



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47164

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, 9, 14, 17, 18, 20, 21 i 22

15 stycznia 1960 r. dla zastrz. 6 i 11

26 kwietnia 1960 r. dla zastrz. 7

27 czerwca 1960 r. dla zastrz. 8 i 10 (Stany Zjednoczone Ameryki)

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór, grupę alkilową, alkenylową lub aralkilową, R₁ oznacza wodór, grupę alkilową, alkoksylalkilową, arylową, hydroksyarylową, alkilotioalkilową lub hydroksyalkilową, R₂ oznacza wodór, grupę alkilową, alkoksylową, trójfluorometylową lub chlorowec, a pierścień oznaczony liczbą I, może być niepodstawiony, albo podstawiony gru-

pą trójfluorometylową lub też jedno- lub dwupodstawiony grupą alkilową, alkoksylową, alkilotio, hydroksyalkilotio, chlorowec, grupą nitrową, aminową, alkilosulfinyłową, alkilosulfonyłową, hydroksylową lub acyloaminową.

Pośród wyżej wymienionych rodników alkilowych i alkenylowych najbardziej odpowiednie są niższe rodniki alkilowe; ewentualnie zawierające grupy o łańcuchach prostych, lub rozgałęzionych, takie jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, amylowa, heksylowa, alilowa. Pośród chlorowców w obu pierścieniach benzenowych najbardziej odpowiednimi są chlorki i bromki. Jako rodnik aralkilowy odpowiednia jest grupa benzylowa. Grupa arylowa może być rodnik

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są: Earl Reeder, Leo Henryk Sternbach, Oscar Keller, Norbert Steiger, Rodney Jan Fryer, Arthur Stempel, Gabriel Saucy i Georg Sidney Sach.

fenylowy. Rodnikiem hydroksyalkilowym jest na przykład grupa p-hydroksybenzylowa. Jako rodnik hydroksyalkilowy najbardziej odpowiednia jest grupa hydroksymetylowa. Spośród rodników alkilooalkilowych najbardziej odpowiednie są rodniki metyloalkilowe.

Sposób według wynalazku polega na reakcji pochodnej benzofenonu o ogólnym wzorze 2, w którym symbole I , R i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, z α -aminokwasem o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 posiada podane wyżej znaczenie, lub z jego funkcyjną pochodną. Otrzymany produkt może być nitrowany, wszystkie grupy nitrowe mogą być zredukowane do grup aminowych, a następnie acylowane.

Jedna z syntez według wynalazku polega na tym, że benzofenon o ogólnym wzorze 4, w którym R_3 oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową, a R_4 , R_5 i R_6 przedstawiają wodór, chlorowiec lub niższą grupę alkilową poddaje się reakcji z α -aminokwasem o ogólnym wzorze 5, lub niższym estrem alkilowym tego kwasu, przy czym R_7 oznacza wodór, lub niższą grupę alkilową.

Inna synteza według wynalazku polega na tym, że benzofenon o ogólnym wzorze 6, w którym R_8 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową i jeden z podstawników oznaczony jako R_9 jest grupą trójfluorometylową, a drugi oznacza wodór, poddaje się reakcji z α -aminokwasem o ogólnym wzorze 5, lub z estrem tego kwasu, przy czym R_7 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową.

Dalsza synteza według wynalazku polega na tym, że benzofenon o ogólnym wzorze 7, w którym R_8 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, a R_{10} oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę hydroksyalkilową, niższą grupę alkilosulfinylową, lub niższą grupę alkilosulfonylową, a R_{11} oznacza wodór lub chlorowiec, poddaje się reakcji α -aminokwasem o ogólnym wzorze 5 albo z estrem tego kwasu, przy czym R_7 oznacza wodór, lub niższą grupę alkilową.

Jeszcze inna synteza według wynalazku polega na tym, że benzofenon o ogólnym wzorze 8, w którym R_8 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_{12} i R_{13} oznacza wodór, chlorowiec, grupę aminową, niższą grupę acyloaminową lub nitrową, a przynajmniej jeden z R_{12} i R_{13} oznacza grupę zawierającą azot, R_{14} natomiast oznacza wodór lub chlorowiec, poddaje się reakcji z α -aminokwasem o ogólnym wzorze 5 lub z estrem tego kwasu, przy czym R_7 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową.

α -aminokwasami stosowanymi w sposobie

według wynalazku mogą być na przykład glicyna, α -alanina, kwas α -aminofenylaoctowy, tyrozyna lub metionina. Mogą być również stosowane jako obojętne funkcyjne takie, jak estry, w szczególności niższe estry alkilowe. Kondensację korzystnie prowadzi się w temperaturze 80–120°C w obecności zasad szeregu pirydyny, chinoliny lub piperidyny w środowisku takim, jak pirydyna lub dwumetyloformamid. Wskazana jest również obecność jonu mocnego kwasu w mieszaninie reakcyjnej i dlatego zaleca się stosowanie jednego z produktów w postaci soli mocnego kwasu organicznego lub nieorganicznego, na przykład chlorowodoru glicyny, chlorowodoru estru etylowego glicyny, chlorowodoru α -alaniny, chlorowodoru estru metylowego α -alaniny lub częściowo pirydyny jako chlorowodoru pirydyny. Nitrowanie prowadzi się za pomocą kwasu azotowego i w ten sposób wprowadza się jedną lub dwie grupy nitrowe. Redukcję grupy nitrowej korzystnie prowadzi się katalitycznie w obecności niklu Raney'a. Grupę acylową przyłącza się do grupy aminowej przez reakcję z bezwodnikiem kwasowym, na przykład z bezwodnikiem niższego kwasu alkanowego, takim jak bezwodnik octowy.

Niektóre z benzofenonów używanych w sposobie według wynalazku są nowe. Metody ich wytwarzania są opisane w przykładach, które szczegółowo wyjaśniają ich syntezę.

Związki o ogólnym wzorze 1 mogą być stosowane jako środki uspokajające, odprężające mięśnie i przeciwmurczowe. Mogą być one stosowane do łagodzenia napięcia. Mogą być one podawane w połączeniu leczniczej dawki związku, dobranej zgodnie z jego naturą i indywidualnymi wymaganiami ze zwykłymi nośnikami ciekłymi lub stałymi. Otrzymuje się w ten sposób nalewki, zawiesiny, kapsułki, tabletki, proszki zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką farmaceutyczną.

Następujące przykłady objaśniają wynalazek. Wszystkie temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 25 g bezwodnego chlorowodoru wprowadza się mieszając do mieszaniny zawierającej 23,2 g 2-amino-5-chlorobenzofenonu, 15 g glicyny i 250 ml pirydyny. Oddestylowuje się 25 ml pirydyny i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Następnie oddestylowuje się 50 ml pirydyny i wprowadza dodatkowo 25 g chlorowodoru z następującą destylacją 50 ml pirydyny. Po każdorazowej destylacji dodaje się świeżą

pirydynę, ażeby utrzymać stałą objętość. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu dalszych 24 godzin pod chłodnicą zwrotną i następnie zagęszcza w próżni. Pozostałość ekstrahuje się benzenem i wodą i warstwę benzenową przemywa wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu, roztwór benzenowy zagęszcza się w próżni. Pozostałość 7-chloro-5-fenilo-3H-1, 4-benzodwuazepin-2(1H)-on poddaje się krystalizacji z mieszaniny eter/eter naftowy i przemywa gorącym eterem (bezbarwne płytki, temperatura topnienia 216—217°).

Przykład II. Ogrzewa się mieszaninę 23,15 g (0,1 mola) 2-amino-5-chlorobenzofenonu, 20,8 g (0,15 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny i 50 ml pirydyny. Pirydynę powoli oddestylowuje się, podczas gdy temperaturę utrzymuje się w granicach 120—125°C dodając do mieszaniny świeżej pirydyny z taką samą szybkością z jaką zostaje ona oddestylowana. Destylację prowadzi się 4 godziny, ogółem odbiera się 120 ml pirydyny. Następnie mieszaninę zagęszcza się w próżni do konsystencji syropu i ekstrahuje 200 ml benzenu i 200 ml wody. Ekstrakcję powtarza się z 200 ml wody. Podczas drugiego przemywania nieco produktu zaczyna krystalizować i odsącza się go. Roztwór benzenowy wydziela się, rozcieńcza 100 ml eteru naftowego i pozostawia na 15 godzin w temperaturze 0°. Krystaliczny produkt 7-chloro-5-fenilo-3H-1, 4-benzodwuazepin-2(1H)-on odsącza się, przemywa małą ilością benzenu aż do całkowitego odbarwienia i w końcu przemywa małą ilością eteru naftowego. Produkt przekrystalizowuje się z acetonu.

Do roztworu 13,5 g 7-chloro-5-fenilo-3H-1, 4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w 65 ml stężonego kwasu siarkowego dodaje się przy energicznym mieszanii 2,3 ml dymiącego kwasu azotowego i 3 ml stężonego kwasu siarkowego, podczas gdy temperaturę utrzymuje się poniżej 0°. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0° i wylewa na lód. Mieszaninę zobojętnia się amoniakiem. Wytrącony surowy produkt reakcji odsącza się i przemywa eterem. Po przekrystalizowaniu z chlorku metylenu, 9-nitro-7-chloro-5-fenilo-3H-1, 4-benzodwuazepin-2(1H)-on, tworzy słabo żółte płytki o temperaturze topnienia 234—235°C.

Przykład III. Mieszaninę 22 g (100 milimoli) 2-amino-5-metylobenzofenonu, 21 g (150 milimoli) chlorowodoru estru etylowego glicyny i 120 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą

zwrotną. Po upływie jednej godziny 10 ml pirydyny oddestylowuje się. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 15 godzin pod chłodnicą zwrotną, zagęszcza w próżni do konsystencji syropu i rozcieńcza eterem i wodą. Wykrystalizowaną część produktu odsącza się. Warstwę eterową oddziela się, zagęszcza w próżni i pozostały surowy olej traktuje ponownie 21 g chlorowodoru estru etylowego glicyny we wrzącej pirydynie w ciągu 20 godzin. Mieszaninę poddaje się obróbce, jak opisano wyżej, w celu otrzymania dodatkowego produktu reakcji. Połączony produkt traktuje się węglem aktywnym we wrzącym etanolu, zagęszcza i krystalizuje z acetonu otrzymując bezbarwne graniastosłupy 7-metylo-5-fenilo-3H-1, 4-benzodwuazepin-2(1H)-onu, temperatura topnienia 209—210°.

Przykład IV. Mieszaninę 39 g 2-amino-3,5-dwumetylobenzochinonu, 40 g chlorowodoru estru etylowego glicyny i 200 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po upływie 5 godzin oddestylowuje się 10 ml pirydyny i dodaje dalsze 36 g chlorowodoru estru etylowego glicyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 15 godzin, zagęszcza w próżni i rozcieńcza eterem i wodą. Warstwę eterową przemywa się wodą, oddziela, zagęszcza w próżni i pozostały surowy olej rozpuszcza w eterze i pozostawia do krystalizacji. Materiał oczyszcza się węglem aktywnym w etanolu i krystalizuje z acetonu otrzymując 7,9-dwumetylo-5-fenilo-3H-1, 4-benzodwuazepin-2(1H)-on, temperatura topnienia 210—211°. Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Mieszaninę reakcyjną 50 g 2-benzamido-3,5-dwumetylobenzofenonu, 170 ml lodowatego kwasu octowego, 215 ml stężonego kwasu siarkowego i 115 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 4 godziny, oziębia, alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego, rozcieńcza lodem i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy suszy się i zagęszcza w próżni. Pozostałość w postaci żółtego oleju, zestalająca się po upływie dwóch tygodni przekrystalizowuje się następnie z eteru naftowego 2-amino-3,5-dwumetylobenzofenon krystalizuje w postaci ciężkich, żółtych płytek, topnieje w temperaturze 68—70°.

Przykład V. Mieszaninę 18,5 g 2-amino-3,5-dwuchlorobenzofenonu, 14 g chlorowodoru estru etylowego glicyny i 150 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po 3 godzinach oddestylowuje się 20 ml pirydyny i dodaje 41 g chlorowodoru estru etylowego gli-

cyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 15 godzin, zagęszcza w próżni i następnie rozcieńcza eterem i wodą. Produkt reakcji, 7,8-dwuchloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-on, wykryształizowuje, odsącza się i przekryształizowuje z acetonu, temperatura topnienia 207—208°. Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Roztwór 60,2 g 2-acetamido-5-chlorobenzofenonu w mieszaninie 137 ml kwasu octowego i 82 ml kwasu azotowego nasycy się chlorowodorem. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na jedną godzinę i następnie rozcieńcza wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu przemycy się wodą, suszy i zagęszcza w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i kryształizuje przy dodaniu eteru naftowego. Otrzymuje się bezbarwne graniastokształpne 2-acetamido-3,5-dwuchlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 143—144°.

Mieszaninę 72 g 2-acetamido-3,5-dwuchlorobenzofenonu, 600 ml alkoholu i 600 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się 3 godziny, następnie rozcieńcza lodem, alkaliczuje rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy suszy się i zagęszcza. 2-amino-3,5-dwuchlorobenzofenon kryształizuje z mieszaniny eteru i eteru naftowego tworząc żółte piramidy, o temperaturze topnienia 93—94°.

Przykład VI. Mieszaninę 11 g (41 milimoli) 2-amino-5,4'-dwuchlorobenzofenonu, 8,3 g (60 milimoli) chlorowodoru estru etylowego glicyny i 200 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po 3 godzinach oddestylowuje się 20 ml pirydyny i dodaje 8,3 g chlorowodoru estru etylowego glicyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 15 godzin, zagęszcza w próżni i rozcieńcza eterem i wodą. Produkt reakcji 7-chloro-5-(4-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-on wykryształizowuje się, odsącza odbarwia przez traktowanie węglem aktywnym i alkoholem i przekryształizowuje z alkoholu. Temperatura topnienia 247—248°. Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Do 500 g stopionej p-chloroaniliny ogrzanej do temperatury 120° dodaje się 750 ml chlorku p-chlorobenzoylu, co powoduje gwałtowne wydzielanie się chlorowodoru. Mieszaninę zestala się następnie i stapia przez ogrzanie do temperatury 200°. W tej temperaturze wprowadza się 500 g bezwodnego chlorku cynku. Miesza się dalej i ogrzewa mieszaninę w temperaturze 230—242° w ciągu 2 godzin. Następnie wlewa się ją do jednego litra 0,5n kwasu solnego.

Wytrącony osad odsącza się, proszkuje, sporządza zawiesinę w jednym litrze 0,5n kwasu solnego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Mieszaninę następnie oziębia się. Żywniczny materiał odsącza się i rozpuszcza w mieszaninie 14 litrów kwasu octowego i 3 litrów stężonego kwasu solnego. Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin i zagęszcza w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 4 litrach benzenu i mieszcza z nadmiarom ługu. Wytrącony p-chlorobenzoylan sodowy odsącza się i warstwę wodną odrzuca. Warstwę benzenową suszy się i zagęszcza dla otrzymania surowego produktu, 2-amino-5,4'-dwuchlorobenzofenon kryształizuje z alkoholu dając żółte igielki, o temperaturze topnienia 118—119°.

Przykład VII. Mieszaninę 11,6 g (40 milimoli) 2-amino-5-bromo-4'-metylobenzofenonu, 8,3 g (60 milimoli) chlorowodoru estru etylowego glicyny i 200 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po upływie 5 godzin oddestylowuje się 10 ml pirydyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 15 godzin, zagęszcza w próżni i następnie rozcieńcza wodą. Część produktu wykryształizowuje i odsącza się ją. Warstwę eterową oddziela się, zagęszcza w próżni, pozostały surowy olej traktuje ponownie 6,3 g chlorowodoru estru etylowego glicyny rozpuszczonego w 100 ml wrzącej pirydyny w ciągu 20 godzin. Mieszaninę przerabia się jak opisano wyżej dla otrzymania dodatkowego produktu reakcji. 7-bromo-(p-tolilo)-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-on odbarwia się przez traktowanie węglem aktywnym we wrzącym etanolu i kryształizuje z acetonu; temperatura topnienia 239—240°. Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

500 g p-bromoaniliny dodaje się podczas mieszczenia w temperaturze 120° do 995 g chlorku p-toluiilu, co powoduje silne wydzielanie się chlorowodoru. Mieszaninę zestala się i topi przez ogrzanie do 200°. Dodaje się 500 g bezwodnego chlorku cynku mieszczac, powodując ponowne wydzielanie się chlorowodoru. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 230° i następnie wlewa mieszczac do 2 litrów 0,5n kwasu solnego. Wytrącony osad odsącza się, proszkuje, sporządza zawiesinę w 4 litrach 0,5n kwasu solnego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Mieszaninę oziębia się. Mokry materiał żywniczny odsącza się i rozpuszcza w mieszaninie 1,5 litra kwasu octowego i 0,75 litra stężonego

kwasu solnego. Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin i zagęszcza w próżni. Do pozostałości dodaje się 4 litry benzenu i nadmiar wodorotlenku sodowego. Sól sodową kwasu p-toluilowego odsąca się i odrzuca warstwę wodną. Warstwę benzenową przemywa się 2n wodorotlenkiem sodowym, a następnie nadmiarem 2n kwasu solnego. Warstwa benzenowa po wysuszeniu i zagęszczeniu daje surowy 2-amino-5-bromo-4'-metylobenzofenon. Po krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego produkt tworzy żółte płytki, o temperaturze topnienia 105–106°.

Przykład VIII. Ogrzewa się mieszaninę 23,15 g (0,1 mola) 2-amino-5-chlorobenzofenonu, 23 g (0,15 mola) chlorowodoru estru etylowego DL- α -alaniny i 50 ml pirydyny. Pirydynę oddestylowuje się powoli, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej 120–126°, przy czym dodaje się do mieszaniny świeżej pirydyny z taką samą szybkością, z jaką była ona oddestylowana. Destylację prowadzi się w ciągu 4 godzin, ogółem odbiera się 50 ml pirydyny. Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza się w próżni, do konsystencji syropu i rozdziela za pomocą 100 ml wody i mieszaniny 160 ml benzenu i 40 ml eteru dwuetylowego. Ekstrakcję wodą powtarza się dwukrotnie (80 ml i 50 ml). Roztwór benzoeterowy oddziela się, suszy nad siarczanem magnezu i zagęszcza w próżni. Pozostałą żywicę rozpuszcza się w 150 ml eteru, z którego krystalizuje 7-chloro-3-metylo-5-fenylo-1,4-benzodwuażepin-2 (1H)-on.

W analogiczny sposób, jak opisano wyżej, otrzymuje się 7-nitro-5-fenylo-3-metylo-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on (temperatura topnienia 219–221°).

Przykład IX. Mieszaninę 16,8 g 2-amino-benzofenonu, 11,9 g chlorowodoru estru etylowego glicyny i 200 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po upływie godziny oddestylowuje się 20 ml pirydyny. Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin, następnie dodaje 11,9 g chlorowodoru estru etylowego glicyny i ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu następnych 4 godzin. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się w próżni, następnie rozcieńcza eterem i wodą. Wykrystalizowuje produkt reakcji 5-fenylo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on, który odsąca się i następnie przekrystalizowuje z acetonu w postaci bezbarwnych graniastosłupów rombów, temperatura topnienia 182–183°.

Nitrowanie może być prowadzone na różnej drodze:

A) 12 g (0,05 mola) 5-fenylo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-onu rozpuszcza się w 16 ml stężonego kwasu siarkowego mieszając w temperaturze pokojowej w ciągu 1/2 godziny. Do roztworu dodaje się kroplami oziębioną mieszaninę 3,5 ml stężonego kwasu siarkowego i 3,5 ml dymiącego kwasu azotowego (90%, ciężar właściwy = 1,50). Temperatura mieszaniny reakcyjnej podnosi się powoli do 40°. Mieszaninę miesza się następnie w temperaturze 30° w ciągu 2 godzin i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1 kg pokruszonego lodu mieszając i miesza w ciągu 2 godzin. Żółty osad odsąca się, przemywa około 1,5 litra wody z lodem i suszy w ciągu nocy.

Surowy produkt miele się i tworzy zawiesinę w 200 ml wody zawierającej 50 ml 20% roztworu octanu sodowego i kilka kropel środka zapobiegającego pienieniu. Po mieszanii w ciągu około 1/2 godziny zakwasza się mieszaninę wobec czerwieni Konga. Osad odsąca się, przemywa wodą i suszy przez odsysanie. Otrzymamy 7,9-dwunitro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on krystalizuje się dwukrotnie z 40%-owego etanolu. Otrzymuje się żółte igielki, o temperaturze topnienia 240°.

B) 48 g (0,2 mola) 5-fenylo-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 oziębia się do temperatury 0° i mieszając dodaje kroplami mieszaninę 9,1 ml dymiącego kwasu azotowego (90%-owego, ciężar właściwy = 1,50) i 11,8 ml stężonego kwasu siarkowego, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej pomiędzy –5° i 0°. Po zakończeniu dodawania mieszaniny kwasu azotowego i siarkowego mieszanie kontynuuje się w ciągu 1 godziny i mieszaninę pozostawia na noc w lodówce.

Następnie mieszaninę dodaje się kroplami do 2 kg rozdrobnionego lodu mieszając i oziębiając, utrzymuje się temperaturę 0°. Po jednej godzinie mieszania na zimno, dodaje się kroplami stężony wodorotlenek amonu w temperaturze 0° do wartości pH = 8. Mieszanie kontynuuje się w ciągu pół godziny i surowy produkt odsąca się, przemywa małą ilością wody z lodem i suszy przez odsysanie w ciągu nocy. Sporządza się zawiesinę surowego produktu w mieszaninie 100 ml chlorku metylenu i 1700 ml alkoholu, dodaje 50 g odbarwiającego węgla aktywnego i mieszaninę ogrzewa pod

chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 2 godzin. Po staniu w ciągu nocy w temperaturze pokojowej dodaje się jako pomocniczy materiał filtracyjny 15 g ziemi krzemionkowej i ponownie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 i 1/2 godziny. Mieszaninę sący się jeszcze na gorąco. Jasny, lekko żółty przesącz zagęszcza się w próżni na łaźni parowej do około 600 ml mieszając. Stężony roztwór miesza się, chłodząc lodem 2 godziny; wytrącony krystaliczny produkt odsącza się, przemywa małą ilością eteru naftowego i suszy przez odsysanie. Otrzymany 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on przekrystalizowuje się z mieszaniny 1000 ml alkoholu i 50 ml chlorku metylenu otrzymując białe graniastokłupy, o temperaturze topnienia 224—225°.

C) 12 g (0,05 mola) 5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu rozpuszcza się w 65 ml stężonego kwasu siarkowego mieszając w temperaturze 10°. Mieszaninę oziębia się do temperatury 0° i dodaje do niej kroplami w ciągu 1 godziny, 5,3 g azotanu potasowego w 30 ml stężonego kwasu siarkowego i utrzymuje temperaturę reakcji poniżej 25°. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 50° w ciągu 2 i 1/2 godziny, po czym wkrapla do 500 g rozdrobnionego lodu, mieszając i oziębiając do temperatury 0°.

Po staniu przez noc w lodówce mieszaninę reakcyjną zobojętnia się do wartości pH = 8 przez dodawanie kroplami 260 ml stężonego amoniaku w temperaturze 0°. Surowy produkt odsącza się, przemywa małą ilością wody z lodem, suszy przez odsysanie, następnie krystalizuje z 125 ml wrzącego chlorobenzenu. Otrzymuje się 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on w postaci jasno żółtych graniastokłupów.

Zawiesinę 5,6 g (0,02 mola) 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu redukuje się katalitycznie w autoklawie wstrząsowym stosując nikiel Raney'a jako katalizator pod ciśnieniem wodoru 18 atmosfer. Pochłanianie wodoru wynosi 100% teoretycznej ilości w temperaturze 58°. Katalizator odsącza się i jasny, prawie bezbarwny przesącz zagęszcza w próżni do sucha. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny 75 ml acetonitrylu i 25 ml etanolu otrzymując bezbarwne graniastokłupy 7-amino-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 236—239°.

14 g (0,056 mola) 7-amino-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu i 100 ml pirydyny miesza się na łaźni wodnej w temperaturze

40° w ciągu 1 godziny otrzymując drobną zawiesinę. Nieco oziębiając dodaje się po kropli 15 ml bezwodnika octowego w temperaturze 10—15°. Otrzymany klarowny roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Po staniu przez noc w temperaturze pokojowej jasno brunatną mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni na łaźni wodnej do suchości. Dodaje się porcjami etanol i destyluje do usunięcia śladów bezwodnika octowego. Pozostałość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 500 ml etanolu i destyluje na gorąco. Po zagęszczeniu przesącza do 200 ml wydziela się czysty 7-acetamido-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on w postaci białych igieł, o temperaturze topnienia 278—279°.

Przykład X. Mieszaninę 22,5 g 2-amino-4,5-dwumetylobenzofenonu (0,1 mola), 21 g chlorowodoru estru etylowego glicyny (0,15 mola) i 300 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po upływie jednej godziny oddestylowuje się 20 ml pirydyny i dodaje dodatkowo 21 g (0,15 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin, zagęszcza częściowo pod ciśnieniem atmosferycznym, a następnie w próżni. Do pozostałości dodaje się eteru i wody i wytrącony surowy, krystaliczny 7,8-dwumetylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on odsącza się. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się produkt w postaci bezbarwnych graniastokłupów, o temperaturze topnienia 255—256°.

Przykład XI. Mieszaninę 27,6 g 2-amino-5-benzochinonu (0,1 mola), 21 g chlorowodoru estru etylowego glicyny (0,15 mola) i 300 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po upływie jednej godziny, oddestylowuje się 21 ml pirydyny, po czym dodaje się dodatkowo 21 g (0,15 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie 15 godzin pod chłodnicą zwrotną, zagęszcza częściowo pod ciśnieniem atmosferycznym, a następnie w próżni. Do pozostałości dodaje się eteru i wody i surowy, krystaliczny 7-bromo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on odsącza się. Po przekrystalizowaniu, produkt tworzy bezbarwne graniastokłupy, o temperaturze topnienia 220—221°.

Przykład XII. 2 g 2-amino-5-trójsfluorometylobenzofenonu w 5 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 1—1 1/2 godziny z 2,0 g chlorowodoru estru etylowego glicyny. Następnie dodaje się jeszcze 1,0 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 2 ml pirydyny. Na-

stępnie 3 ml rozpuszczalnika oddestylowuje się. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu dalszych 1—2½ godziny. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się benzenem, warstwę organiczną przemycia wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się surowy olej, który rozpuszcza się w heksanie. Po pozostawieniu na 2 dni w temperaturze 0°, wytrącony, czysty, krystaliczny 7-trójfliuorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on odsącza się. Temperatura topnienia 198—199°.

Przy zastosowaniu chlorowodoru estru metylowego α-alaniny zamiast chlorowodoru estru etylowego glicyny otrzymuje się 7-trójfliuorometylo-3-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on. Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

80 g azotanu sodowego dodaje się powoli mieszając do 460 ml stężonego kwasu siarkowego. Roztwór ochładza się i dodaje powoli 200 g 2-chloro-5-trójfliuorometyloaniliny w temperaturze 10—20°. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 20°C i następnie wlewa do mieszaniny 200 g chlorku sodowego i 1,6 kg lodu. Nadmiar chlorku sodowego odsącza się. Roztwór 280 g chlorku cynku w 300 ml wody dodaje się do przesącza, wskutek czego wytrąca się sól podwójna chlorku sodowego z odpowiednim związkiem dwuazoniowym. Po staniu w ciągu nocy w temperaturze 0°, podwójną sól odsącza się i przemycia nasyconym na zimno roztworem soli.

Do roztworu 120 g cyjanku sodowego i 72 g cyjanku miedziawego w 300 ml wody dodaje się chłodząc lodem 291 g wilgotnej soli podwójnej chlorku cynkowego. Po dodaniu 24 g węglanu sodowego mieszaninę najpierw miesza się w ciągu godziny w temperaturze 20°, a następnie w temperaturze 70° przez dalsze ½ godziny. Mieszaninę reakcyjną ochładza się i ekstrahuje eterem otrzymując surowy 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzonitryl. Produkt oczyszcza się przez destylację z parą wodną i część organiczną destylatu krystalizuje z heksanu, otrzymując czysty związek, o temperaturze topnienia 39—40°.

Do roztworu bromku fenylomagnezowego, sporządzonego z 9,5 g magnezu, 58,5 bromobenzenu i 500 ml bezwodnego eteru, dodaje się mieszając roztwór 39 g 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzonitrylu w 200 ml benzenu. Oddestylowuje się 400 ml rozpuszczalnika i mieszaninę reakcyjną ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Kompleks Grignard'a rozkłada

się za pomocą 40 g chlorku amonowego i 200 g lodu. Mieszaninę ekstrahuje się następnie benzenem. Chlorowodorek 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzonitrylu wytrąca się z roztworu benzenowego przez dodatek 40 ml stężonego kwasu solnego. Produkt odsącza się, przemycia benzenem i suszy w próżni, temperatura topnienia 248—251°.

60 g chlorowodoru 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzonitrylu ogrzewa się przez noc pod chłodnicą zwrotną z mieszaniną 300 ml toluenu i 300 ml 25% kwasu siarkowego, wolno mieszając. Warstwę toluenową oddziela się, przemycia wodą, suszy, zagęszcza w próżni i pozostałość krystalizuje z heksanu, otrzymując czysty 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzonitryl, temperatura topnienia 39—40°.

50 g 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzonitrylu i 500 ml stężonego roztworu amoniaku poddaje się reakcji w zamkniętym naczyniu w ciągu 10 godzin w temperaturze 140° w obecności 10 g chlorku miedziawego jako katalizatora. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy zagęszcza się w próżni, pozostałość rozpuszcza w heksanie i oczyszcza chromatograficznie stosując obojętny tlenek glinu (II stopień aktywności Brockmanna). Eluowanie mieszaniną heksanu i eteru (1:1) i odparowanie rozpuszczalnika daje 2-amino-5-trójfliuorometylobenzonitryl, który po przekrystalizowaniu z heksanu daje żółte kryształy, o temperaturze topnienia 81—82°.

Przykład XIII. Mieszaninę 2,0 g 2-amino-4-trójfliuorometylobenzonitrylu, 2,0 g chlorowodoru estru etylowego glicyny i 5 ml pirydyny ogrzewa się w ciągu 1½ godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się dalsze 1,0 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 2 ml pirydyny i oddestylowuje 3 ml rozpuszczalnika. Otrzymany ciemny roztwór ogrzewa się w ciągu dalszych 2 i ½ godzin. Ekstrakcja benzenem, przemycie wodą i zagęszczenie roztworu benzenowego daje olej, który poddaje się krystalizacji z mieszaniny eteru i heksanu, otrzymując 8-trójfliuorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on; temperatura topnienia 180—183°. Przekrystalizowanie z benzenu podwyższa temperaturę topnienia do 184—186° (bezbarwne igły).

Stosowany jako materiał wyjściowy 2-amino-4-trójfliuorometylobenzonitryl otrzymuje się następująco:

75,9 g azotanu sodowego dodaje się powoli mieszając do 445 ml stężonego kwasu siarkowego w temperaturze 0—10°. Po zakończeniu

dodawania mieszaninę reakcyjną miesza się bez zewnętrznego chłodzenia przez co temperatura podnosi się do 70° i roztwór staje się mętny. Po ochłodzeniu do 30° dodaje się 206 g 2-nitro-4-trójfliuorometyloaniliny porcjami w okresie około 2 godzin, temperaturę utrzymuje się w granicach 30—35°. Mieszanie kontynuuje się w ciągu dalszych 1½ godziny w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do 1,35 kg lodu. Małą ilość nierozpuszczonego materiału odsącza się i przesącz traktuje 270 g chlorku cynku, rozpuszczonego w małej ilości wody. Po ochłodzeniu w ciągu kilku godzin do temperatury 0°, odsącza się wytrąconą podwójną sól dwuazoniową chlorku cynkowego i przemywa małą ilością nasyconego roztworu chlorku sodowego. Do zimnego roztworu 147 g cyjanku sodowego i 89,5 g cyjanku miedziawego w 750 ml wody, dodaje się wilgotny związek dwuazoniowy małymi porcjami. W czasie dodawania utrzymuje się temperaturę poniżej 20°C. Po dodaniu 30 g węglanu sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Następnie ogrzewa się ½ godziny na łaźni parowej do temperatury 70°. Po ochłodzeniu dodaje się do mieszaniny reakcyjnej wody i eteru, następnie zakwasza ją, przesącza i przesącz ekstrahuje w zwykły sposób eterem otrzymując olej, który oczyszcza się przez destylację. Frakcja pomiędzy 65—110° (1—2 mm Hg została się i daje 2-nitro-4-trójfliuorometylobenzonitryl).

96,0 g tak otrzymanego nitrylu uwodarnia się w temperaturze pokojowej w 2,5 l metanolu stosując 3 łyżki stołowe niklu Raney'a, jako katalizatora. Po absorpcji 1,15 litra wodoru, która trwa około 2 godzin, pochłanianie praktycznie ustaje. Katalizator odsącza się i przesącz zagęszcza do małej objętości w próżni. Powtórna krystalizacja pozostałości z mieszaniny eteru i eteru naftowego daje krystaliczny amid kwasowy kwasu 2-amino-4-trójfliuorobenzoowego, o temperaturze topnienia 148—152°. Przekrystalizowanie próbki daje czysty produkt, o temperaturze topnienia 151—152°.

19 g tak otrzymanego amidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu ½ godziny mieszając w 200 ml 20%-owego (objętościowo) kwasu siarkowego. Otrzymuje się żółtawy roztwór, który wylewa się do 500 g lodu. Osad zbiera się na lejku Büchnera, przemywa dokładnie wodą i suszy w próżni, w temperaturze 65° otrzymując bezbarwne kryształy, o temperaturze topnienia 173—175°. Próbkę analityczną spo-

rządza się przez krystalizację z mieszaniny etanolu i wody. Czysty kwas 4-trójfliuorometyloantranilowy tworzy graniastosłupy, o temperaturze topnienia 173—175°.

22,75 g kwasu 4-trójfliuorometyloantranilowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 150 ml bezwodnika octowego w ciągu godziny. Następnie cały rozpuszczalnik oddestylowuje się najpierw pod ciśnieniem normalnym, następnie w próżni, do surowej stałej pozostałości. Krystalizacja z 25 ml benzenu i 50 ml eteru naftowego (60—70°) w temperaturze 0° daje 2-metylo-7-trójfliuorometylo-4H-3,1 - benzoksazyn-4-on, o temperaturze topnienia 68—70° (lekko żółte płytki). Próbkę analityczną, o temperaturze topnienia 71—72° otrzymuje się przez sublimację.

Do roztworu 17,7 g otrzymanego materiału w 100 ml benzenu dodaje się roztwór bromku fenylomagnezowego (sporządzonego z 2,5 g magnezu, 16,2 g bromobenzenu i 50 ml eteru) w ciągu 30 minut mieszając i chłodząc w kąpieli lodowej. Po wymieszaniu w ciągu godziny w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny 30 g chlorku amonowego i 200 g lodu. Ekstrakcja z benzenem daje stały produkt reakcji, który poddaje się bezpośrednio hydrolizie przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 100 ml metanolu i 100 ml 3n wodorotlenku sodowego. Po ekstrakcji mieszaniny reakcyjnej benzenem (warstwę benzenową przemywa się 3 razy wodą) uzyskuje się żółty, stały produkt, który ekstrahuje się 100 ml gorącego eteru naftowego (60—70°). Po przesączeniu przesącz chromatografuje się na 200 g tlenku glinowego (III stopień aktywności, to jest zawierający 6% wody). Po elucacji za pomocą heksanu (pierwsza frakcja zawiera dwufenyl) i mieszaniny heksan/eter otrzymuje się 2-amino-4-trójfliuorometylobenzofenon, o temperaturze topnienia 55—56°. Przekrystalizowanie z heksanu daje czystą próbkę, o temperaturze topnienia 55—56°.

Przykład XIV. 42 g (0,15 mola) 2-amino-5-metylmerkaptobenzofenonu ogrzewa się z 40 g (0,29 mola) chlorowodorku estru etylowego glicyny w 75 ml pirydyny w temperaturze 118—120° w ciągu 6 godzin, przy czym powoli oddestylowuje się pirydynę i uzupełnia się w miarę potrzeby. Po zakończeniu procesu ogrzewania, mieszaninę zagęszcza się w próżni i pozostałość ekstrahuje 500 ml benzenu i 200 ml wody. Żądany produkt wytrąca się z fazy benzenowej przez dodatek Skellysolve B (składający się głównie z n-heksanu; temperatura

wrzenia 60—68°C) i odsąca go. Produkt 7-metylomerkapt-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on krystalizuje z acetonu w postaci żółtych igieł, o temperaturze topnienia 216—218°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

137 g (1 mol) kwasu antranilowego rozpuszcza się w 250 ml dwumetyloformamidu. Roztwór oziębia się do temperatury 0° i dodaje kroplami 85 ml (155 g = 1,3 mola) chlorku tiotolu, temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się poniżej 40°. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodaje się 750 ml acetonu. Następnie ochładza się do temperatury 0°. Biały chlorowodorek kwasu 2-dwumetyloformamidynoantranilowego, który wydziela się po odsączeniu na lejku ze szkła porowatego, przemywa się 300 ml zimnego acetonu i suszy przez odsysanie, temperatura topnienia 215—217°.

Z 115 g (0,5 mola) chlorowodoru kwasu 2-dwumetyloformamidynoantranilowego sporządza się zawiesinę w 1500 ml benzenu wolnego od tiofenu. Dodaje się 119 g pięciochlorku fosforu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na łaźni parowej w ciągu około 2½ godzin aż do zakończenia reakcji, na co wskazuje zmiana barwy na żółtawo-brunatną. Mieszaninę reakcyjną ochładza się następnie do temperatury 20—25° i dodaje 290 g bezwodnego $AlCl_3$ w czterech porcjach utrzymując temperaturę poniżej 40°. Następnie ogrzewa się mieszaninę na łaźni parowej pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodaje się 800 g rozdrobnionego lodu w 100 g porcjach utrzymując temperaturę poniżej 50°. Mieszaninę ogrzewa się następnie do temperatury 60° i ochładza ponownie do temperatury pokojowej. Następnie dodaje się kroplami około 1100 ml 40%-owego $NaOH$ do wartości $pH = 11$ utrzymując temperaturę poniżej 50°. Po dodaniu całego ługu mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Fazę benzenową oddziela się i fazę wodną ekstrahuje trzema porcjami benzenu po 250 ml. Połączone roztwory benzenowe zagęszcza się w próżni, oleistą pozostałość ogrzewa w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną z mieszaniną 150 ml 40%-owego $NaOH$, 150 ml wody i 300 ml alkoholu. Alkohol oddestylowuje się pod ciśnieniem atmosferycznym i wodną pozostałość ochładza do temperatury pokojowej. Następnie dodaje się kroplami 1000 ml wody, wytrącając 2-aminobenzofenon. Żółty produkt odsąca się,

przemywa zimną wodą i suszy przez odsysanie, temperatura topnienia 103—105°.

Z 30 g (0,15 mola) 2-aminobenzofenonu i 40 g tiocyjanianu sodowego sporządza się zawiesinę w 100 ml metanolu. Po ochłodzeniu do temperatury 0° dodaje się kroplami zimny roztwór 9,5 g bromu (28,5 g = 0,36 mola) rozpuszczonego w 35 ml zimnego metanolu (nasyconego bromkiem sodowym). Po zakończeniu dodawania, mieszaninę miesza się na zimno w ciągu ½ godziny i wlewa do 1 litra zimnej wody. Po zobojętnieniu za pomocą 110 ml 20%-owego Na_2CO_3 2-amino-5-tiocyjanobenzofenon odsąca się i krystalizuje z rozcieńczonego etanolu w postaci żółtych płytek, temperatura topnienia 83—84°.

Sporządza się zawiesinę 39 g (0,15 mola) 2-amino-5-tiocyjanobenzofenonu w 200 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 50° na łaźni parowej i dodaje ogółem 55 g podsiarczynu sodowego i 250 ml 10%-owego $NaOH$ ewentualnie porcjami. Temperatura wzrasta do 80°. W tym momencie reakcji mieszanina daje niebieskie zabarwienie z żółtym papierkiem indantrenowym, co wskazuje na obecność w nadmiarze $Na_2S_2O_4$.

Po ochłodzeniu do temperatury 40° dodaje się kroplami 20 ml (27 g = 0,22 mola) siarczanu dwumetylu. Ujemna reakcja z octanem ołowiu w tym momencie wskazuje na nieobecność wolnego merkaptanu. Miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i następnie oddestylowuje etanol. Fazę wodną rozcieńcza się 700 ml wody i oleisty tioester ekstrahuje czterema porcjami benzenu po 300 ml. Fazę benzenową suszy się i usuwa rozpuszczalnik przez destylację w próżni. Surowy produkt reakcji 2-amino-5-metylomerkaptobenzofenon pozostaje w postaci ciężkiego oleju.

Przykład XV. 20 g (0,078) 2-amino-5-metylomerkaptobenzofenonu ogrzewa się z 20 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 75 ml pirydyny w temperaturze 114° w ciągu 5½ godzin. Część pirydyny oddestylowuje się i zastępuje przez świeżą pirydynę. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni i pozostały olej ekstrahuje 200 ml benzenu i 200 ml wody. Fazę benzenową zagęszcza się, pozostałość rozpuszcza w 200 ml acetonu. Tak otrzymany produkt 7-etylomerkapt-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on wydziela się jako chlorowodorek przy dodaniu 15 ml chlorowodoru izopropanolu. Chlorowodorek 7-etylomerkapt-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-onu jako czysty produkt krystalizuje w postaci żół-

tych igieł z mieszaniny acetonitrylu i etanolu, temperatura topnienia 273°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

21 g (0,082 mola) 2-amino-5-tiocyanobenzo-fenonu dodaje się do 150 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w temperaturze 50° i dodaje ogółem 40 g podsiarczyny sodowego i 210 ml 10%-owego NaOH, ewentualnie porcjami. Po wzroście temperatury do 80° mieszanina reakcyjna daje niebieskie zabarwienie z żółtym papierkiem indantrenowym wykazując obecność nadmiaru $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

Następnie dodaje się po kroppli (19 g = 0,125 mola) bromku etylu w 25 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewa się następnie do temperatury 55°. Ujemna reakcja z octanem ołowiu wskazuje na nieobecność wolnego merkaptanu. Po mieszanii w ciągu godziny i rozcieńczeniu 300 ml wody oleistą mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się trzema porcjami po 200 ml benzenu. Fazę benzenową suszy się i rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Otrzymuje się oleisty produkt 2-amino-5-etylomerkaptobenzofenon.

Przykład XVI. 23 g (0,081 mola) 2-amino-5-butylomerkaptobenzofenonu ogrzewa się z 25 g (0,10 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny w 75 ml pirydyny w temperaturze 118°C w ciągu 3 godzin. Dodaje się ponad 10 g estru glicyny i ogrzewanie kontynuuje w ciągu 6 godzin, część pirydyny oddestylowuje się i uzupełnia w razie potrzeby. Pod koniec okresu ogrzewania mieszaninę reakcyjną zagęszcza się do suchości w próżni i pozostałość ekstrahuje benzenem i wodą. Fazę benzenową odparowuje do suchości otrzymując surowy 7-butylomerkapt-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on. Surową pozostałość rozpuszcza się w około 200 ml gorącego acetonu. Dodatek 20%-owego HCl w izopropanolu daje jako produkt chlorowoderek 7-butylomerkapt-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-onu. Czysta substancja krystalizuje z mieszaniny acetonitrylu i etanolu w postaci żółtych igieł, o temperaturze topnienia 247—249°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

20 g (0,078 mola) 2-amino-5-tiocyanobenzo-fenonu dodaje się do 150 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 50° na łaźni parowej i dodaje ogółem 40 g podsiarczyny sodowego i 210 ml 10%-owego NaOH, ewentualnie porcjami. Po wzroście temperatury do 80°

mieszanina reakcyjna wykazuje niebieskie zabarwienie żółtego papierka indantrenowego, co wskazuje na obecność w nadmiarze $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodaje się kroplami roztwór 25 ml bromku n-butylu w 25 ml alkoholu. Po wymieszaniu w ciągu 2 godzin w temperaturze 4°—50° mieszanina wykazuje ujemną reakcję wobec roztworu octanu ołowiu, co wskazuje na nieobecność wolnej grupy merkaptanowej. Następnie dodaje się 300 ml wody i oleisty butyloeter ekstrahuje trzema porcjami po 200 ml benzenu. Fazę benzenową suszy się i zagęszcza w próżni. Otrzymuje się surowy 2-amino-5-butylomerkaptobenzofenon w postaci oleistego produktu reakcji.

Przykład XVII. 33 g (0,12 mola) 2-amino-4-hydroksyetylomerkaptobenzofenonu ogrzewa się z 35 g (0,25 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny w 75 ml pirydyny w temperaturze 117° w ciągu 6 godzin, przy czym wolno oddestylowuje część pirydyny, którą zastępuje się świeżą dla utrzymania stałej objętości. Mieszaninę zagęszcza się w próżni i pozostałość ekstrahuje wodą i benzenem. Fazę benzenową odparowuje się do suchości i pozostałość rozpuszcza w acetonie. Roztwór acetonowy przepuszcza się przez kolumnę o wymiarach $1,9 \times 40,6$ cm wypełnioną Al_2O_3 . Zbiera się 3 frakcje po 50 ml. Środkową frakcję zagęszcza się w próżni otrzymując surowy 7-hydroksyetylomerkapt-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on. Po rozpuszczeniu w benzenie surowy produkt traktuje się chlorowodorkiem izopropanolu. Tak otrzymany chlorowodorek 7-hydroksyetylomerkapt-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-onu krystalizuje z mieszaniny izopropanolu i etanolu dając czysty produkt w postaci żółtych graniastosłupów, o temperaturze topnienia 252—253° (z rozkładem).

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

z 32,5 g (0,13 mola) 2-amino-5-tiocyanobenzo-fenonu sporządza się zawiesinę w 200 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 50° i dodaje ogółem 50 g podsiarczyny sodowego i 245 ml 10%-owego NaOH ewentualnie porcjami. Temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrasta do 80°. W tym momencie mieszanina daje niebieskie zabarwienie z żółtym papierkiem indantrenowym, co wskazuje na obecność nadmiaru $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

Po ochłodzeniu od 40° dodaje się kroplami

15 ml (23 g = 0,18 mola) etylenobromohydryny w 30 ml alkoholu. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, aż ujemna reakcja wobec octanu wykaże nieobecność wolnego merkaptanu. Alkohol oddestylowuje się, fazę wodną rozcieńcza 500 ml wody i oleisty produkt ekstrahuje się w ciągu 4 godzin czterema porcjami benzenu po 300 ml. Fazę benzenową suszy się i rozpuszczalnik usuwa przez destylację próżniową. Pozostałość jest surowym 2-amino-4-hydroksyetylmerkaptobenzofenonem.

Przykład XVIII. 16 g (0,058 mola) 2-amino-5-metylosulfonylobenzofenonu ogrzewa się z 30 ml pirydyny i 12,5 g (0,089 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny w temperaturze 121–128° w ciągu 4½ godzin. Pirydynę powoli oddestylowuje się, zastępując ją świeżą pirydyną dla utrzymania stałej objętości. Ogółem odbiera się 110 ml destylatu.

Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się następnie w próżni do konsystencji syropu i miesza z mieszaniną 100 ml benzenu i 100 ml wody w temperaturze 70° ½ godziny. Następnie mieszaninę chłodzi się i wytrącony produkt odsącza. Surowy 7-metylosulfonylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-on tworzy żółte igły (po krystalizacji z mieszaniny acetonu i Skellysolve B), o temperaturze topnienia 256–258°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Do 50 ml chlorku benzoilu dodaje się porcjąmi w temperaturze 120° 42 g (0,2 mola) chlorowodoru p-metylosulfonyloaniliny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie do temperatury 170° i dodaje 35 g bezwodnego chlorku cynku. Ogrzewanie prowadzi się dalej w temperaturze 210–220° w ciągu 2½ godziny. Po oziębieniu temperatury do 160° dodaje się kroplami roztwór 100 ml stężonego HCl w 55 ml wody i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, po czym ochładza się do temperatury 10° przez dodanie lodu i rozcieńcza małą ilością wody. Osad odsącza się i miesza w ciągu 1 godziny z mieszaniną 200 ml wody i 30 ml 40%-owego NaOH. Osad odsącza się, przemywa wodą i sporządza zawiesinę w 500 ml wody zawierającej 4 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, po czym chłodzi do temperatury 5° w ciągu ½ godziny. Osad odsącza się, przemywa wodą z lodem do zaniku reakcji kwaśnej i suszy przez odsysanie. Otrzymany produkt ogrzewa się pod

chłodnicą zwrotną w mieszaninie 125 ml stężonego kwasu solnego i 250 ml lodowatego kwasu octowego w ciągu 19 godzin. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się w próżni do suchości i pozostałość ekstrahuje 200 ml wody i 400 ml benzenu. Fazę benzenową przemywa się rozcieńczonym kwasem, rozcieńczonym ługiem i w końcu wodą. Produkt otrzymuje się przez odparowanie warstwy benzenowej do suchości i krystalizację pozostałości z etanolu. 2-amino-5-metylosulfonylobenzofenon w postaci czystego produktu krystalizuje w żółtych igłach z mieszaniny benzenu i Skellysolve B, temperatura topnienia 159–161°.

Przykład XIX. 38 g (0,14 mola) 2-amino-5-chloro-3-metylmerkaptobenzofenonu ogrzewa się z 40 g (0,28 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny w 75 ml pirydyny w temperaturze 121°, przy czym oddestylowuje się powoli pirydynę i uzupełnia ją utrzymując stałą objętość. Po upływie 5 godzin mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 80° i dodaje jak poprzednio 15 g estru etylowego glicyny. Ogrzewa się ponownie w ciągu 3 godzin, po czym zagęszcza w próżni do suchości i pozostałość ekstrahuje się 100 ml wody i 100 ml benzenu. Wydzielony zielonkawy produkt odsącza się i suszy. 7-chloro-9-metylmerkaptobenzofenon krystalizuje w żółtych igłach z mieszaniny acetonitrylu i etanolu, temperatura topnienia 189–191°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

46 g (0,2 mola) 2-amino-5-chlorobenzofenonu dodaje się do 120 ml chlorku siarki (mono). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 60–65° w ciągu 2 godzin. Po dodaniu 200 ml toluenu i mieszanii w ciągu 1½ godziny mieszaninę sączy się na lejku ze szkła piankowego. Osad odsącza się i przemywa toluenem i czterochlorkiem węgla, następnie suszy przez odsysanie. Tak otrzymany chlorek 4-benzilo-6-chloro-2,3-1-benzotiazotiolowy dodaje się do 100 g lodu. Następnie dodaje się 1 litr wody i zawiesinę miesza w ciągu 2 godzin. Produkt odsącza się i wprowadza w temperaturze 40° do mieszaniny 100 ml etanolu, 100 ml wody, 100 ml 40%-owego NaOH i 6 g podsiarczynu sodowego. Mieszanina reakcyjna daje w tym stadium niebieskie zabarwienie z żółtym papierkiem indantrenowym, co wskazuje na nadmiar podsiarczynu. Następnie dodaje się kroplami 20 ml siarczanu dwumetylu, przy czym

temperatura wzrasta do 47°. Metylowanie jest zakończone, gdy reakcja z octanem ołowiu jest ujemna.

Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 100 ml wody, miesza w ciągu 2 godzin i oleisty tioster ekstrahuje 3 porcjami benzenu po 200 ml. Fazę benzenową suszy się i zagęszcza w próżni otrzymując oleisty produkt reakcji, 2-amino-3-chloro-3-metylomerkaptobenzofenon. Taki sam produkt może być również otrzymany przy następującym postępowaniu:

2-aminobenzofenon rozpuszcza się w acetonie z dodatkiem nasyconego roztworu HCl w izopropanolu aż do kwaśnej reakcji wobec czerwieni Konga. Wytrącony chlorowodorek 2-aminobenzofenonu odsąca się, przemywa zimnym acetonem i suszy przez odsysanie.

7 g (0,024 mola) chlorowodoru 2-aminobenzofenonu dodaje się do 80 ml dwuchloru siarki. Po dodaniu 1 g chlorku glinowego i 10 ml lodowatego kwasu octowego, mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 60–80°. Mieszaninę miesza się następnie z 200 ml toluenu w ciągu czterech godzin i związek tiazoliowy odsąca się, przemywa toluenem czterochlorkiem węgla i w końcu suszy przez przesączenie na lejek próżniowym. Produkt dodaje się do 100 g rozdrobnionego lodu, rozcieńcza 1 litrem wody i otrzymaną zawiesinę miesza w ciągu 2 godzin, po czym odsąca i dodaje w temperaturze 42° do mieszaniny 50 ml wody, 50 ml alkoholu, 50 ml 40%-owego NaOH i 10 g podsiarczyny sodowej. Mieszanina daje w tym momencie niebieskie zabarwienie z żółtym papierkiem indantrenowym, co wskazuje na nadmiar podsiarczyny. Następnie dodaje się kroplami 10 ml siarczanu dwumetylu, podczas gdy temperatura wzrasta do 54°. Ujemna reakcja z octanem ołowiu w tym momencie wskazuje na zakończenie metylowania. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 200 ml wody, miesza w ciągu 1/2 godziny i ekstrahuje oleisty tioster trzema porcjami benzenu po 150 ml. Fazę benzenową suszy się i otrzymuje po zagęszczeniu w próżni wyżej wspomniany oleisty produkt reakcji.

Przykład XX. Mieszaninę 15,5 g (0,067 mola) 2-amino-4'-chlorobenzofenonu, 35 ml pirydyny i 15 g (0,1 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny destyluje się powoli mieszając w temperaturze 115–120°, przy czym pirydynę dodaje się kroplami, aby utrzymać niezmienną objętość. Po 5 godzinach mieszaninę zagęszcza się w próżni do suchości. Pozostałość ogrzewa się na łaźni parowej z 50 ml

benzenu i 50 ml wody. Ekstrakt dekantuje się i pozostałość ponownie ekstrahuje 50 ml benzenu i 50 ml wody. Nierozpuszczalny brunatny osad odsąca się i suszy przez odsysanie. Surowy 5-(p-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-on przekształca się dwukrotnie z etanolu, otrzymując białe płytki, o temperaturze topnienia 262–263°.

33 g (0,12 mola) 5-(p-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu rozpuszcza się w 158 ml stężonego kwasu siarkowego i miesza w ciągu 1/2 godziny. Mieszaninę ochładza się do temperatury 0° i dodaje kroplami mieszaninę 6,1 ml 90% dymiącego kwasu azotowego (gęstość = 1,50) i 7,3 stężonego kwasu siarkowego w temperaturze –5 do 0°. Po dodatkowym okresie mieszania na zimno w ciągu 2 godzin mieszaninę reakcyjną dodaje się kroplami do 750 g rozdrobnionego lodu mieszając w temperaturze 0°. Zawiesinę zobojętnia się przez dodawanie kroplami 390 ml wodorotlenku amonowego w temperaturze 0°. Surowy, żółty produkt odsąca się, przemywa 1 litrem wody z lodem i suszy w ciągu nocy przez odsysanie.

Oczyszczanie kończy się przez ogrzewanie surowego produktu 2 godziny pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 500 ml etanolu, 500 ml chlorku metylenu, 35 g węgla aktywnego i 15 g pomocniczego materiału filtracyjnego. Po przesączeniu lekko żółty przesącz zagęszcza się w próżni mieszając do około 500 ml. Oziębienie zagęszczonego materiału lodem daje czysty związek, 7-nitro-5-(p-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-on w postaci białych płytek o temperaturze topnienia 253–254°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

137 g (1 mol) kwasu antranilowego rozpuszcza się w 250 ml dwumetyloformamidu. Roztwór oziębia się do temperatury 0° i dodaje kroplami 85 ml (155 g = 1,3 mola) chlorku tytanu utrzymując temperaturę reakcji poniżej 40°. Po doprowadzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodaje się 750 ml acetonu. Następnie oziębia się do temperatury 0°. Biały chlorowodorek kwasu 2-dwumetyloformamidynoantranilowego, który wydzieli się, odsąca się, przemywa 300 ml zimnego acetonu i suszy przez odsysanie, temperatura topnienia 215–217°.

Do mieszaniny zawiesiny 58 g (0,25 mola) chlorowodoru kwasu 2-dwumetyloformamidynoantranilowego w 750 ml chlorobenzenu dodaje się porcjami 80 g pięciochlorku fosforu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej 2 godziny i chłodzi lodem do temperatury 10° i do-

daje się w 4 porcjach 135 g chlorku glinu utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 10°. Po zakończeniu dodawania chlorku glinowego mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 3 godzin w temperaturze 95°.

Mieszaninę reakcyjną ochładza się lodem i dodaje porcjami 400 g rozdrobnionego lodu utrzymując temperaturę reakcji poniżej 40°. Następnie dodaje się 500 ml 40%-owego wodorotlenku sodowego utrzymując w dalszym ciągu temperaturę reakcji poniżej 40°. W tym momencie wartość pH wynosi około 11. Ogrzewa się na łaźni parowej w temperaturze 95° w ciągu 4 godzin, następnie ochładza do temperatury 40°. Mieszaninę przenosi się do lejka rozdzielczego i oddziela fazę chlorobenzenową.

Fazę wodną ekstrahuje się trzema porcjami po 100 ml chlorobenzenu i połączone fazy benzenowe zagęszcza w próżni na łaźni parowej otrzymując oleistą pozostałość. Olej ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 150 ml etanolu, 75 ml wody i 75 ml 10%-owego wodorotlenku sodowego w ciągu 24 godzin. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod ciśnieniem atmosferycznym, mieszaninę oziębia i dodaje kroplami mieszając 500 ml wody. Po staniu przez noc w lodówce 2-amino-4'-chlorobenzofenon w postaci stałego żółtego produktu odsącza się, suszy w próżni w temperaturze pokojowej nad wodorotlenkiem sodowym, następnie krystalizuje z 200 ml gorącego etanolu w postaci żółtych igieł; temperatura 98—99°.

Przykład XXI. Roztwór 2,42 g (10 milimoli) 2-amino-5-nitrobenzofenonu i 4,2 g (30 milimoli) chlorowodoru estru etylowego glicyny w 75 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Pirydynę usuwa się w próżni i pozostałość ekstrahuje 100 ml benzenu i 100 ml wody. Roztwór benzenowy ekstrahuje się 80 ml 1n wodorotlenku sodowego i alkaliczny wyciąg zobojętnia rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym. Osad odsącza się, suszy, następnie rozpuszcza w chloroformie i odsącza od nierozpuszczonego materiału. Roztwór chloroformowy zagęszcza się w próżni i pozostałość krystalizuje z eteru. Otrzymuje się krystaliczny 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on.

Przykład XXII. Roztwór 6,5 g (26,6 milimoli) 2-metyloamino-5-chlorobenzofenonu i 10 g (71,4 milimola) chlorowodoru estru etylowego glicyny w 70 ml pirydyny ogrzewa się do temperatury wrzenia. Część pirydyny

(10 ml) oddestylowuje się wstępnie i ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu 16 godzin. Następnie utrzymując stałą objętość przez dodawanie świeżego rozpuszczalnika, 60 ml pirydyny oddestylowuje się w ciągu 6 godzin. Następnie pirydynę usuwa się w próżni i pozostałość ekstrahuje 100 ml wody i 100 ml eteru. Warstwę eterową przemywa się najpierw wodą, a następnie suszy i traktuje węglem aktywnym. Otrzymany żółty roztwór zagęszcza się w próżni otrzymując olej, który po krystalizacji z metanolem daje nieco produktu wyjściowego. Ług macierzysty zagęszcza się w próżni do oleju i krystalizuje z eteru otrzymując

7-chloro-1-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on, o temperaturze topnienia 123—124°. Otrzymuje się także frakcję, o temperaturze topnienia 121—123°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Roztwór mieszaniny 231,5 g (1 mol) 2-amino-5-chlorobenzofenonu i 231,5 g (1,2 mola) chlorku p-tolilosulfonylu w 1 litrze pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godzin. Następnie oddestylowuje się 5 ml pirydyny i pozostałość wlewa do wody i miesza aż do zestalenia produktu reakcji. Stały produkt odsącza się i rozpuszcza w 600 ml wrzącego benzenu i przeprowadza w sól przez ostrożne dodawanie 150 ml 40%-owego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszanie i ogrzewanie kontynuuje się w ciągu 1 godziny wytrącając sól sodową w postaci stałej masy, która przy dalszym mieszanu staje się kremowo zabarwioną pastą. Zawiesinę ochładza się do temperatury 25°, sączy, przemywa pięcioma porcjami po 200 ml benzenu i następnie trzema porcjami po 200 ml wody. Sól sodową 2-(p-tolilosulfonamido)-5-chlorobenzofenonu suszy się w próżni w temperaturze 80° otrzymując 348,5 g kremowej barwy proszku. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny dwumetyloformamidu i chloroformu tworzy on żółtawe igły, o temperaturze topnienia 298—299°.

Część opisanej wyżej soli sodowej rozpuszcza się w gorącym 2n wodorotlenku sodowym. Roztwór ochładza się, przesącza i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Osad zostala się, odsącza, przemywa wodą i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się z prawie ilościową wydajnością igły 2-(p-tolilosulfonamido)-5-chlorobenzofenonu, o temperaturze topnienia 120—121°.

Roztwór 15,5 g (0,0413 mola) 2-(p-tosyloamido)-5-chlorobenzofenonu w 200 ml toluenu su-

szy się przez oddestylowanie 50 ml toluenu. Roztwór ochładza się do 65 ml i dodaje 11,5 ml roztworu 10 g sodu w 100 ml metanolu. Z jasno żółtego roztworu wytrąca się szybko kremowo zabarwiona sól. Metanol oddestylowuje się i mieszaninę reakcyjną ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny dla zapewnienia całkowitego utworzenia się soli sodowej. Pod koniec okresu ogrzewania pod chłodnicą zwrotną oddestylowuje się 10 ml toluenu w celu usunięcia wszelkich pozostałości metanolu. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 4,6 ml (0,066 mola) siarczanu dwumetylu i ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną oraz mieszaninę kontynuuje się w ciągu 1 godziny i 20 minut. Nadmiar siarczanu dwumetylu rozkłada się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną z 100 ml 3n wodorotlenku sodowego w ciągu 1½ godziny. Mieszaninę ochładza się i warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i zagęszcza w próżni. Pozostałość krystalizuje z mieszaniny benzenu i eteru naftowego dając 2-(N-metylo-p-tolilosulfonamido)-5-chlorobenzofenon, jako bezbarwne igły, o temperaturze topnienia 151—152°.

Do 200 ml 70% kwasu siarkowego ogrzanego do temperatury 105° dodaje się 10 g 2-(N-metylo-p-tolilosulfonamido)-5-chlorobenzofenonu. Ogrzewanie przedłuża się i mieszaninę miesza aż do otrzymania klarownego roztworu. To trwa około 8 minut, ogrzewanie przerywa się w temperaturze 145°. Klarowny roztwór wylewa się do 1 litra rozdrobnionego lodu i rozcieńcza wodą. Żółty produkt reakcji odsąca się, przemywa dokładnie wodą i suszy. Przy krystalizacji z metanolu otrzymuje się żółte graniastosłupy (temperatura topnienia 93—94°), lub igły 2-metyloamino-5-chlorobenzofenonu, o temperaturze topnienia 95—96°.

W analogiczny sposób, jak opisano powyżej, otrzymuje się następujące związki:

1-metylo-7-chloro-5-(2-chlorofenylo)-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 135—138°.

1-metylo-7-chloro-5-(o-tolilo)-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 137—139°.

1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; białe graniastosłupy; temperatura topnienia 153,5—155,5°.

1-metylo-7-nitro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; igły; temperatura topnienia 156—157°.

1-benzylo-7-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzo-

dwuzazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 174—175°.

7-chloro-1-etylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; bezbarwne graniastosłupy; temperatura topnienia 127—128°.

7-chloro-5-(2-metoksyfenylo)-1-metylo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 161—162°.

7-chloro-1-metylo-5-(2-fluorofenylo)-3H-1,4-benzodwuzazepin-2-on; olej, który nie daje się krystalizować.

7-bromo-1-metylo-5-(2-fluorofenylo)-3H-1,4-benzodwuzazepin-2-on; bezbarwne igły; temperatura topnienia 132—132,5°.

Przykład XXIII. Roztwór 11,6 g 2-amino-4-chlorobenzofenonu i 10,5 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 25 ml pirydyny miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Dodaje się dodatkowo 4,0 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 25 ml pirydyny i następnie 25 ml rozpuszczalnika oddestylowuje się. Otrzymaną ciemną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną dalsze 2 godziny i następnie rozcieńcza wodą. Ekstrakcja benzenem daje po trzykrotnym przemyciu wodą, stały produkt, o temperaturze topnienia 211—213°, który wydziela się z roztworu benzenowego i odsąca. Odparowanie przesącza i krystalizacja pozostałości z około 45 ml etanolu w temperaturze 0° daje drugi rzut o tej samej temperaturze topnienia. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się czysty 8-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on, o temperaturze topnienia 214—215°, który tworzy szare heksagonalne graniastosłupy.

Stosowany jako produkt wyjściowy 2-amino-4-chlorobenzofenon otrzymuje się w następujący sposób:

Roztwór 100 g kwasu 4-chloroantranilowego w 500 ml bezwodnika octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut; następnie oddestylowuje się około 300 ml mieszaniny kwasu octowego i bezwodnika octowego pod normalnym ciśnieniem i stałą pozostałość rozpuszcza w 500 ml gorącego benzenu. Roztwór zagęszcza się do około 200 ml i ciągle jeszcze gorący traktuje 250 ml eteru naftowego (60—70°). Po pozostawieniu na cztery godziny w temperaturze 0°, wytrącony 2-metylo-7-chloro-4H-3,1-benzoksazyn-4-on zbiera się na lejek, przemywa 3 razy 200 ml heksanu i suszy w próżni w temperaturze 65°.

Najpierw przyrządza się w zwykły sposób roztwór bromku fenylomagnezowego stosując

12,35 g magnezu, 76,0 g świeżo destylowanego bromobenzenu i 250 ml bezwodnego eteru. Roztwór ten mieszając stale i ciłując w kapleli lodowej w ciągu jednej godziny dodaje się do roztworu 94,15 g 2-metylo-7-chloro-4H-3,1-benzoksazyn-4-onu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i następnie wlewa do mieszaniny 112 g chlorku amonowego i 900 g rozdrobnionego lodu. Mieszaninę pozostawia się na pół godziny i miesza się od czasu do czasu. Następnie produkt reakcji ekstrahuje się 3 porcjami po 500 ml benzenu. Po przemyciu warstwy benzenowej dokładnie wodą i po wysuszeniu nad siarczanem sodowym rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni w temperaturze 65° otrzymując stałą pozostałość, którą hydrolizuje się natychmiast przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny w 500 ml metanolu i 500 ml roztworu wodorotlenku sodowego. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się w 3 lejkach rozdzielczych ogółem 2 litrami benzenu. Po przemyciu ekstraktu benzenowego wodą i po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni w temperaturze 65° otrzymując brunatny olej, który rozpuszcza się w eterze naftowym (60—70°) i oczyszcza przez chromatografowanie na 580 g tlenku glinowego („Woelm” obojętny; II stopień). Jako czynnik eluujący stosuje się eter. Pierwsze 4 frakcje (600 ml) zawierają 2-amino-4-chlorobenzofenon, który krystalizuje z heksanu w temperaturze 0°; temperatura topnienia 84—85°; lekko żółte igły.

Przykład XXIV. 2,0 g 2-amino-4'-trójfluorometylobenzofenonu traktuje się chlorowodorkiem estru etylowego glicyny, jak opisano wyżej w celu otrzymania 8-trójfluorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2 (1H) -onu. Krystalizacja surowego produktu reakcji z mieszaniny eteru i heksanu daje krystaliczny 5- (4-trójfluorometylofenilo) -3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H) -on, przekrystalizowanie z mieszaniny benzen/acetone daje czysty związek o temperaturze topnienia 219—220° (bezbarwne igły).

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Roztwór bromku p-trójfluorometylofenylomagnezowego sporządzony z 5,55 g magnezu i 50,0 g p-bromobenzotrójfluorku i 100 ml bezwodnego eteru dodaje się mieszając w ciągu 3 godzin w temperaturze 20° do roztworu 33,0 g 2-metylo-4H-3,1-benzoksazyn-4-onu w 300 ml chlor-

ku metylenu. Po wymieszaniu w temperaturze pokojowej w ciągu pół godziny, mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny 50 g chlorku amonowego w 500 ml lodu. Mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy zagęszcza się i otrzymuje surowy produkt, który hydrolizuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z mieszaniną 300 ml etanolu i 300 ml 3n wodorotlenku sodowego. Ekstrakcja z eterem naftowym (60—70°) daje żółty osad. Chromatografowanie rozpuszczonego produktu w eterze naftowym na 200 g obojętnego tlenku glinowego (II stopień aktywności; zawierającego 3% wody) daje przy eluowaniu eterem naftowym (60—70°) i mieszaniną eteru naftowego (60—70°) i eteru, 11,61 g 2-amino-4'-trójfluorometylobenzofenonu w postaci żółtej masy. Krystalizacja z 150 ml heksanu daje czysty produkt, o temperaturze topnienia 97—99° (żółte igły). Próbką analityczną topnieje w temperaturze 99—100°.

Przykład XXV. 2,00 g trójamino-3'-trójfluorometylobenzofenonu traktuje się chlorowodorkiem estru etylowego glicyny, jak opisano wyżej, w celu utworzenia 8-trójfluorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-onu. Krystalizacja surowego produktu reakcji za pomocą benzenu i eteru daje surowy produkt o temperaturze topnienia 200—205°. Ten produkt rozpuszcza się w 20 ml acetonu, przesącza na kolumnie z 5 g obojętnego tlenku glinowego (II stopień aktywności; to jest zawierającego 3% wody) i następnie przekrystalizowuje z mieszaniny aceton/benzen. Otrzy-

muje się czysty 5-(3-trójfluorometylofenilo)-3H-1,4 benzodwuażepin-2(1H)-on, o temperaturze topnienia 204—205° (bezbarwne, płaskie igły).

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Roztwór bromku m-trójfluorometylofenylomagnezowego, otrzymanego z 5,55 g magnezu, 50 g trójfluorku m-bromobenzolu i 100 ml bezwodnego eteru dodaje się mieszając w okresie 3 godzin w temperaturze 20° do roztworu 33,0 g 2-metylo-4H-3,1-benzoksazyn-4-onu w 300 ml chlorku metylenu. Po mieszanii w temperaturze pokojowej przez dalsze pół godziny mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny 50 g chlorku amonowego i 500 g lodu i pozostawia na noc. Surowy produkt, otrzymany w zwykły sposób przez ekstrakcję eterem i odparowanie rozpuszczalnika poddaje się hydrolizie przez ogrzewanie w ciągu godziny z mie-

zszaninę 250 ml etanolu i 250 ml 3n roztworu wodorotlenku sodowego. Po dodaniu 200 ml wody tworzy się żółty osad, który odsadza się i przemywa 50%-owym etanolem, a następnie eterem. Ekstrakcja przesącza eterem daje stały surowy produkt, który chromatografuje się za pomocą 580 g obojętnego tlenku glinowego (III stopień aktywności; to jest zawierającego 6% wody). Po eluowaniu niezidentyfikowanego produktu eterem naftowym (60–70°), żółty 2-amino-3-trójklorometylobenzofenon, o temperaturze topnienia 89–92°, można wyeluować mieszaniną eteru naftowego (60–70°) i eteru (9:1). Krystalizacja z mieszaniny 5 ml eteru i 50 ml eteru naftowego (60–70°) daje czystą aminę, o temperaturze topnienia 97–99° (żółte igły).

Przykład XXVI. Roztwór 8,8 g 2-amino-6-chlorobenzofenonu i 8,0 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 90 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godziny. Około 10 ml pirydyny oddestylowuje się i następnie dodaje 8 ml chlorowodoru estru etylowego glicyny i 10 ml pirydyny. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się ogółem w ciągu 11 godzin. Pirydynę oddestylowuje się w próżni i pozostałość ekstrahuje wodą i benzenem. Stały materiał tworzący zawieszinę w obu fazach odsadza się i suszy. Przekryształizowanie z mieszaniny octanu etylu i heksanu daje 6-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on, temperatura topnienia 243,5–245°. Drugi rzut (temperatura topnienia 241–243°) otrzymuje się z warstwy benzenowej. Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Roztwór 75 g kwasu 2-acetamido-6-chlorobenzoowego w 300 ml bezwodnika octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się do suchości w próżni i pozostałość krystalizuje z mieszaniny benzenu i heksanu otrzymując 5-chloro-2-metylo-4H-3,1-benzoksazyn-4-on; temperatura topnienia 142–147°. Przekryształizowanie z mieszaniny benzen/heksan podwyższa temperaturę topnienia do 143–146°.

Odczynnik Grignard'a sporządzony z 23,6 bromobenzenu i 3,9 magnezu w 400 ml eteru dodaje się powoli do chłodzonej lodem zawiesiny 29,3 g 5-chloro-2-metylo-4H-3,1-benzoksazyn-4-onu w 450 ml benzenu i 150 ml eteru przy mieszaniu w ciągu godziny w kąpeli lodowej po dodaniu odczynnika Grignard'a jest zakończona i następnie miesza się jeszcze godzinę w temperaturze pokojowej. Po ochłodzeniu do

temperatury 0° w kąpeli lodowej, związek kompleksowy magnezu rozkłada się przez ostrożne dodawanie 250 ml 2n kwasu solnego. Białe osady odsadza się. Wydziela się warstwę organiczną i przemywa stopniowo wodą, rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i wodą, następnie suszy się nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik usuwa przez destylację próżniową. Pozostały olej surowego 2-acetamido-6-chlorobenzofenonu poddaje się hydrolizie przez ogrzewanie w ciągu 3 godzin w 500 ml etanolu i 250 ml 6n kwasu solnego. Po zagęszczeniu do suchości w próżni białą krystaliczną pozostałość zarabia się wodą na papkę, alkalizuje amoniakiem i ekstrahuje benzenem.

Krystalizacja z heksanu daje 2-amino-6-chlorobenzofenon, temperatura topnienia 101–102,5°. Przekryształizowanie nie zmienia temperatury topnienia.

Przykład XXVII. Roztwór 5,0 g 2-amino-3-chlorobenzofenonu i 8,8 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 60 ml pirydyny zawierającej 3 krople piperydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni i pozostałość ekstrahuje benzenem i wodą. Warstwę benzenową suszy się nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni do suchości. Pozostałość krystalizuje z mieszaniny benzen/heksan dając 9-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 173–175°. Ciemny produkt odbarwia się w acetonie i następnie krystalizuje z mieszaniny benzen/heksan dając surowy produkt; temperatura topnienia 174,5–176,5°.

Przykład XXVIII. 112 g 2-amino-2',5'-dwuchlorobenzofenonu rozpuszcza się w roztworze 180 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 500 ml pirydyny i 5 ml piperydyny. Po ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, rozpuszczalnik odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w eterze i wyciąg eterowy przemywa wodą. Fazę eterową powtórnie ekstrahuje się 2n kwasem solnym przez co wydziela się sól 7-chloro-5-(2-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-onu z nieprzereagowanego ketonu, który pozostaje w eterze i można go odzyskać. Kwaśny wodny roztwór zobojętnia się i ekstrahuje eterem otrzymując 7-chloro-5-(2-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuażepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 199–201° (po krystalizacji z metanolem). Stosowany jako materiał wyjściowy 2-amino-2'-5'-dwuchlorobenzofenon otrzymuje się następująco:

600 g chlorku o-chlorobenzoilu ogrzewa się

do temperatury 110° w 5 litrowej kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w termometr, mieszadło mechaniczne i chłodnicę zwrotną. Dodaje się mieszając 175 g p-chloroaniliny. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 180° i dodaje 230 g chlorku cynku. Temperatura podnosi się teraz stopniowo do 220—230° aż do ustania wydzielania się chlorowodoru (1—2 godzin). Po ochłodzeniu do temperatury 120° dodaje się ostrożnie wody i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Warstwę wodną dekantuje się na gorąco i tę czynność powtarza się 2 lub 3 razy.

Nierozpuszczalną w wodzie brunatną masę ogrzewa się z mieszaniną 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 wody z lodem, mieszaninę ekstrahuje eterem i wyciąg eterowy zobojętnia 2n wodorotlenkiem sodowym. Zagęszczenie roztworu eterowego i dodanie małej ilości eteru naftowego daje żółte kryształy 2-amino-2',5'-dwuchlorobenzofenonu (temperatura topnienia 85—88°). Przekryształizowanie z mieszaniny eter/eter naftowy daje czysty związek; temperatura topnienia 88—89°.

Przykład XXIX. 9,0 g 2-amino-5-chloro-2'-metylobenzofenonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 50 ml pirydyny 40 g chlorowodoru estru etylowego glicyny i 1 ml piperydyny w ciągu 19 godzin. Rozpuszczalnik usuwa się w próżni i pozostałość traktuje wodą i eterem. Wyciąg eterowy przemymy się wodą i w końcu ekstrahuje 2n kwasem solnym. Z eteru można odzyskać nieprzereagowany keton, podczas gdy kwasowy wyciąg po zobojętnieniu daje 7-chloro-5-(o-tolilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on, który ekstrahuje się eterem; temperatura topnienia 180—181° (przekryształizowany z eteru).

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

100 g chlorku o-tolilu ogrzewa się do temperatury 100° w trójszyjnej kolbie, zaopatrzonej w termometr, chłodnicę i mechaniczne mieszadło. Dodaje się 38 g p-chloroaniliny i mieszaninę ogrzewa się do 180° i w tej temperaturze dodaje 54 g chlorku cynku. Temperaturę podwyższa się do 230° w okresie 1 godziny i utrzymuje się w ciągu następnej godziny. Po ochłodzeniu do temperatury 120° ostrożnie dodaje się wody i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Gorącą warstwę wodną dekantuje się i proces powtarza 5 razy. Nierozpuszczony w wodzie materiał ogrzewa się w cią-

gu 17 godzin z mieszaniną 350 ml bromowodoru (48%) i 330 ml kwasu octowego. Ciemny roztwór ochładza się i wlewa do wody. Ekstrakcja eterem, przemycie eteru 2n wodorotlenkiem sodowym i odparowanie rozpuszczalnika daje ciemnobrunatny roztwór, który destyluje się przy ciśnieniu 0,2 mm. W temperaturze 150—160° zbiera się żółty olej. Próbkę oczyszcza się chromatografią gazową i zeskrobuje kryształy 2-amino-5-chloro-2'-metylobenzofenonu, który po przekryształizowaniu z heptanu topnieje w temperaturze 50—55°. Za pomocą tych zarodkowych kryształów kryształizuje w końcu całkowita ilość.

Przykład XXX. Roztwór 22,6 g 2-amino-4,5-dwumetylo-2'-chlorobenzofenonu i 24 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 200 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się wpięrow pod ciśnieniem atmosferycznym, następnie w próżni do suchości. Wyciąg eterowy suszy się nad siarczanem sodowym, zagęszcza w próżni do suchości i oleistą pozostałość krystalizuje z eteru otrzymując surowy produkt reakcji. Surowy produkt oczyszcza się przez ekstrahowanie zanieczyszczeń acetonem i przekryształizowanie nierozpuszczalnego produktu reakcji z rozcieńczonego alkoholu. Czysty 7,8-dwumetylo-5-(2-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on tworzy bezbarwne graniastokupy, o temperaturze topnienia 259—260°.

Przykład XXXI. Roztwór 3,5 g (15,4 milimola) 2-amido-4-metoksybenzofenonu i 3,2 g (22 milimoli) chlorowodoru estru etylowego glicyny w 75 ml bezwodnej pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po oddestylowaniu 25 ml pirydyny, dodaje się dodatkowo 3,2 g chlorowodoru estru etylowego glicyny i mieszaninę reakcyjną miesza pod chłodnicą zwrotną, ogółem w ciągu 15 godzin. Rozpuszczalnik usuwa się przez destylację w próżni i pozostałość ekstrahuje wodą i eterem. Warstwę eterową suszy się umieszczając do wysuszenia pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się z rozcieńczonego acetonitrylu dla odzyskania produktu wyjściowego. Zagęszczenie w próżni do suchości daje pozostałość, która krystalizuje z mieszaniny benzen/heksan dając 8 - metoksy - 5 - fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on; temperatura topnienia 180—184°. Przekryształizowanie z mieszaniny aceton/heksan podwyższa temperaturę topnienia do 186—188°.

Przykład XXXII. Roztwór 3,2 g 2-amino-

no-5-metoksybenzofenonu i 3,0 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 50 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Po destylacji 10 ml pirydyny dodaje się dodatkowo 3,0 g chlorowodoru estru etylowego glicyny i 10 ml pirydyny i ogrzewa w ciągu 16 godzin. Po zagęszczeniu w próżni do suchości, pozostałość ekstrahuje się benzenem i wodą. Warstwę benzenową suszy się i odparowuje w próżni do suchości otrzymując ciemną pozostałość. Krystalizacja z mieszaniny benzen/heksan daje surowy 7-metoksy-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 210,5—213°. Przekrystalizowanie z mieszaniny benzen/heksan daje czysty produkt, o temperaturze topnienia 217—218°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Odczynnik Grignard'a otrzymany z 24 g bromobenzenu i 3,6 g magnezu w 200 ml eteru dodaje się powoli mieszając w ciągu 90 minut do roztworu 27,1 g 2-metylo-6-metoksy-3,1-benzoksazyn-4-onu, rozpuszczonego w 375 ml bezwodnego benzenu i 125 ml eteru w temperaturze 0—5°. Mieszaninę reakcyjną miesza się w tej temperaturze w ciągu 30 minut, po czym dodaje odczynnik Grignard'a i doprowadza mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej. Następnie ochładza się ją w kąpieli z lodem i rozkłada 400 ml 2n kwasu solnego. Warstwę organiczną wydziela się następnie i zagęszcza do suchości w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 375 ml etanolu i 125 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację próżniową, pozostałość miesza się z rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje benzenem. Warstwę organiczną przemywa się następnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza do suchości w próżni, otrzymując żółto-brunatny olej. Pozostałość rozpuszcza się w 160 ml benzenu i 370 ml heksanu i przepuszcza przez kolumnę z 250 ml tlenku glinowego (obojętny o I stopniu aktywności). Eluowanie mieszaniną 1:2 i 2:1 benzen/heksan następnie benzenem daje surowy 2-amino-5-metoksybenzofenon. Krystalizacja z heksanu daje czysty produkt, o temperaturze topnienia 50—52°.

Przykład XXXIII. Roztwór 4,0 g 2-amino-5-hydroksybenzofenonu i 4,0 g chlorowodoru estru etylowego glicyny w 50 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Około 10 ml pirydyny następnie oddestylowuje się i dodaje dodatkowo 4,0 g

chlorowodoru estru etylowego glicyny i 10 ml pirydyny. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu ogółem 10 godzin. Rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni i pozostałość ekstrahuje benzenem i wodą. Żółto-brązowy osad nierozpuszczalny w obu fazach ciekłych odsąca się. Otrzymuje się surowy 7-hydroksy - 5 - fenyl-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 270—272°. Przekrystalizowanie z acetonitrylu daje produkt o temperaturze topnienia 289—291°. Dodatkowy drugi rzut o temperaturze topnienia 271—274° otrzymuje się przez zobojętnienie warstwy wodnej węglanem sodowym. Przekrystalizowanie z acetonitrylu podwyższa temperaturę topnienia do 282—284°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

5,4 g 2-amino-5-metoksybenzofenonu w 100 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. W czasie zagęszczania do suchości w próżni, wydziela się krystaliczny materiał. Pozostałość rozpuszcza się w około 100 ml wody i ostrożnie zobojętnia kwaśnym węglanem sodowym. Żółty krystaliczny produkt odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny benzen/heksan otrzymując 2-amino-5-hydroksybenzofenon; temperatura topnienia 127—128°.

Przykład XXXIV. Roztwór 23,15 g (0,1 mola) 2-amino-5-chlorobenzofenonu i 32,4 g (0,15 mola) chlorowodoru α -aminofenylooctanu etylu w 150 ml pirydyny ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 22 godzin, oddestylowuje od czasu do czasu pirydynę, zachowując przy tym stałą objętość przez dodawanie świeżej pirydyny. Pirydynę usuwa się w końcu w próżni i pozostały olej ekstrahuje się eterem i wodą. Nierozpuszczalny produkt odsąca się, przemywa wodą i eterem otrzymując żółty produkt, o temperaturze topnienia 255—257°, który ekstrahuje się najpierw acetonem i nierozpuszczalną pozostałość krystalizuje z acetonitrylu otrzymując płaskie, bezbarwne graniastosłupy 7-chloro-3,5-dwufenyl-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 269—270°.

Przykład XXXV. Roztwór 12,5 g (0,06 mola) chlorowodoru estru etylowego 1-tyrozyny i 9,3 g (0,04 mola) 2-amino-5-chlorobenzofenonu w 85 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu ogółem około 40 godzin. W przerwach oddestylowuje się nieco pirydyny zachowując stałą objętość przez dodatek świeżej pirydyny. Końcową mieszaninę

reakcyjną zagęszcza się w próżni i pozostałość ekstrahuje 150 ml eteru i 50 ml wody. Warstwę eterową ekstrahuje się dalej 50 ml wody i traktuje następnie 100 ml 1,5n kwasu solnego powodując utworzenie nierozpuszczalnego chlorowodoru, który odsąca się i przemywa eterem, a następnie traktuje roztworem 5n wodorotlenku amonowego. Uwolnioną zasadę ekstrahuje się eterem i roztwór eterowy przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu otrzymuje się stałą pozostałość. O ile nie daje się ona krystalizować powtarza się oczyszczanie poprzez nierozpuszczalny chlorowodorek. Otrzymaną w końcu zasadę krystalizuje się z mieszaniny eteru i eteru naftowego. Trzykrotne przekrystalizowanie z benzenu daje bezbarwne igły 7-chloro-5-fenilo-3-(4-hydroksybenzylo)-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 151—153°.

Przykład XXXVI. Zawiesinę 30 g d,l-metioniny w 200 ml bezwodnego metanolu nasycy się chlorowodorem, następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu godzin i zagęszcza w próżni. Pozostały olej zagęszcza się dwukrotnie z dodatkiem benzenu w celu usunięcia resztek metanolu i rozpuszcza w 150 ml pirydyny, 23,15 g (0,1 mola) 2-amino-5-chlorobenzofenonu dodaje się do roztworu, który ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Pirydynę usuwa się w próżni i pozostały olej krystalizuje z metanolu dając metioninę. Ług macierzysty zagęszcza się w próżni i krystalizuje z mieszaniny eteru i eteru naftowego. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 176°. Przekrystalizowanie z etanolu daje podłużne płytki 7-chloro-3-(2'-metylotioetylo)-5-fenilo-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 179—180°.

Przykład XXXVII. Mieszaninę 20 g (0,08 mola) 2-amino-5-chloro-2'-fluorobenzofenonu i 35 g (0,25 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 200 ml pirydyny zawierającej 0,5 ml piperydyny w ciągu 18 godzin. Mieszaninę destyluje się aż do odebrania 100 ml pirydyny i pozostałość wlewa do wody. Pozostałą pirydynę zobojętnia się rozcieńczonym kwasem solnym i produkt ekstrahuje dwiema porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Ekstrakty łączy się, przemywa wodą i nasycy roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i rozpuszczalnik usuwa pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej rozpuszcza się w acetonie, traktuje węglem ak-

tywnym, sączy i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i heksanu. Otrzymuje się 7-chloro-5-(2-fluorofenilo)-3H-1,4-benzodwiazepin-2H/on w postaci białych igieł; temperatura topnienia 205—206°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Mieszaninę 176 g (1,125 mola) chlorku o-fluorobenzoilu i 64 g (0,5 mola) p-chloroaniliny miesza się i ogrzewa do temperatury 180°. W tej temperaturze wprowadza się 87 g (0,64 mola) chlorku cynku, następnie temperaturę podnosi do 200—205° i pozostawia na 40 minut. Stop barwy złota oziębia się przez ostrożne dodawanie 500 ml 3n kwasu solnego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Kwaśny roztwór dekantuje się i ten proces powtarza 3 razy usuwając całkowicie kwas o-fluorobenzoesowy. Szarą ziarnistą pozostałość rozpuszcza się w 300 ml 75%-owego (objętościowo) kwasu siarkowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 minut do całkowitej hydrolizy. Gorący roztwór wlewa się do 1 kg lodu i rozcieńcza do dwóch litrów wodą. Związek organiczny ekstrahuje się czterema porcjami po 300 ml chlorku metylenu, który następnie przemywa się dwiema porcjami po 500 ml 3n kwasu solnego w celu usunięcia śladów p-chloroaniliny, trzema porcjami po 500 ml 5n roztworu wodorotlenku sodowego w celu usunięcia kwasu o-fluorobenzoesowego i w końcu dwiema porcjami po 200 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego. Wyciąg chlorku metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i rozpuszczalnik usuwa. Otrzymuje się surowy 2-amino-4-chloro-2'-fluorobenzofenon. Przekrystalizowanie z metanolu daje czysty produkt, tworzący żółte igły; temperatura topnienia 94—95°.

Przykład XXXVIII. Mieszaninę 15,9 g (0,0638 mola) 2-amino-5-chloro-3'-fluorobenzofenonu i 26,6 g (0,192 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 100 ml pirydyny zawierającej 0,3 ml piperydyny w ciągu 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1 litra wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu (3 × 200 ml). Wyciągi z chlorku metylenu łączy się, przemywa 3 × porcjami po 100 ml 1,5n kwasu solnego aż do usunięcia całej ilości pirydyny w postaci chlorowodoru i w końcu przemywa dwiema porcjami po 100 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego. Warstwę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i usuwa rozpuszczalnik. Pozostałość krystaliz-

zuje z acetonu dając białe graniastolupy 7-chloro - 5 - (3-fluorofenilo) - 3H - 1,4 - benzo-
dwuazepin-2(1H)-onu, temperatura topnienia
200—201°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się w sposób
następujący:

Mieszaninę 88 g (0,556 mola) chlorku m-fluorobenzoiłu i 32 g (0,25 mola) p-chloroaniliny miesza się i ogrzewa do temperatury 180°, w tej temperaturze wprowadza się 44 g (0,324 mola) chlorku cynku, następnie temperaturę podnosi się do 200—205° i utrzymuje ją w ciągu czterdziestu minut. Stop barwy złota chłodzi się przez ostrożne dodawanie 500 ml 3n kwasu solnego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Roztwór kwaśny dekantuje się i proces powtarza trzy razy w celu usunięcia całego kwasu m-fluorobenzoesowego. Szarą ziarnistą pozostałość rozpuszcza się w 300 ml 75% (objętościowo) kwasu siarkowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 minut do całkowitej hydrolizy. Gorący roztwór wylewa się do 1 kg lodu i rozcieńcza do dwóch litrów wody. Materiał organiczny ekstrahuje się czterema porcjami po 300 ml chlorku metylenu, który następnie przemywa się dwiema porcjami po 500 ml 3n kwasu solnego w celu usunięcia śladów p-chloroaniliny, trzema porcjami 5n roztworu wodorotlenku sodowego w celu usunięcia kwasu m-fluorobenzoesowego i w końcu dwiema porcjami nasyconego roztworu chlorku sodowego. Wyciąg z chlorkiem metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i rozpuszczalnik usuwa otrzymując surowy 2-amino-5-chloro - 3'-fluorobenzofenon. Przekrystalizowanie z metanolu daje czysty produkt, tworzący żółte igły; temperatura topnienia 90—91°.

Przykład XXXIX. Mieszaninę 8,5 g (0,029 mola) 2-amino-5-bromo-2'-fluorobenzofenonu i 8,3 g (0,06 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 75 ml pirydyny zawierającej 0,1 ml piperydyny w ciągu siedemnastu godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1 litra wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu (3 × 200 ml). Wyciągi po chlorku metylenu łączy się, przemywa trzy razy porcjami po 100 ml 1,5n kwasu solnego aż do usunięcia całej pirydyny w postaci chlorowodoru i dwiema porcjami po 100 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego. Warstwę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i usuwa rozpuszczalnik. Surowy produkt oddziela się od nieprzereagowane-

go aminobenzofenonu przez chromatografowanie na tlenku glinowym (III stopień aktywności), stosując benzen jako czynnik eluujący. Przekrystalizowanie frakcji o temperaturze topnienia 186—187° z mieszaniny aceton/eter naftowy daje białe igły 7-bromo-5-(fluorofenilo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu; temperatura topnienia 187—188°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Do mieszaniny 580 g (3,35 mola) chlorku o-fluorobenzoiłu i 265 g (1,54 mola) p-bromoaniliny w temperaturze 180° dodaje się mieszając 262 g (1,93 mola) chlorku cynku. Temperaturę podwyższa się do 195—205° i utrzymuje się w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się przez ostrożne dodawanie 500 ml 3n kwasu solnego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Roztwór kwaśny dekantuje się i proces powtarza trzy razy w celu usunięcia całego kwasu o-fluorobenzoesowego. Pozostałość hydrolizuje się w ciągu 20 godzin za pomocą 1 litra 60%-owego (objętościowo) kwasu siarkowego. Związek organiczny ekstrahuje się czterema porcjami po 300 ml chlorku metylenu, który następnie przemywa się dwoma porcjami po 500 ml 3n kwasu solnego w celu usunięcia śladów p-bromoaniliny, trzema porcjami po 500 ml 5n wodorotlenku sodowego dla usunięcia kwasu o-fluorobenzoesowego i w końcu dwoma porcjami po 200 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego. Wyciąg z chlorku etylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i rozpuszczalnik usuwa. Otrzymuje się surowy 2-amino-5-bromo-2'-fluorobenzofenon. Przekrystalizowanie z metanolu daje żółte igły; temperatura topnienia 101—102°.

W analogiczny sposób, jak opisano wyżej, otrzymuje się następujące związki:

8-nitro - 5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne graniastolupy; temperatura topnienia 252° (rozkład).

7-metylosulfinilo - 5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; żółte igły; temperatura topnienia 254° (rozkład).

2,5-bis-(trójfluorometylo) - 5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; bezbarwne płytki; temperatura topnienia 226—227°.

7-bromo-8-metoksy-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 260,5—261,5°.

7-chloro-5-(2-metoksyfenilo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 205,5—206,5°.

7-chloro-5-(2-hydroksyfenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on, temperatura topnienia 288—289°.

7-chloro-5-(3-metoksyfenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on; temperatura topnienia 219—221°.

7-chloro-5-(4-metoksyfenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on; temperatura topnienia 212—214°.

9-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on; żółte igły; temperatura topnienia 144—145°.

Przykład XL. 7,3 g 5-(2-trójtłuorometylofenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu rozpuszcza się w temperaturze 0° w 58,4 ml stężonego kwasu siarkowego. Do tego dodaje się w okresie około 15 minut 3,22 g azotanu potasowego mieszając. Po utrzymywaniu mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 0° w ciągu 30 minut utrzymuje się ją następnie w ciągu godziny w temperaturze 25°. W końcu ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 50°. Po stanie przez noc w temperaturze 25° żółty roztwór wlewa się do 250 g lodu i otrzymany osad odsadza się ostrożnie, przemywa wodą z rozcieńczonym roztworem amoniaku, rozcieńczonym kwasem octowym i wodą. Krystalizacja z mieszaniny aceton/benzen tak otrzymanego surowego produktu daje 7-nitro-5-(2'-trójtłuorometylofenilo)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on, o temperaturze topnienia 233—235° (mikrokryształiczny, nieznacznie zabarwiony na pomarańczowo). Z ługu macierzystego i przesącza może być otrzymany drugi rzut o temperaturze topnienia 231—233°. Próbkę analityczną otrzymuje się przez przekrystalizowanie z mieszaniny aceton/metanol. Otrzymuje się jasno-żółte graniastosłupy (heksagonalne), o temperaturze topnienia 233—234°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się w analityczny sposób, jak opisano w przykładzie XXXIX. Produkt tworzy prawie bezbarwne graniastosłupy o temperaturze topnienia 187—188°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzapiny, znamieny tym, że poddaje się reakcji pochodną benzofenonu o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza wodór, grupę alkilową, alkenylową lub aralkilową, R₂ oznacza wodór, grupę alkilową, alkoksyłową, trójtłuorometylową lub chlorowec a pierścień oznaczony liczbą I mo-

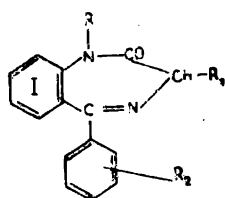
że być niepodstawiony, albo jednopodstawiony grupą trójtłuorometylową, lub jedno- albo dwupodstawiony grupami alkilowymi, alkoksyłowymi, alkilotio, hydroksyalkilotio, chlorowcem, grupą nitrową, aminową, alkilosulfinylową, alkilosulfonylową, wodorotlenową lub acyloaminową, z α-aminokwasem o ogólnym wzorze 3, w którym R₁ oznacza wodór, grupę alkilową, alkoksyalkilową, aryłową, hydroksyalkilową, alkilotioalkilową lub hydroksyalkilową lub funkcijną pochodną tego aminokwasu, przy czym otrzymany produkt może być poddany nitrowaniu, każda z grup nitrowych może być zredukowana do grupy aminowej i te ostatnie mogą być acylowane.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się benzofenon, w którym pierścień I jest jednopodstawiony w położeniu 5.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się benzofenon, w którym pierścień I jest podstawiony w położeniu 5 przez grupę alkilotio, alkilosulfinylową, alkilosulfonylową, trójtłuorometylową, chlorowec lub grupę nitrową.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że stosuje się benzofenon podstawiony w położeniu 2'.
5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że benzofenon o ogólnym wzorze 4, w którym R₃ oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkenylową, a R₄, R₅ i R₆ przedstawiają wodór, chlorowec lub niższą grupę alkilową, poddaje się reakcji z α-aminokwasem o ogólnym wzorze 5 lub niższym estrem alkilowym tego kwasu, przy czym R₇ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową.
6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że benzofenon o ogólnym wzorze 6, w którym R₈ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową i jeden z podstawników oznaczony jako R₉ jest grupą trójtłuorometylową, a drugi oznacza wodór poddaje się reakcji z α-aminokwasem o ogólnym wzorze 5, lub z estrem tego kwasu, przy czym R₇ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową.
7. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że benzofenon o ogólnym wzorze 7, w którym R₈ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, a R₁₀ oznacza niższą grupę alkilotio, niższą grupę hydroksyalkilotio, niższą grupę alkilosulfinylową lub niższą grupę alkilosulfonylową, a R₁₁ oznacza wodór lub chlorowec, poddaje się reakcji z α-amino-

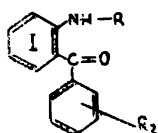
- kwasem o ogólnym wzorze 5 albo z estrem tego kwasu, przy czym R_7 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową.
8. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że benzofenon o ogólnym wzorze 8, w którym R_8 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_{12} i R_{13} oznaczają wodór, chlorowec, grupę aminową, niższą grupę acyloaminową lub nitrową, a przynajmniej jeden z R_{12} i R_{13} oznacza grupę zawierającą azot, R_{14} natomiast oznacza wodór lub chlorowec, poddaje się reakcji z α -aminokwasem o ogólnym wzorze 5 lub z estrem tego kwasu, przy czym R_7 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową.
 9. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że 2-amino-5-chlorobenzofenon poddaje się reakcji z glicyną lub jej estrem.
 10. Sposób według zastrz. 8, znamienny tym, że 2-amino-5-nitrobenzofenon poddaje się reakcji z glicyną lub jej estrem.
 11. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że 2-amino-5-trójkfluorometylobenzofenon poddaje się reakcji z glicyną lub jej estrem.
 12. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 2-metyloamino-5-chlorobenzofenon poddaje się reakcji z glicyną lub jej estrem.
 13. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 2-metyloamino-5-nitrobenzofenon poddaje się reakcji z glicyną lub jej estrem.
 14. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że 2-amino-5-2'-dwuchlorobenzofenon poddaje się reakcji z glicyną lub jej estrem.
 15. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 2-metyloamino-5,2-dwuchlorobenzofenon poddaje się reakcji z glicyną lub jej estrem.
 16. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 2-metyloamino-5-nitro-2'-trójkfluorometylobenzofenon poddaje się reakcji z glicyną lub jej estrem.
 17. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że 2-amino-5-chloro-2'-fluorobenzofenon poddaje się reakcji z glicyną lub jej estrem.
 18. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że 2-amino-5-bromo-2'-fluorobenzofenon poddaje się reakcji z glicyną lub jej estrem.
 19. Sposób według zastrz. 1—18, znamienny tym, że kondensację prowadzi się w obecności zasad szeregu pirydyny, chinoliny lub piperydyny.
 20. Sposób według zastrz. 19, znamienny tym, że stosuje się pirydynę.
 21. Sposób według zastrz. 19 lub 20, znamienny tym, że stosuje się sól addycyjną zasady z kwasami.
 22. Sposób według zastrz. 1—18, znamienny tym, że stosuje się α -aminokwas lub jego funkcyjną pochodną w postaci addycyjnej soli z kwasami.

F. Hoffmann-La Roche & Co
Aktiengesellschaft

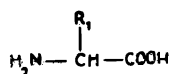
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



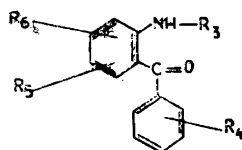
Wzór 1



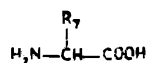
Wzór 2



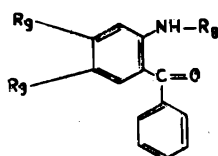
Wzór 3



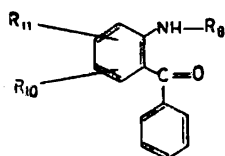
Wzór 4



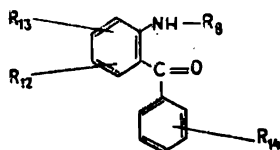
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8