórcy wynalazku: Jerzy P. Gawłowski, Julian Mirek
Uprawniony z patentu tymczasowego: Zakłady Azotowe im. F. Dzierżyńskiego,
Tarnów (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych chinazoliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych chinazoliny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, a R atom wodoru, niższą grupę alkilową lub arylową.

Znany w technice sposób wytwarzania takich związków polega na ogrzewaniu cykloheksanonu lub 2-(cykloheksen-1'-ylo)-cykloheksanonu z mocznikami lub tiomocznikami w obecności stężonego kwasu solnego. Wytwarzane produkty są stosowane do wyrobu środków farmaceutycznych.

Wadą tego sposobu jest stosunkowo niska wydajność uzyskiwanych produktów, często nie przekraczająca 20-40%. Dokładniejsze badania zachodzących w tym procesie reakcji chemicznych dowiodły, że niska wydajność spowodowana jest powstawaniem produktów ubocznych.

Przy ogrzewaniu cykloheksanonu lub 2-(cykloheksen-1'-ylo)-cykloheksanonu z tiomocznikiem w obecności stężonego kwasu solnego, tiomocznik znajduje się w stanie równowagi ze swoją formą izotiurowniową. Obydwie te formy mogą reagować z ketonem, przy czym w wyniku reakcji ketonu z formą izotiurowniową otrzymuje się niepożądany chlorowodorek pochodnej benzotiazyny (załączony wzór 2). Ten produkt uboczny staje się produktem głównym reakcji w miarę zwiększania udziału kwasu solnego w mieszaninie reakcyjnej, natomiast przereagowanie ketonu do pochodnej chinazolinotyonu (załączony wzór 1, X = S, R = H) spada praktycznie do zera. Przy obniżeniu udziału kwasu solnego w mieszaninie stopniowo wzrasta stosunek wydajności pochodnej chinazolinotyonu do chlorowodoru pochodnej benzotiazyny lecz równocześnie szybko maleje ogólny stopień przereagowania ketonu do tych pochodnych. Ponadto stwierdzono, że przypadku kondensacji cykloheksanonu z mocznikiem w obecności stężonego kwasu solnego tworzą się również produkty uboczne o bliżej nie ustalonych strukturach, co obniża wydajność pożądanego produktu kondensacji oraz utrudnia jego wydzielanie i oczyszczanie.

Celem wynalazku jest zwiększenie wydajności poświadanych pochodnych chinazoliny przez prowadzenie reakcji w takich warunkach, w których nie występują formy „oniowe” lub ich powstawanie ograniczone jest do minimum.

W wyniku przeprowadzonych badań nieoczekiwanie stwierdzono, że cel ten osiąga się wychodząc z 2(1'-chlorocykloheksylo) cykloheksanonu oraz prowadząc kondensację tego chloroketonu z mocznikami lub tiomocznikami w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w nieobecności kwasu solnego.

Zgodnie z wynalazkiem do roztworu 2-(1'-chlorocykloheksylo)-cykloheksanonu w rozpuszczalniku obojętnym, korzystnie w alkoholu alifatycznym lub cykloalifatycznym zawierającym 2–6 atomów węgla, dodaje się mocznik lub tiomocznik o wzorze 3, w którym X i R mają te same znaczenia jak we wzorze 1, w stosunku molowym 0,9 do 3,0 mola na mol chloroketonu, korzystnie 1,0 do 2,0 mola na mol chloroketonu i mieszaninę ogrzewa się. Po zakończeniu reakcji wytworzoną pochodną oddziela się i oczyszcza znanymi sposobami.

Zaletą sposobu według wynalazku są znacznie wyższe wydajności otrzymywanych pochodnych chinazolinu w porównaniu z tymi jakie osiąga się sposobem znanym w technice. Dodatkową zaletą jest wyeliminowanie z procesu silnie korozyjnego kwasu solnego.

Przykład I. Do roztworu 32,9 g (0,153 mola) 2-(1'-chlorocykloheksylo)-cykloheksanonu w 150 ml alkoholu etylowego dodano 18,0 g (0,30 mola) mocznika i mieszaninę ogrzewano przy wrzeniu przez 6 godzin. Otrzymano 17,5 g (wydajność 51,2%) oktahydrospiro[cykloheksano-1',4-chinazolinonu-2] (załączony wzór 1, X = O, R = H), drobne bezbarwne igły o temperaturze topnienia 234–236°C.

Przykład II. Do roztworu 10,75 g (0,05 mola) 2-(1'-chlorocykloheksylo)-cykloheksanonu w 50 ml alkoholu etylowego dodano 6,82 g (0,05 mola) fenylomocznika i mieszaninę ogrzewano przy wrzeniu przez 4 godziny. Otrzymano 10,2 g (wydajność 68,8%) (N-fenyl-oktahydrospiro[cykloheksano-1',4-chinazolinonu-2] (załączony wzór 1, X = O, R = C₆H₅), bezbarwne graniastosłupy o temperaturze topnienia 239–241°C.

Przykład III. Do roztworu 25,0 g (0,116 mola) 2-(1'-chlorocykloheksylo)-cykloheksanonu w 120 ml alkoholu etylowego dodano 17,7 g (0,232 mola) tiomocznika i mieszaninę ogrzewano przy wrzeniu przez 1 godzinę. Otrzymano 16,9 g (wydajność 61,6%) oktahydrospiro[cykloheksano-1',4-chinazolinotyonu-2] (załączony wzór 1, X = S, R = H), bezbarwne igiełki o temperaturze topnienia 279–280,5°C.

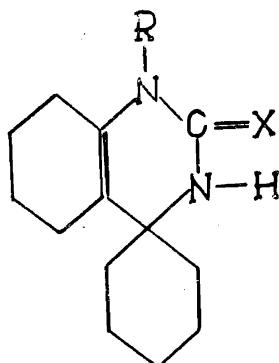
Przykład IV. Do roztworu 10,75 g (0,05 mola) 2-(1'-chlorocykloheksylo)-cykloheksanonu w 50 ml alkoholu etylowego dodano 5,2 g (0,05 mola) etylotiomocznika i mieszaninę ogrzewano przy wrzeniu przez 6 godzin. Otrzymano 8,85 g (wydajność 67%) (N-etyl-oktahydrospiro[cykloheksano-1',4-chinazolinotyonu-2] (załączony wzór 1, X = S, R = C₂H₅), bezbarwne graniastosłupy o temperaturze topnienia 161–163°C.

Przykład V. Do roztworu 21,5 g (0,1 mola) 2-(1'-chlorocykloheksylo)-cykloheksanonu w 120 ml alkoholu izopropylowego dodano 13,6 g (0,1 mola) o-tolilomocznika i mieszaninę reakcyjną ogrzewano przy wrzeniu przez 4 godziny. Otrzymano 15,4 g (wydajność 45%) N-o-tolil-oktahydrospiro[cykloheksano-1',4-chinazolinonu-2] (załączony wzór 1, X = O; R = o-CH₃C₆H₄), bezbarwne graniastosłupy o temperaturze topnienia 193–195°C.

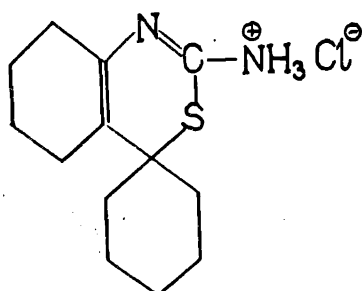
Przykład VI. Do roztworu 21,5 g (0,1 mola) 2-(1'-chlorocykloheksylo)-cykloheksanonu w 90 ml alkoholu etylowego dodano 16,4 g (0,11 mola) p-tolilomocznika i mieszaninę reakcyjną ogrzewano przy wrzeniu przez 6 godzin. Otrzymano 26,9 g (wydajność 87%) N-p-tolil-oktahydrospiro[cykloheksano-1',4-chinazolinonu-2] (załączony wzór 1, X = O; R = p-CH₃C₆H₄), bezbarwne igły o temperaturze topnienia 249–251°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych chinazolinu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, a R atom wodoru, niższą grupę alkilową lub arylową, przy użyciu moczników i tiomoczników o wzorze 3, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, oraz przy użyciu ketonu alicyklicznego, znamienny tym, że do roztworu 2-(1'-chlorocykloheksylo)-cykloheksanonu w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w alkoholu alifatycznym lub cykloalifatycznym zawierającym 2 do 6 atomów węgla, dodaje się odpowiedni mocznik lub tiomocznik w stosunku molowym 0,9 do 3,0 mola na mol chloroketonu, korzystnie 1,0 do 2,0 mola na mol chloroketonu, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, po czym wytworzoną pochodną wydziela oraz oczyszcza znanymi sposobami.



wzór 1



wzór 2



wzór 3