

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 97325

MKP C07d 51/06

Int.Cl² C07D 237/30

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 25.04.74 (P. 170581)

Pierwszeństwo: 27.04.73 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1979

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonu o wzorze 1, w którym X oznacza jeden lub dwa podstawniki jednakowe lub różne, takie jak atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupa wodorotlenowa, grupa aminowa, niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa jedno- lub dwualkiloaminowa, grupa karbamylowa, niższa grupa jedno- lub dwualkilokarbamylowa lub grupa karboksylowa, jak również jego addycyjnych soli z kwasami mineralnymi.

Z opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 3557108, 3709886 i belgijskiego opisu patentowego nr 746751 znane jest stosowanie dwuwodoroftalazynonów jako związków pośrednich do wytwarzania związków heterocyklicznych o właściwościach farmakologicznych.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3557108 przedstawiony jest sposób wytwarzania 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonu, polegający na reakcji chlorku 0-bromometylobenzoilowego z 1,2-dwuacetylohydrazyną w obecności trójetyloaminy. Otrzymuje się 2,3-dwuacetylo-3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynon, po czym związek ten poddaje się hydrolizie za pomocą mineralnych kwasów, otrzymując 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynon. Powyższa metoda jest jednak niedogodna do stosowania w skali półtechnicznej i przemysłowej. Jedną z ujemnych cech tego procesu jest stosowanie wyjściowych substancji, w skład których wchodzi chlorowcopochodne wywierające ujemny wpływ na trwałość substratów i możliwość ich magazynowania. Inną niedogodnością jest duży koszt wyjściowych substancji i niezbyt wysokie wydajności, zwłaszcza wtedy, gdy proces prowadzi się na skalę większą niż laboratoryjna.

1(2H)-ftalazynon jest dogodną, dostępną na rynku substancją, którą można by stosować jako produkt wyjściowy do wytwarzania 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonu. Jednak według danych literaturowych, w próbach redukcji 1(2H)-ftalazynonu do 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonu za pomocą metali zawsze uzyskiwano złe wyniki. Informacje te zawarte są np. w następujących publikacjach: A.Drapsky i inni, J.Prakt.Chem. 146, 307 (1936) i S.Gabriel i inni, Chem.Ber. 26, 521 (1893). Czynnikiem redukującym w tych próbach był cynk w stę-

żonym kwasie solnym albo wodorotlenku sodowym. W wyniku reakcji pierścien ftalazynowy ulega zmniejszeniu, przy czym powstawała pochodna izoindoliny lub 2-aminoizoindoliny. Podobnie, w reakcjach katalitycznego uwodorniania opisanych przez Bellasio i innych, Ann. Chim. 59, 443, 1969, uzyskano bardzo małe wydajności.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynony można wytwarzać z dużą wydajnością i bez żadnych ograniczeń dotyczących skali procesu, w reakcji redukcji, w określonych warunkach, związku o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie. Czynnikiem redukującym jest metal, taki jak cynk, cyna, glin lub żelazo w kwaśnym środowisku. Za pomocą wyżej wymienionych metali, a w szczególności cynku, można redukować z dużą wydajnością ftalazynony o ogólnym wzorze 2, do odpowiadających im 3,4-dwuwodoro-pochodnych, jeżeli stosuje się odpowiedni kwas, jego stężenie i temperaturę środowiska. W szczególności stwierdzono, że redukcję można korzystnie prowadzić, stosując jako kwaśne środowisko wodny roztwór kwasu chlorowodorowego o stężeniu mniejszym niż około 25% wagowo objętościowych lub roztwór tego kwasu w mieszaninie wody z mieszalnymi z wodą organicznymi rozpuszczalnikami w temperaturze około -5 do 30°C , korzystnie -5 do 10°C , albo też kwas siarkowy.

W przypadku stosowania kwasu siarkowego temperatura i stężenie nie muszą być tak dokładnie kontrolowane, ale korzystnie stosuje się temperaturę około -5 do 70°C i stężenie około 10–50% wagowo objętościowych. Ewentualnie, jako kwaśne środowisko można stosować niższy kwas alifatyczny, przy czym reakcję korzystnie jest prowadzić w temperaturze od około 20°C do temperatury wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną, a stężenie kwasu powinno wynosić około 5–60% wagowo objętościowych.

W powyższych warunkach, w odróżnieniu od znanych procesów, uwodornianie podwójnego wiązania w pozycjach 3, 4 ftalazynonu o wzorze 2, następuje bez zmniejszenia pierścienia.

Zgodnie z wynalazkiem, w celu przeprowadzenia redukcji za pomocą metali, do zawiesiny ftalazynonu o wzorze 2 w kwaśnym środowisku dodaje się mieszając kilka porcji wybranego metalu w postaci cienkich folii, granulek lub proszku, albo do mieszaniny zawiesiny ftalazynonu i metalicznego środka redukującego dodaje się mieszając kolejno kilka porcji mineralnego kwasu. Zwykle mieszaninę miesza się w ciągu 2–15 godzin w żądanej temperaturze, a następnie sączy się w temperaturze około 0 – 10°C .

Jeżeli kwaśne środowisko stanowi silny kwas mineralny, to wyodrębniony na filtrze surowy produkt jest addycyjną solą związku o wzorze 1. Produkt ten można następnie oczyścić za pomocą zwykłych metod, takich jak krystalizacja ze środowiska wodnego. Odpowiednie wolne zasady można łatwo otrzymać na drodze zobojętnienia wodnego, kwaśnego roztworu za pomocą alkalii, ekstrakcji chlorowcopochodnymi niższych węglowodorów i odparowania fazy organicznej. Ewentualnie, wolne zasady można bezpośrednio otrzymać na drodze redukcji w środowisku niższego kwasu alifatycznego i zobojętnienia mieszaniny reakcyjnej za pomocą alkalii.

P r z y k ł a d I. 47 g 1(2H)-ftalazynonu dysperguje się w mieszaninie 270 ml wody i 270 ml etanolu. Do zawiesiny dodaje się 830 ml stężonego kwasu solnego, aby stężenie kwasu w całej mieszaninie wynosiło około 22%. Następnie, silnie mieszając, w temperaturze około 0°C dodaje się małymi porcjami w ciągu około 2 godzin 52 g pyłu cynkowego, po czym miesza się jeszcze w ciągu następnych 4 godzin w temperaturze 0°C i odsącza się surowy produkt. Po przekrystalizowaniu z wody otrzymuje się jednowodny chlorowodorek 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonu o sumarycznym wzorze $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$, w ilości 37 g, co stanowi 57% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 218 – 222°C .

P r z y k ł a d II. Do zawiesiny 146 g 1(2H)-ftalazynonu i 78 g pyłu cynkowego w 1 litrze wody dodaje się, mieszając, w ciągu 3 godzin 480 ml 18% kwasu solnego w temperaturze około 0°C . Następnie 39 g pyłu cynkowego i 240 ml stężonego kwasu solnego dodaje się do mieszaniny reakcyjnej w ciągu 2 godzin, po czym mieszanie kontynuuje się jeszcze w ciągu 8 godzin. Z kolei, do kolby reakcyjnej dodaje się 1,5 litra stężonego kwasu solnego oraz 39 g pyłu cynkowego i mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu około 3 godzin. Substancję stałą odsącza się i przemywa 350 ml 20% kwasu solnego. W wyniku krystalizacji z wody uzyskuje się 183 g jednowodnego chlorowodoru 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonu co stanowi 90% wydajności teoretycznej.

Wolną zasadę można otrzymać z ilościową wydajnością działając na chlorowodorek ftalazynonu wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i ekstrahując za pomocą chloroformu.

P r z y k ł a d III. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie II, lecz prowadząc reakcję w temperaturze około 10°C zamiast 0°C , uzyskuje się jednowodny chlorowodorek 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonu z wydajnością wynoszącą 68% wydajności teoretycznej.

P r z y k ł a d IV. 61,5 g 1(2H)-ftalazynonu i 38 g pyłu cynkowego dysperguje się w 500 ml wody, po czym w temperaturze 0°C wkrapla się 150 g kwasu siarkowego. Dodawanie kwasu kończy się po upływie około 2 godzin, po czym mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu następnych 8 godzin w temperaturze 0°C . Surowy, stały produkt wyodrębnia się przez odsączenie osadu i oczyszcza na drodze krystalizacji z wody. Otrzymuje się jednowodny siarczan 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonu o sumarycznym wzorze $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ i temperaturze topnienia 174 – 178°C . Otrzymuje się 52,4 g produktu, co stanowi 59% wydajności teoretycznej.

P r z y k ł a d V. 61,5 g 1(2H)-ftalazynonu dysperguje się z 38 g pyłu cynkowego w 500 ml wody, po czym do mieszaniny dodaje się w ciągu około 2 godzin 200 g kwasu siarkowego, utrzymując temperaturę 30°C. Mieszanie kontynuuje się w ciągu następnych 5 godzin, po czym produkt wyodrębnia się analogicznie jak w przykładzie IV. Otrzymuje się jednowodny siarczan 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonu w ilości 77 gramów, co stanowi 87% wydajności teoretycznej.

P r z y k ł a d VI. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie IV, lecz utrzymując temperaturę 50°C, uzyskuje się produkt z wydajnością równą 83% wydajności teoretycznej.

P r z y k ł a d VII. 61,5 g 1(2H)-ftalazynonu i 38 g pyłu cynkowego dysperguje się w 500 ml wody i wkrapla 105 g stężonego kwasu siarkowego, utrzymując temperaturę około 70°C. Po zakończeniu dodawania kwasu, mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 70°C w ciągu 3 godzin, po czym produkt wyodrębnia się analogicznie jak w przykładzie IV. Otrzymuje się 58 g produktu, co stanowi 69% wydajności teoretycznej.

P r z y k ł a d VIII. 49 g 1(2H)-ftalazynonu i 40 g pyłu cynkowego dysperguje się w 200 ml wody, po czym miesza się i ogrzewa do temperatury 40–50°C. Następnie w ciągu około 2 godzin dodaje się 200 ml kwasu octowego i mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 10 godzin w temperaturze 60–65°C. Gorącą mieszaninę sączy się, przesącz chłodzi i zobojętnia za pomocą rozcieńczonego wodorotlenku sodowego. Wytrącony osad oczyszcza się na drodze krystalizacji z wody. Otrzymuje się 40 g produktu, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

P r z y k ł a d IX. Zawiesinę 49 g 1(2H)-ftalazynonu i 40 g proszku cynkowego w 700 ml 10% kwasu octowego ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Gorącą mieszaninę reakcyjną sączy się i po ochłodzeniu zobojętnia rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym. Wytrąca się surowy, stały produkt, który oczyszcza się za pomocą krystalizacji z wody. Otrzymuje się 38 g produktu, co stanowi 76% wydajności teoretycznej.

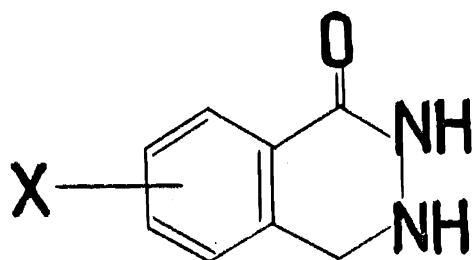
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 3,4-dwuwodoro-1(2H)-ftalazynonów o wzorze 1, w którym X oznacza jeden lub dwa podstawniki jednakowe lub różne, takie jak atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupa wodorotlenowa, grupa aminowa, niższa grupa jedno- lub dwualkiloaminowa, grupa karbamylowa, niższa grupa jedno- lub dwualkilokarbamylowa lub grupa karboksylowa, albo addycyjnych soli tego związku z kwasami mineralnymi, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji metalem, takim jak cynk, glin, cyna lub żelazo, w środowisku roztworu kwasu solnego w wodzie albo w mieszających się z wodą rozpuszczalnikach organicznych, o stężeniu mniejszym niż 250 g/litr, w temperaturze –5° do 30°C, albo roztworu kwasu siarkowego w wodzie lub w mieszających się z wodą rozpuszczalnikach organicznych, o stężeniu 100–500 g/litr, w temperaturze –5° do 70°C, albo też wodnego roztworu niższych kwasów alifatycznych o stężeniu 50–600 g/litr, w temperaturze od 20°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną.

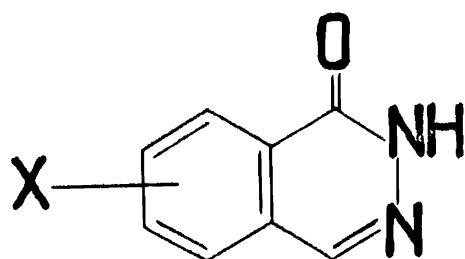
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w roztworze kwasu solnego w wodnym roztworze niższego alkanolu, w temperaturze –5° do 10°C, przy czym stężenie kwasu jest mniejsze niż 250 g/litr.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w roztworze kwasu siarkowego w wodnym roztworze niższego alkanolu.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w wodnym roztworze kwasu octowego.



Wzór 1



Wzór 2