



SZABADALMI LEÍRÁS

178593

Bejelentés napja: 1979. III. 02. (KA-1520)

Elsőbbsége: 1978. III. 10. (P 28 10 349.3)
Német Szövetségi Köztársaság

Közzététel napja: 1981. IX. 28.

Megjelent: 1983. IV. 30.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 245/06

Feltalálók:

dr. Liepmann Hans vegyész, dr. Hüschems Rolf vegyész, Hannover, dr. Mil-
kowski Wolfgang vegyész, Burgdorf, dr. Zeugner Horst vegyész, Hannover,
Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

Kali-Chemie Pharma GmbH.,
Hannover,
Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás 3-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin-származékok előállítására

1

2

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű 3-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin-származékok és savaddíciós sóik előállítására

— ahol

R jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport,
R₁ jelentése fenil-csoport, 2-halogén-fenil-csoport
vagy 2-trifluormetil-fenil-csoport, és
R₂ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-cso-
port vagy trifluormetil-csoport.

Ezeket a vegyületeket a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű 2-amino-benzofenon-származékokat — ahol R, R₁ és R₂ jelentése a fenti — vagy azok savaddíciós sóit megnövelt hőmérsékleten, közömbös szerves oldószer jelenlétében ciklizáljuk.

A gyűrűzárási reakcióban közömbös szerves oldószereként például rövidszénláncú mono- vagy diolokat (így metanolt, etanolt, propanolt, izopropanolt, butanolokat vagy etilénlikolt), ecetsavat vagy aprotikus oldószereket, így benzolt, toluolt, xilolt, dioxánt, tetrahidrofuránt, szulfolánt vagy dimetilszulfoxidot használhatunk fel. A gyűrűzárási reakciót 40 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten, általában 80–160 °C-on, atmoszferikus vagy annál nagyobb nyomáson hajthatjuk végre. Az előnyösnek ítélt reakciókörülmények között a végterméket jó hozammal kapjuk. Amennyiben a reakciót

ecetsav jelenlétében végezzük, a reakció hőmérséklete 40 °C és 100 °C között változhat.

Egyes esetekben — például akkor, ha a (II) általános képletű 2-amino-benzofenon-származékokat szabad bázisok formájában használjuk fel — a gyűrűzárási reakció lezajlását ammóniumsók (így ammóniumklorid vagy ammóniumsulfát) vagy gáz alakú ammónia beadagolásával segíthetjük elő.

A gyűrűzárási reakció körülményei többek között a (II) általános képletű 2-amino-benzofenon-származékokhoz kapcsolódó szubsztituensek jellegétől függően változnak. A gyűrűzárási általában gyorsabban és teljesebb mértékben megy végbe akkor, ha R helyén metil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületekből indulunk ki. Amennyiben a kiindulási 2-amino-benzofenon-származékok az 5-ös helyzetben hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmaznak, a gyűrűzárási reakció során előnyösen e vegyületek savaddíciós sóiból (célszerűen a sósavval, kénsavval vagy foszforsavval képezett sókból) indulunk ki.

A reakció lezajlása után a reakcióelegyet önmagukban ismert módszerekkel dolgozhatjuk fel. A kapott termékeket szabad bázisok vagy szerves vagy szervetlen savakkal (például sósavval, kénsavval vagy maleinsavval) képezett sók formájában különíthetjük el.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületekben R₁ halogénatomként fluoratomot, klóratomot vagy brómatomot, R₂ pedig halogénatomként klóratio-

mot, brómatomot vagy jódatomot (előnyösen klóratomot vagy brómatomot) jelenthet.

Az (I) általános képletű 3-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-benzodiazocin-származékok az értékes gyógyászati hatással rendelkező 1,4-benzodiazepin-vegyületek előállításában közbelső termékeként használhatók fel. A 3-hidroxi-1,5-benzodiazocin-származékok továbbá értékes központi idegrendszéri aktivitással rendelkeznek. Miként a 2 353 165 sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebocsátási iratból kitűnik, e vegyületek és gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóik görcsoldó, izomnyesztő és nyugtató hatóanyagokként használhatók fel.

Az (I) általános képletű vegyületeket a 15 2 221 558 sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebocsátási iratban ismertetett eljárás szerint úgy állítják elő, hogy a (VI) általános képletű acildiamin-vegyületeket – ahol R , R_1 és R_2 jelentése a fenti, míg „Acil” előnyösen acetil- vagy benzoil-csoportot képvisel – 50–150 °C-on, előnyösen 110–130 °C-on foszforoxikloriddal ciklizálják, majd a képződött 3-aciloxi-1,5-benzodiazocin-származékokat ismert módon a megfelelő 3-hidroxi-1,5-benzodiazocin-vegyületekké hidrolizálják. Az ismert eljárás hátránya, hogy a gyűrűzárási reakció és az azt követő hidrolízis lezajlását igen nagy mértékben befolyásolják a molekula szubsztituensei, így a kívánt termékek sok esetben csak kis hozammal állíthatók elő.

Korábban már olyan eljárást is javasoltak, amelylyel a 6-fenil-1,5-benzodiazocin-származékokat 2-(3-amino-propilamino)-benzofenon-vegyületek gyűrűzárása útján alakítják ki. Ez a módszer azonban nem vezet minden esetben a kívánt eredményhez. M. E. Derieg, R. M. Schweininger és R. I. Fryer megállapításai szerint például a 2-(β -benziloxikarbonil-alanil-N-metilamido)-5-klór-benzofenon gyűrűzárásával előállítható ugyan a megfelelő 8-klór-3,4-dihidro-1-metil-6-fenil-1,5-benzodiazocin-2(1H)-on, az 1-es helyzetű nitrogénatomon metil-csoportot nem tartalmazó származékokkal végzett kísérletek során azonban dimerizáció megy végbe, és tetraazabenzohexadecán-vegyületek képződnek [J. Org. Chem. 34, 179–183 (1969)].

A 2-(3-amino-propilamino)-5-klór-benzofenon-származékok gyűrűzárásával a fenténél némileg kedvezőbb eredménnyel alakíthatók ki a kívánt 1,5-benzodiazocin-vegyületek, az eljárás hátránya azonban, hogy nehezen hozzáférhető kiindulási anyagokat igényel. A kiindulási anyagokat egy ismert eljárás mód szerint 9-klór-1,2,3,5-tetrahydro-7-fenil-pirimidol[1,2-a][1,4]benzodiazepin hidrolízisével állítják elő. Egy másik ismert módszer szerint a kiindulási anyagokat a megfelelő 2-(3-halogén-propilamino)-5-klór-benzofenonokon keresztül alakítják ki. E vegyületek azonban a 2-amino-benzofenonok közvetlen alkilezésével nem állíthatók elő, hanem csak a 7-klór-1-(3-klór-propil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hidrolízisével vagy a megfelelő reakcióképes 2-tozilamido-5-klór-benzofenon-származékokon keresztül alakíthatók ki.

A fenti módszer alkalmazását M. Steinman és J. G. Topliss ismertetette 1-metil-1,5-benzodiazocin-2-on-származékok 2-(β -benziloxikarbonil-alanil-N-me-

tilamido)-5-klór-benzofenonokon keresztül történő előállítására [J. Pharm. Sci. 830–832 (1969)]. E közleményükben azonban a szerzők azt is kimutatták, hogy ha a nitrogénatomot ftálimido-csoport felhasználásával kívánják bevezetni a gyűrűrendszer 5-ös helyzetébe, a kívánt 1,5-benzodiazocin-származékok helyett kisebb gyűrűtagszámú kinolon-vegyületek alakulnak ki.

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a (II) általános képletű 2-(3-amino-2-hidroxi-propilamino)-benzofenon-származékok jó hozammal és egyszerű reakcióban alakíthatók át a megfelelő (I) általános képletű vegyületekké annak ellenére, hogy az oldallánc β -helyzetében hidroxil-csoportot tartalmaznak. Ez a felismerésünk több szempontból meglepő. A szakirodalom adatai alapján arra számíthatunk, hogy aminálképzési reakció révén biciklusos 4,1-oxepin-1,5-diazocin-gyűrűrendszer alakul ki. Nem zárhattuk ki azt a lehetőséget sem, hogy a 2-(3-amino-2-hidroxi-propilamino)-benzofenon-származékok a reakció körülményei között nyolctagú gyűrűrendszer helyett elsősorban héttagú gyűrűrendszert alakítanak ki, azaz a reakcióban csak a 2-(2-hidroxi-propilamino)-csoport vesz részt, a végállású 3-amino-csoport azonban nem, és így jelentős mennyiségben képződnek 4,1-oxepin-féltetral-szerkezetű vegyületek. Gyakorlati tapasztalataink a felsorolt elméleti feltételezésekkel merőben ellentétesek.

A találmány szerinti eljárás további előnye, hogy könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokat igényel. A kiindulási anyagokként felhasznált (II) általános képletű 2-(3-amino-2-hidroxi-propilamino)-benzofenon-származékok a megfelelő 2-(3-halogén-2-hidroxi-propilamino)-benzofenonok ammóniás kezelésével közvetlenül előállíthatók, továbbá a könnyen tisztítható (IV) általános képletű ftálimid-vegyületeken keresztül is kialakíthatók. A (II) általános képletű vegyületeket a gyűrűzárás előtt nem szükséges elkülönítenünk és tisztítanunk, a gyűrűzárási reakció ugyanis magában a képződési reakcióegyben is végrehajtható. Újabb előre nem látható előnyként említjük, hogy a (III) és (IV) általános képletű vegyületek egyszerűen alakíthatók ki az (V) általános képletű 2-amino-benzofenonok epiklórhidrinrel, illetve N-(2,3-epoxi-propil)-ftálimiddel végrehajtott reakciója útján.

A (II) általános képletű 2-amino-benzofenonok különféle önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő. E vegyületek előállítása során eljárhatunk például úgy, hogy a (III) általános képletű vegyületeket – ahol R , R_1 és R_2 jelentése a fenti, míg Z $-\text{CH}-\text{CH}_2$ csoportot vagy $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Hal}$



általános képletű csoportot jelent, és ez utóbbiban Hal halogénatomot, előnyösen klóratomot vagy brómatomot képvisel – közömbös oldószer jelenlétében ammóniagázzal kezeljük. Közömbös oldószerként például rövidszénláncú alkanolokat, így metanolt, etanolt, propanolt, izopropanolt vagy butanolokat, továbbá dioxánt vagy tetrahidrofuránt használhatunk fel. A reakciót rendszerint 10 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A kapott (II) általános képletű vegyületeket – miként már

közöltük – melegítés közben, adott esetben atmoszferikusnál nagyobb nyomáson ciklizálhatjuk.

A (II) általános képletű vegyületeket nem szükséges elkülönítenünk képződési elegyeiből, ezek a vegyületek a reakcióelegy melegítésével közvetlenül a megfelelő ciklizált származékokká alakíthatók.

Egy másik eljárás mód szerint a (II) általános képletű 2-amino-benzofenon-származékokat a (IV) általános képletű vegyületek – ahol R, R₁ és R₂ jelentése a fenti – ftaloil-csoportjának lúgos vagy savas hasításával állítjuk elő. A savas hasítás során előnyösen úgy járunk el, hogy a (IV) általános képletű vegyületeket tömény vizes sósavoldatban forraljuk. A (II) általános képletű vegyületeket ebben az esetben szabad bázisokként vagy a megfelelő hidrokloridok formájában különíthetjük el a reakcióelegyből, és adott esetben tisztítjuk. Az R helyén metil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket célszerűen hidrokloridjaik formájában különítjük el, a gyűrűzárási reakció során azonban a nyers, olajos bázisokból is kiindulhatunk.

A ftaloil-csoport lúgos hasítása során a (IV) általános képletű vegyületeket hidrazinnal, hidrazinhidráttal, vízben oldható rövidszénláncú primer aminokkal (így metil-, etil-, propil- vagy butilaminnal, célszerűen metilaminnal) vagy aminoetanollal kezeljük. A reakciót előnyösen rövidszénláncú alkanolok (például metanol, etanol, izopropanol vagy elegyeik) és adott esetben víz jelenlétében, az oldószer forráspontján hajtjuk végre. A kapott (II) általános képletű vegyületeket tisztítás után vagy nyers, olajos termék formájában használhatjuk fel a gyűrűzárási reakcióban. Ez utóbbi reakció során a (II) általános képletű vegyületeket oldószer jelenlétében, célszerűen 160 °C-ig terjedő hőmérsékleten alakítjuk át a kívánt (I) általános képletű 1,5-benzodiazocin-származékokká.

A hidrazinolízissel vagy aminolízissel kialakított (II) általános képletű vegyületeket nem szükséges képződési elegyeiből elkülönítenünk, ebben az esetben a (II) általános képletű vegyületeket a reakcióelegy melegítésével közvetlenül a kívánt végtermékek ciklizálhatjuk. Egyes esetekben a (II) általános képletű vegyületek ciklizációja olyan nagy sebességgel megy végbe, hogy a ftaloil-csoport lehasításának hőmérsékletén a kialakult (II) általános képletű vegyületek egy része vagy teljes egésze már azonnal gyűrűt zár.

A (II) általános képletű vegyületek előállításában kiindulási anyagokként felhasznált (III) általános képletű vegyületeket – ahol R, R₁, R₂ és Z jelentése a fenti – ugyancsak önmagukban ismert módszerekkel alakíthatjuk ki. A Z helyén –CH(OH)–CH₂–Hal általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek előállítása során az (V) általános képletű vegyületeket – ahol R, R₁ és R₂ jelentése a fenti – 100 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten epiklórhidrinrel vagy epibrómhidrinrel reagáltatjuk. A reakciót például jégecet jelenlétében hajtjuk végre.

A Z helyén epoxietil-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket a Houben–Weyl: „Methoden der Organischen Chemie” 6/3, 374. (1965) szakkönyvben ismertetett módszerrel állíthat-

juk elő úgy, hogy a megfelelő (III) általános képletű 1,2-halogénhidrineket szobahőmérsékleten egy erős bázis (például nátrium- vagy káliumhidroxid) és egy közömbös oldószer (például éter, dioxán, tetrahydrofuran, benzol vagy toluol) elegyével, illetve tömény vizes alkálifémhidroxid-oldatokkal kezeljük.

A (IV) általános képletű ftálimid-származékokat a (III) általános képletű vegyületekből kiindulva állíthatjuk elő. Amennyiben Z helyén epoxietil-csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületekből indulunk ki, e vegyületeket közömbös oldószerben, például dimetilformamidban, megnövelt hőmérsékleten reagáltatjuk ftálimiddel. Ha kiindulási anyagként (III) általános képletű 1,2-halogénhidrineket használunk fel, e vegyületeket közömbös oldószerben (például dimetilformamidban), katalizátorként alkalmazott bázis (így pirdin) jelenlétében, megnövelt hőmérsékleten káliumftálimiddel reagáltatjuk. Eljárhatunk úgy is, hogy az (V) általános képletű vegyületeket ecetsav jelenlétében, megnövelt hőmérsékleten N-(2,3-epoxi-propil)-ftálimiddel reagáltatjuk, ekkor közvetlenül a kívánt (IV) általános képletű vegyületeket kapjuk.

Az R helyén metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló reakció-sorozatban a megfelelő (V) általános képletű 2-metilamino-benzofenonokból is kiindulhatunk, eljárhatunk azonban úgy is, hogy a metil-csoportot utólagos reakcióval visszük be a Z helyén –CH₂CH(OH)–CH₂–Hal általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületekbe, illetve a (IV) általános képletű vegyületekbe. A metil-csoport kialakítására önmagukban ismert módszereket alkalmazhatunk, így például az R helyén hidrogénatomot tartalmazó kiindulási anyagokat Leuckart-Wallach reakciónak, illetve Eschweiler-Clarke-reakciónak vethetjük alá, azaz hangyasav jelenlétében, megnövelt hőmérsékleten formalin-oldattal reagáltathatjuk [H. Krauch, W. Kunz: „Reaktionen der Organischen Chemie” 126. és 131. oldal (1976)].

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

3-Hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-benzodiazocin előállítása

232 g 2-amino-5-klór-benzofenon, 102 g epiklórhidrin és 60 g ecetsav elegyét 6 órán át 60 °C-on tartjuk. A lehűtés hatására kristályosan kiváló terméket vízzel kezeljük, az elegyet szűrjük, majd a terméket 800 ml acetontól átoldjuk. Az anyalugok bepárlásakor 279 g (86%) kristályos 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenont különítünk el, op.: 105–107 °C.

16,2 g, a fentiek szerint előállított 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 50 ml izopropanol, 50 ml dioxán, 2,2 g nátriumhidroxid és 4,1 ml víz elegyét 10 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. A szerves oldószereket vákuumban lepároljuk, majd a nyers, olajos terméket kloroformban oldjuk. A kloroformos oldatot vízzel semlegesre

mossuk, nátriumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük majd a kloroformot lepároljuk. A kapott olajos maradékot izopropanol és petroléter elegyből kristályosítjuk. 8,0 g (55,6%) 2-(2,3-epoxi-propilamino)-5-klór-benzofenont kapunk, op.: 61–62 °C.

4 g, a fentiek szerint előállított 2-(2,3-epoxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 400 ml metanol és 12,0 g ammóniagáz elegyét 20 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot izopropanol és petroléter elegyből kristályosítjuk. 3,6 g (85%) kristályos 2-(3-amino-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenont kapunk, op.: 125–129 °C.

3,0 g, a fentiek szerint előállított 2-(3-amino-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 100 ml metanol és 0,6 g ammóniumklorid elegyét acél autoklávban 20 órán át 140 °C-on tartjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a terméket kloroformmal kivonjuk, majd tisztítás céljából II. aktivitási fokú alumíniumoxid-oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként kloroform-metanol elegyet használunk. Olajos termékként 2,0 g (70,9%) 3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk. A termék hidrokloridja izopropanol és éter elegyből végzett kristályosítás után 206–208 °C-on olvad.

2. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

16,2 g 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 19 ml hangyasav és 9,5 ml 37%-os vizes formalin-oldat elegyét 2,5 órán át vízfürdőn melegítjük. Az oldatot jégre öntjük, és az elegyet híg vizes nátriumhidroxid-oldattal semlegesítjük. A terméket kloroformmal kivonjuk, a kloroformos oldatot vizes nátriumkarbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, végül a kloroformot lepároljuk. 19,2 g nyers, olajos terméket kapunk, amely 78% 2-(3-klór-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenont tartalmaz, azaz ezt a vegyületet 88,6%-os hozammal kapjuk. Az izopropanol és petroléter elegyből kristályosított termék 71–72 °C-on olvad. A nyers, olajos anyagot tisztítás nélkül is felhasználhatjuk a következő műveleti lépésben.

18,6 g, a fenti lépésben kapott nyers, olajos termék, 30 ml izopropanol, 2,4 g nátriumhidroxid és 4,5 ml víz elegyét 12 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a nyers, olajos maradékot kloroformban felvesszük, és a kloroformos oldatot feldolgozzuk. Olajos anyagként 15 g 2-(2,3-epoxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenont kapunk.

9 g 2-(2,3-epoxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenon, 100 ml etanol és 5,1 g ammóniagáz elegyét acél autoklávban 10 órán át 150 °C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk. A maradékként kapott nyers termék kromatográfiás elemzés szerint 85,1% 1-metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint tartalmaz. A termék éteres kristályosítás után 169–170 °C-on olvad.

3. példa

3-Hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

60 ml dimetilformamid és 1,2 ml piridin elegyében 40,5 g káliumftálimidet szuszpendálunk. A szuszpenzióba 130 °C-on 64,8 g 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon (2-amino-5-klór-benzofenonból előállított termék) 200 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete az exoterm reakció hatására 130 °C és 140 °C közötti érték legyen. A beadagolás után az elegyet további 1,5 órán át ugyanezen a hőmérsékleten tartjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a terméket éterrel izoláljuk, és a kapott nyers, olajos anyagot izopropanolból kristályosítjuk. 64 g (73,6%) 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenont kapunk: op.: 131–133 °C.

22 g, a fentiek szerint előállított 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 400 ml metanol és 5,5 g hidrazinhidrát elegyét 1,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot lehűtjük, vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot vizes nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és a bázist kloroformmal kivonjuk. A nyers terméket izopropanolból kristályosítjuk. 11,0 g (71,4%) 2-(3-amino-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenont kapunk. 3,0 g 2-(3-amino-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 80 ml dioxán és 1,7 g ammóniagáz elegyéhez 50 ml metanolt adunk, és az elegyet autoklávban 20 órán át 140 °C-on tartjuk. A reakcióelegy feldolgozása után 1,9 g (67,3%) 3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint különítünk el. A termék hidrokloridja 206–208 °C-on olvad.

4. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

16,2 g 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 19 ml hangyasav és 9,5 ml 37%-os vizes formalin-oldat elegyét 2,5 órán át vízfürdőn melegítjük. A kapott oldatot jégre öntjük, majd híg vizes nátriumhidroxid-oldattal semlegesítjük. A terméket kloroformmal kivonjuk. A kloroformos oldatot vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, végül a kloroformot lepároljuk. 19,2 g nyers, olajos maradékot kapunk, amely 78% 2-(3-klór-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenont tartalmaz, ezt a vegyületet tehát 88,6%-os hozammal kapjuk. A termék izopropanol és petroléter elegyből végzett kristályosítás után 71–72 °C-on olvad. A nyers, olajos anyagot további tisztítás nélkül használhatjuk fel a következő műveletben.

18,6 g, a fentiek szerint kapott nyers, olajos termék, 30 ml izopropanol, 2,4 g nátriumhidroxid és 4,5 ml víz elegyét 12 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. Az oldatot szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a nyers, olajos maradékot kloroformmal elegyítjük, és a kloroformos oldatot feldolgozzuk.

Olajos termék formájában 15 g 2-(2,3-epoxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenont kapunk.

15 g nyers, olajos 2-(2,3-epoxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenon, 8,1 g ftálimid, 0,5 ml piridin és 100 ml dimetilformamid elegyét 2 órán át 130–140 °C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, a terméket kloroformmal elkülönítjük, majd izopropanolban oldjuk, és az oldhatatlan anyagot leszűrjük. 15,0 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenont kapunk, op.: 132–134 °C. Toluol és petroléter elegyből végzett átkristályosítás után a terméket 128–130 °C-on olvadó kristálymódosulat formájában kapjuk, a két kristálymódosulat egymásba átalakítható.

12,1 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenon, 75 ml etanol és 1,5 g hidrazinhidrát elegyét 1,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot forrón szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot vizes nátriumhidroxid-oldattal elegyítjük, majd a szabad bázist kloroformmal kivonjuk. Éteres kezelés után 6,8 g (84,0%) 1-metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk. op.: 169–170 °C.

5. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-(2'-klór-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

31 g 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-2',5-diklór-benzofenon, 38 ml hangyasav és 19 ml 37%-os vizes formalin-oldat elegyét 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot jégre öntjük, vizes nátriumhidroxid-oldattal semlegesítjük, majd a terméket kloroformmal kivonjuk. A kloroform lepárlása után 35,5 g olajos maradékot kapunk, amely kromatográfiás elemzés alapján 55,5% 2-(3-klór-2-hidroxi-propil-metilamino)-2',5-diklór-benzofenont tartalmaz.

18,6 g, a fentiek szerint kapott olajos nyers termék 100 ml dimetilformamiddal készített oldatát 10,2 g káliumftálimid 1,5 ml piridin és 100 ml dimetilformamid elegyével készített, 125 °C-os szuszpenziójába csepegtetjük. A beadagolás után az elegyet további 2,5 órán át ugyanezen a hőmérsékleten tartjuk, majd az oldószert lepároljuk. A terméket kloroformmal elkülönítjük, majd izopropanolból átkristályosítjuk. 6,2 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-2',5-diklór-benzofenont kapunk, op.: 186–188 °C.

6,0 g, a fentiek szerint kapott termék, 150 ml etanol és 0,7 g hidrazinhidrát elegyét 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot forrón szűrjük, és a szűrletből vákuumban lepároljuk az oldószert. A maradék feldolgozásakor 5 g nyers, olajos anyagot különítünk el, amely kromatográfiás elemzés alapján 2-(3-amino-2-hidroxi-propil-metilamino)-2',5-diklór-benzofenon mellett már 30% ciklizált terméket is tartalmaz.

A nyers, olajos anyagot 100 ml metanolban oldjuk, és az oldatot autoklávban 2 órán át 150 °C-on tartjuk. Ekkor a ciklizált termék mennyiségi aránya 75%-ra emelkedik. Az oldószert lepároljuk, és a maradékként kapott nyers bázist II. aktivitási fokú

alumíniumoxid-oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként kloroform-metanol elegyet használunk. 2,8 g (67,2%) 1-metil-3-hidroxi-6-(2'-klór-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk. A bázis éteres átkristályosítás után 176–178 °C-on olvad. A termék hidrokloridja acetonos átkristályosítás után 195 °C-on olvad.

6. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-(2'-klór-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

16,4 g káliumftálimid 1,3 ml piridin és 75 ml dimetilformamid elegyével készített, 120–130 °C-os szuszpenziójába 29,0 g 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-2',5-diklór-benzofenon 75 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegyet további 2,5 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet feldolgozzuk, és a terméket kloroformmal elkülönítjük. A kapott nyers, olajos anyag kromatográfiás elemzés alapján a kiindulási anyagra vonatkoztatva 67,8% 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propilamino)-2',5-diklór-benzofenont tartalmaz. A tiszta bázis 143–145 °C-on olvad.

39,1 g, a fentiek szerint kapott nyers, olajos anyag, 32 ml hangyasav és 16 ml 37%-os vizes formalin-oldat elegyét 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet feldolgozzuk, és a terméket izopropanolból átkristályosítjuk. 13,8 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-2',5-diklór-benzofenont kapunk, op.: 186–188 °C.

7,5 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-2',5-diklór-benzofenon, 150 ml metanol és 0,9 g hidrazin elegyét autoklávban 2 órán át 150 °C-on tartjuk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. 3,3 g (63,5%) 1-metil-3-hidroxi-6-(2'-klór-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk, op.: 176–178 °C.

7. példa

3-Hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

19,6 g 2-amino-5-klór-benzofenon, 20,0 g N-(2,3-epoxi-propil)-ftálimid és 50 ml jégecet elegyét 14 órán át körülbelül 90 °C-on tartjuk. Az oldatot kloroformmal hígítjuk, jégre öntjük, és vizes nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A terméket éterral elkülönítjük, majd izopropanolból átkristályosítjuk. 28,5 g (77,5%) 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenont kapunk.

4,3 g, a fentiek szerint előállított 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 0,5 g metilamin és 150 ml metanol elegyét autoklávban 2 órán át 60 °C-on, majd 15 órán át 150 °C-on tartjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a nyers, olajos maradékot II. aktivitási fokú alumíniumoxid-oszlopon kromatografáljuk. 0,9 g (31,7%) 3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk. A termék hidrokloridja 206–208 °C-on olvad.

8. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

24,5 g 2-metilamino-5-klór-benzofenon, 10,2 g epiklórhidrin és 6,0 g jégcet elegyét 72 órán át 70 °C-on tartjuk. A reakcióelegy feldolgozásával 33,6 g nyers, olajos anyagot különítünk el, amely 2-(3-klór-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenont tartalmaz. Ezt az anyagot további tisztítás nélkül közvetlenül felhasználjuk a következő műveletben.

20 g káliumftálimid 1,5 ml piridin és 80 ml dimetilformamid elegyével készített, 130 °C-os szuszpenziójába 33,6 g, a fentiek szerint kapott nyers, olajos anyag 80 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. Körülbelül 2 óra elteltével az oldószert lepároljuk, és a 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenont toluollal elkülönítjük. A terméket petroléter beadagolásával kristályosítjuk. 22,3 g terméket kapunk, amely a 2-metilamino-5-klór-benzofenonra vonatkoztatva 49,7%-os hozamnak felel meg.

2,0 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenon, 50 ml metanol és 6 ml 33%-os vizes metilamin-oldat elegyét 45 percig visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot kloroformban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, végül az oldószert lepároljuk. A kapott olajos maradékot éterrel eldörzsöljük. Az éteres oldatból nyers, olajos anyagként 1,2 g (89,6%) 1-metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint különítünk el. A termék átkristályosítás után 169–170 °C-on olvad.

9. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-(2'-klór-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

9,3 g 2-amino-2',5-diklór-benzofenon, 7,8 g N-(2,3-epoxi-propil)-ftálimid és 17,5 ml ecetsav elegyét 17 órán át 90 °C-on tartjuk. Az oldatot jégre öntjük és kloroformmal extraháljuk. A kloroform lepárlása után nyers, olajos anyagként 15,5 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propilamino)-2',5-diklór-benzofenont kapunk. Ehhez a termékhez 14 ml hangyasavat és 7 ml 37%-os vizes formalin-oldatot adunk, és az elegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet feldolgozzuk, a terméket kloroformmal elkülönítjük, végül izopropanolból átkristályosítjuk. 5,5 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-2',5-diklór-benzofenont kapunk, op.: 186–188 °C.

2,0 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propilamino)-2',5-diklór-benzofenon és 20 ml aminoetanol elegyét 2,5 órán át 150 °C-on tartjuk. Az aminoetanol fölöslegét vákuumban lepároljuk, majd a bázist kloroformmal kivonjuk. A terméket preparatív rétegekromatográfiás úton tisztítjuk. 1 g (72,1%) 1-metil-3-hidroxi-6-(2'-klór-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk, a termék éteres átkristályosítás után 176–178 °C-on olvad.

10. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

21,7 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 19 ml hangyasav és 9,5 ml 37%-os vizes formalin-oldat elegyét 2,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet feldolgozzuk, és a nyers terméket izopropanol és petroléter elegyből kristályosítjuk. 17,5 g (78,1%) 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenont kapunk.

22,5 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenon és 100 ml tömény vizes sósav-oldat elegyét 7 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot lehűtjük, szűrjük, a szűrletet nátriumhidroxiddal meglúgosítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, az oldószert lepároljuk, majd a nyers, olajos maradékként kapott 2-(3-amino-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenont 100 ml jégcetben oldjuk, és az oldatot 1 órán át 90 °C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a terméket kloroformmal elkülönítjük. 7,7 g (51,1%) 1-metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk, op.: 169–170 °C.

Ezt a vegyületet úgy is előállíthatjuk, hogy a 2-(3-amino-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenont izopropanolos oldatban 8 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elkülönített termék kromatográfiás elemzés alapján 90% 1-metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint tartalmaz.

Eljárhatunk úgy is, hogy a jégcetben, illetve izopropanolban végzett gyűrűzárás után 2-(3-amino-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenon-hidrokloridból indulunk ki. Az elkülönített termék kromatográfiás elemzés alapján 80%, illetve 78% 1-metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint tartalmaz.

11. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-fenil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

5,6 g káliumftálimid 2,2 g piridin és 200 ml dimetilformamid elegyével készített szuszpenziójához 8 g 2-(3-bróm-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-nitro-benzofenont adunk. Az elegyet 3 órán át 130 °C-on tartjuk, majd vízzel kezeljük, a kivált terméket kloroformban felvesszük, végül elkülönítjük kloroformos oldatából. Toluolos átkristályosítás után 5,8 g (62%) 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-nitro-benzofenont kapunk, op.: 183–188 °C.

A fenti módon kapott 5,8 g termék és 60 ml tömény vizes sósavoldat elegyét 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Lehűlés után az oldatot kloroformmal extraháljuk, és a vizes fázist vákuumban szárazra pároljuk. Ezután toluol jelenlétében azeotrop vákuumdesztillációt végzünk. A kapott 2-(3-amino-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-nitro-benzofenon-hidrokloridot 100 ml jégcethez adjuk, és az elegyet 1 órán át 90 °C-on tartjuk. Az oldószert

vákuumban lepároljuk, a maradékot híg vizes nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és a terméket kloroformmal kivonjuk. 2,9 g (73,8%) 1-metil-3-hidroxi-6-fenil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk, a termék metanolos átkristályosítás után 206–209 °C-on olvad.

12. példa

3-Hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

6,4 g 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 150 ml metanol és 10,2 g ammóniagáz elegyét autoklávban 18 órán át 60 °C-on tartjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot kloroformban oldjuk, a kloroformos oldatot híg, vizes nátriumhidroxid-oldattal mossuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. 4,4 g (73,1%) 2-(3-amino-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenont kapunk.

3 g, a fentiek szerint előállított 2-(3-amino-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon és 90 ml metanol elegyét autoklávban 18 órán át 90 °C-on tartjuk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. A 3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint 80%-os hozammal kapjuk. A termék hidrokloridja 206–208 °C-on olvad.

13. példa

3-Hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

16,1 g 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-5-klór-benzofenon, 170 ml metanol és 8,5 g ammóniagáz elegyét acél autoklávban 20 órán át 140 °C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, a maradékot kloroformban oldjuk, a kloroformos oldatot vizes nátriumhidroxid-oldattal és vízzel mossuk, szárítjuk, végül az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot alumíniumoxid adszorbensen kromatográfiás úton tisztítjuk, és a kapott 3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint hidrokloridjává alakítjuk. 9,8 g (6,1%) hidrokloridot kapunk, op.: 206–208 °C.

14. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

33,8 g 2-(3-klór-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-klór-benzofenon, 17,0 g ammóniagáz és 300 ml metanol elegyét acél autoklávban 12 órán át 150 °C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, a maradékot híg vizes nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd a terméket kloroformmal kivonjuk. Az elkülönített terméket éterből kristályosítjuk. 21,5 g (71,5%) 1-metil-3-hidroxi-6-fenil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk, op.: 169–170 °C.

15. példa

3-Hidroxi-6-(2'-klór-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

79,8 g 2-amino-2',5-diklór-benzofenon, 30,5 g epiklórhidrin és 18,2 g ecetsav elegyét 18 órán át 70 °C-on tartjuk. Az elegyet kloroformmal hígítjuk, vízzel semlegesre mossuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. 108 g nyers terméket kapunk, amely kromatográfiás elemzés alapján 75% 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-2',5-diklór-benzofenont tartalmaz. A termék izopropanol és petroléter elegyéből végzett kristályosítás után 74–76 °C-on olvad.

6,2 g, a fentiek szerint kapott, 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-2',5-diklór-benzofenont tartalmazó olajos nyers termék, 100 ml metanol és 3,4 g ammóniagáz elegyét autoklávban 18 órán át 150 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet feldolgozzuk, és a terméket oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk. Az olajos anyag formájában kapott 3-hidroxi-6-(2'-klór-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint éteres oldatban sósavval kezelve hidrokloridjává alakítjuk. A sósavat gáz formájában használjuk fel. A hidroklorid acetonos átkristályosítás után 174–178 °C-on olvad.

30 16. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-(2'-klór-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

35 6,3 g 2-(3-klór-2-hidroxi-propil-metilamino)-2',5-diklór-benzofenon 50 ml etanollal készített oldatához 80 ml etanolban oldott 4,4 g ammóniagázt adunk, és az elegyet autoklávban 20 órán át 150 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet feldolgozása után 40 kapott nyers bázist kromatográfiás úton tisztítjuk, majd éterből átkristályosítjuk. 1,2 g (56,5%) 1-metil-3-hidroxi-6-(2'-klór-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk, op.: 176–178 °C.

45

17. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-(2'-fluor-fenil)-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

50

34,7 g 2-amino-5-bróm-2'-fluor-benzofenon, 12,0 g epiklórhidrin és 7,1 g ecetsav elegyét 5 órán át 60 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet feldolgozzuk, a terméket toluolból elkülönítjük, majd izopropanol és petroléter elegyéből kristályosítjuk. 27,2 g (59,6%) 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-5-bróm-2'-fluor-benzofenont kapunk, op.: 119–121 °C.

55

18,2 g 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-5-bróm-2'-fluor-benzofenon, 18 ml hangyasav és 9 ml 37%-os vizes formalin-oldat elegyét 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. Nyers, olajos maradékot kapunk, amely kromatográfiás elemzés alapján 75% 2-(3-klór-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-bróm-2'-fluor-benzofenont tartalmaz.

65

9,6 g, a fentiek szerint kapott nyers, olajos termék, 130 ml etanol és 3,4 g ammónia elegyét 20 órán át 80 °C-on tartjuk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. A terméket II. aktivitási fokú alumíniumoxid-oszlopon kromatografáljuk, elválószerként kloroform-etanol elegyet használunk. Az elkülönített terméket éterből átkristályosítjuk. 3,2 g (49%) 1-metil-3-hidroxi-6-(2'-fluor-fenil)-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk, op.: 223 °C.

18. példa

3-Hidroxi-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

17,8 g 2-amino-benzofenon, 9,2 g epiklórhidrin és 5,4 ml jégecet elegyét 18 órán át 60 °C-on tartjuk, majd a reakcióelegyet feldolgozzuk. 27,3 g nyers terméket kapunk, amely kromatográfiás elemzés alapján 75% 2-(3-klór-2-hidroxi-propilamino)-benzofenont tartalmaz. A termék éteres kristályosítás után 73–75 °C-on olvad.

11,7 g, a fentiek szerint kapott nyers termék, 100 ml metanol és 8,0 g ammóniagáz elegyét autoklávban 16 órán át 150 °C-on tartjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot toluol és hig vizes sósavoldat között megoszlatjuk. A vizes fázist vizes nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd metilénkloriddal extraháljuk. Termékként 3,1 g (40,2%) 3-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk. A termék éteres kristályosítás után 149–151 °C-on olvad.

19. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

10,6 g 2-metilamino-benzofenon, 5,2 g epiklórhidrin és 3,0 g jégecet elegyét 24 órán át 60 °C-on tartjuk. A kapott 14,4 g nyers terméket, amely kromatográfiás elemzés alapján 94% 2-(3-klór-2-hidroxi-propil-metilamino)-benzofenont tartalmaz, további tisztítás nélkül 300 ml metanol és 10,0 g ammóniagáz elegyéhez adjuk, és az elegyet autoklávban 12 órán át 150 °C-on tartjuk. A reakcióelegy feldolgozásakor 7,2 g 1-metil-3-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint különítünk el. A termék maleinsavas sója izopropanolos átkristályosítás után 135–137 °C-on olvad.

20. példa

1-Metil-3-hidroxi-6-fenil-8-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin előállítása

6,0 g 2-(3-ftálimido-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-trifluormetil-benzofenon és 60 ml tömény vizes

sósavoldat elegyét 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Lehűlés után az oldatot kloroformmal extraháljuk, és a vizes fázist vákuumban bepároljuk. Ezután toluol jelenlétében azeotrop vákuumdesztillációt végzünk. A kapott 2-(3-amino-2-hidroxi-propil-metilamino)-5-trifluormetil-benzofenon-hidrokloridot 100 ml ecetsavban oldjuk, és az oldatot 1 órán át 90 °C-on tartjuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot hig vizes nátriumhidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Termékként 1-metil-3-hidroxi-6-fenil-8-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocint kapunk.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az (I) általános képletű 3-hidroxi-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-benzodiazocin-származékok és savaddíciós sóik előállítására – ahol

R jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport,
R₁ jelentése fenil-csoport, 2-halogén-fenil-csoport vagy 2-trifluormetil-fenil-csoport, és
R₂ jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-csoport vagy trifluormetil-csoport –,
azzal jellemezve, hogy egy adott esetben in situ előállított (II) általános képletű 2-amino-benzofenon-származékot – ahol R és R₁ és R₂ jelentése a fenti – vagy savaddíciós sóját megnövelt hőmérsékleten, közömbös szerves oldószerekben gyűrűzárásnak vetjük alá, és kívánt esetben egy kapott sóból felszabadítjuk a bázist, illetve egy kapott bázist savaddíciós sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a gyűrűzárást 40–200 °C-on, atmoszferikus vagy annál nagyobb nyomáson hajtjuk végre.

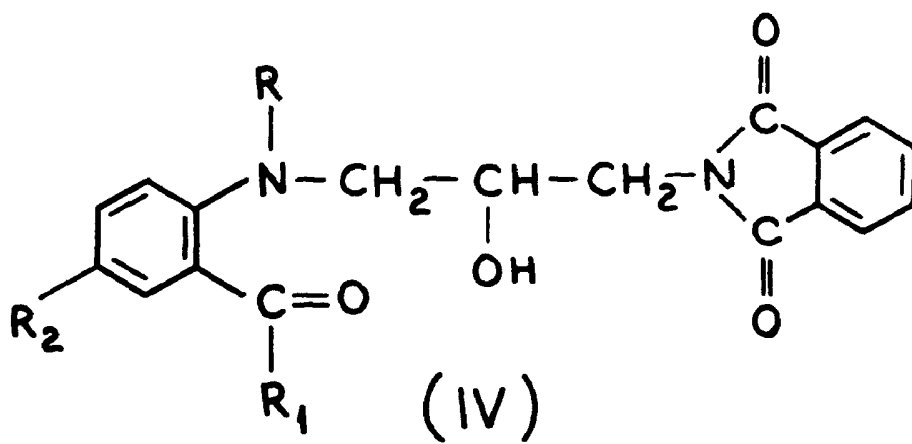
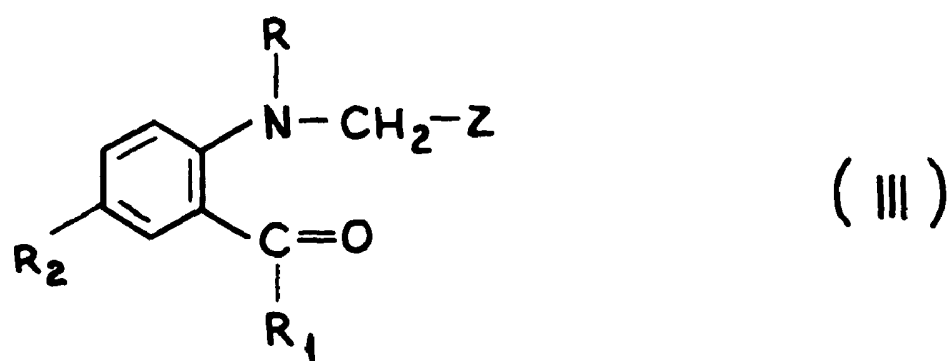
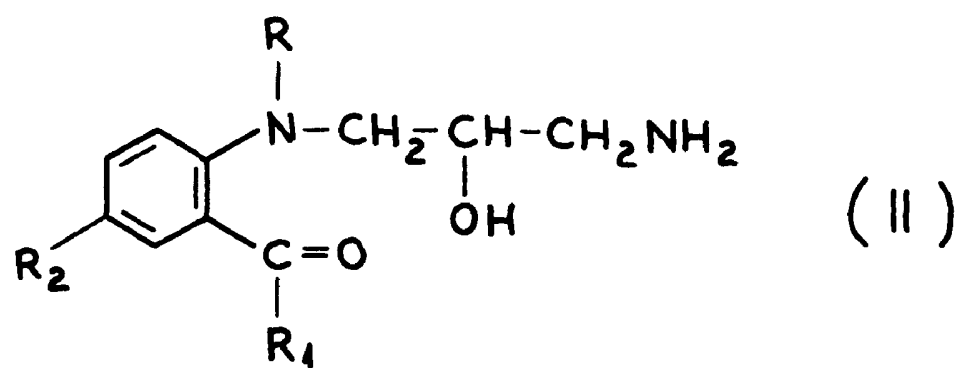
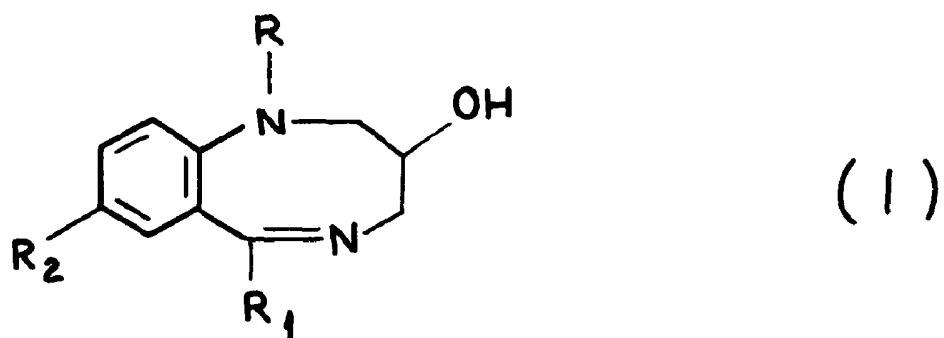
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy közömbös szerves oldószereként kis szénatomszámú egy- vagy kétértékű alkoholokat vagy aprotikus oldószereket használunk fel, és a gyűrűzárást 80–160 °C-on hajtjuk végre.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű 2-amino-benzofenonokat képződési reakcióelegyeikben ciklizáljuk.

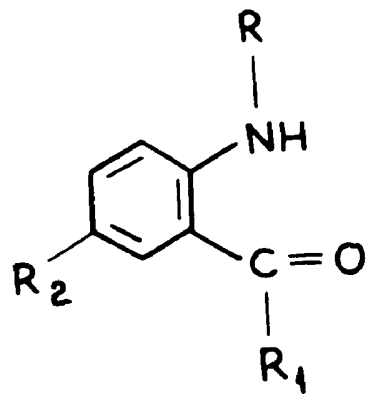
5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a gyűrűzárást ammóniumsók vagy ammóniagáz jelenlétében hajtjuk végre.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy közömbös szerves oldószereként ecetsavat használunk fel, és a gyűrűzárást 40–100 °C-on hajtjuk végre.

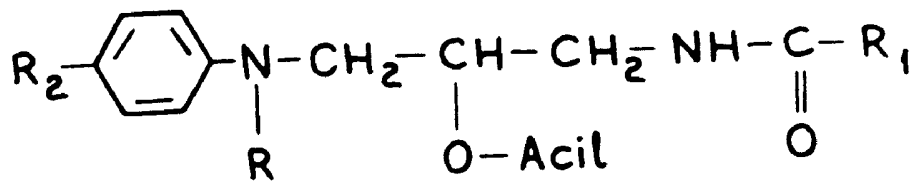
2/1



2/2



(V)



(VI)