

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46478

Kl. 12 o, 5/03
Kl. internat. C 07 c

N. V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken
v/h Brocades — Stheeman & Pharmacia

Meppel, Holandia

Sposób wytwarzania pochodnych 5-hydroksydwubenzocykloheptanu

Patent trwa od dnia 28. marca 1960 r.

Pierwszeństwo: 1 kwietnia 1959 r. (Holandia).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 5-hydroksydwubenzocykloheptanu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ albo grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$, a R_1 — atom chlorowca albo grupę alkilową o 1—4 atomach węgla. R_2 — atom wodoru, atom chlorowca albo grupę alkilową o 1—4 atomach węgla.

Sposób według wynalazku polega na wytworzeniu ze związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie lub odpowiedniego halogenku kwasowego, keto- przez zamknięcie pierścienia, redukcji utworzonego ketonu do odpowiedniego alkoholu i ewentualnie odwodornieniu grupy $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ albo przed zamknięciem pierścienia, albo między zamknięciem pierścienia i redukcją ketonu albo po redukcji ketonu.

Jako chlorowce podstawniki wchodzi w rachubę przede wszystkim chlor i brom, a jako grupy alkilowe, zwłaszcza metylowa, etylowa,

propylowa, izopropylowa, butylowa i trzeciorzęd. butylowa.

Otrzymywanie ketonu przez zamknięcie pierścienia stosowane w tym sposobie zostało już opisane przez T. W. Campbell i inni w Helv. Chim. Acta 36, 1489 (1953) dla reakcji nitrowanych związków dwufenyloetanowych. Badacze ci zastosowali przy tym kwas polifosforowy jako środek powodujący zamknięcie pierścienia.

Możliwe jest również przeprowadzenie zamknięcia pierścienia z wysoką wydajnością przez to, że wytwarza się najpierw chlorek kwasowy z kwasu karboksylowego i chlorku tionyli i ten przeprowadza w keton pod wpływem katalizatorów Friedel — Craftsa.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, w których X oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$ otrzymuje się według normalnie przyjętych metod, korzystnie przez przeprowadzenie grupy $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ w grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$ w ketonach wytworzonych wyżej opisanym sposobem.

Ketony przeprowadza się następnie przez redukcję w odpowiednie alkohole.

Przeprowadzenie grupy $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ w grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$ można osiągnąć również we wcześniejszym stadium w ten sposób, że grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ kwasu 1,2-dwufenyloetanokarboksylowego zastosowanego jako materiał wyjściowy przeprowadza się w grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$. W tym przypadku napotyka się jednak na większe trudności. W końcu, redukcję można przeprowadzić również po utworzeniu ketonu, a następnie przeprowadzać grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ w grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Podstawione kwasy 1,2-dwufenyloetanokarboksylowe stosowane jako substancje wyjściowe można wytworzyć w ten sposób, że kwas fenylooctowy kondensuje się z bezwodnikiem kwasu ftalowego, przy czym następuje odkarboksylowanie, produkt reakcji zmydla się, a utworzony przy tym enol redukuje się jodowodorem i fosforem. Podstawniki mogą znajdować się w kwasie fenylooctowym, w bezwodniku kwasu ftalowego lub w obydwu.

Związki odpowiadające w sposobie według wynalazku karbinolom, w których rdzenie fenylowe nie są podstawione, są już znane. Znałe są również dwubenzo $-(a, d)-$ 1,4-cykloheptadienon-5 o temperaturze topnienia 90°C z pracy I. H. Klinkhamera Uniwersytet w Lipsku (1951) oraz z pracy W. Treibsa i H. J. Klinkhamera Ber. 84, 671 (1951). Dwubenzo $-(a, e)-$ 1,3,5-cykloheptatrienon-5 jest opisany przez Treibsa i Klinkhamera o temperaturze topnienia 98°C oraz przez G. Berti, gazz. chim. Ital. 87, 293 (1957). I. J. Org. Chem. 22, 230 (1957), gdzie wymieniona temperatura topnienia wynosi 120°C .

Nowe związki posiadają działanie antybiotyczne. Są one również wartościowymi produktami wyjściowymi do wytwarzania związków typu eterów, będących również pochodnymi dwubenzocykloheptanu.

Wymienione związki wykazują między innymi silną aktywność antyhistaminową i antyacetylocholinową. Ich wytwarzanie stanowi przedmiot patentu nr 46479.

Nowe związki stosowane jako środki lecznicze można mieszać z odpowiednimi nośnikami i przeprowadzać w postać odpowiednią do użycia. Wynalazek objaśniają następujące przykłady:

Przykład I. W kolbie 500 ml zadaje się 110 ml 85% syropu fosforowego 160 g P_2O_5 w temperaturze 80°C , mieszając. Temperaturę

mieszaniny utrzymuje się na poziomie 100°C w ciągu 1 godziny, po czym ogrzewa dalej do 170°C . W tej temperaturze dodaje się wśród silnego mieszania 50 g 1-(p-tolylo)-2-(o-karboksyfenylo)-etanu małymi porcjami, po czym miesza się w tej samej temperaturze jeszcze w ciągu 4 godzin.

Po ochłodzeniu zawartość kolby wylewa się do wody lodowatej. Masę miesza się jeszcze pół godziny i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy przemycza się 2 n-roztworem sody i wodą. Po wysuszeniu i odparowaniu eteru pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji w próżni. Otrzymano związek 3-metylodwubenzo (a, d) — 1,4-cykloheptadienon-5 o temperaturze topnienia $165-167^\circ\text{C}/2\text{ mm}$ z 81%-wą wydajnością.

Tak otrzymany 10 g keton rozpuszcza się w 150 ml 96%-owego alkoholu i ogrzewa w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną z 2000 g 0,5%-owego amalgamatu sodowego. Alkoholowy roztwór wylewa się do wody lodowatej zakwaszonej 3 n-kwasem octowym. Osad odsącza się, suszy i krystalizuje z eteru naftowego albo benzyny. Wydajność: 87%, temperatura topnienia $124-125^\circ\text{C}$. W ten sposób otrzymany związek jest 3-metylodwubenzo-(a,d)-1,4-cykloheptadienolem-5.

Przykład II. 7,8 g 1-(p-chlorofenylo)-2-(o-karboksyfenylo)-etanu rozpuszcza się w 10,7 g chlorku tionylu, a otrzymany roztwór ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się, po czym chlorek kwasowy rozpuszcza się w 80 ml CS_2 . Następnie dodaje się 4,6 g chlorku glinowego. Z chwilą kiedy reakcja, która rozpoczyna się dopiero po kilku godzinach, zakończy się, co poznaje się po zaprzestaniu wywiązywania się kwasu solnego, ogrzewa się do wrzenia jeszcze 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i wylewa na lód. Warstwę dwusiarczku węgla oddziela się, a warstwę wodną przemycza eterem. Połączone warstwy organiczne suszy się siarczanem sodowym i sączy, po czym usuwa się rozpuszczalnik na drodze destylacji. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji w próżni. Frakcję wrzącą w temperaturze $160-164^\circ\text{C}/0,01\text{ mm}$ krystalizuje się z eteru naftowego. Wydajność: 4 g 3-chlorodwubenzo-(a,d)-1,4-cykloheptadienonu-5. Temperatura topnienia $55-57^\circ\text{C}$.

Przez powtórne przekrystalizowanie można jeszcze podnieść temperaturę topnienia do $62,5-63,5^\circ\text{C}$. 12,1 g otrzymanego w ten sposób związku rozpuszcza się w 190 cm^3 96%-wego

etanolu. Roztwór ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną z 2,2 kg 0,5%-owego amalgamatu sodu.

Roztwór alkalizowany wylewa się do wody z lodem, zakwaszonej 3-N kwasem octowym. Utworzony osad odfiltrowuje się, suszy i wykrystalizowuje w benzynie. Otrzymuje się 9,1 g 3-chlorodwubenzo-(a,d) 1,4-cykloheptadienol-5, o temperaturze topnienia 117–118°C. Wydajność wynosi 75%.

Przykład III. W kolbie 100 ml ogrzewa się do wrzenia mieszaninę 6,7 g 3-metylodwubenzo-(a,d)-1,4-cykloheptadienonu-5, 5,3 g N-bromoimidu kwasu bursztynowego i 0,1 g nadtlenu benzoilu w 25 ml czterochloru węgla w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu odsąca się imid kwasu bursztynowego i zateża. Pozostały związek monobromowy można przekrystalizować z eteru naftowego (temperatura topnienia 60–80°C).

6,4 g produktu bromowanego ogrzewa się z 20 ml pirydyny, po czym mieszaninę wlewa się do 250 ml 2 n-kwasu solnego. Osad odsąca się i krystalizuje z eteru naftowego (temperatura topnienia 60–80°C). Wydajność: 3-metylodwubenzo-(a,e)-1,3,5-cykloheptatrienon-5 wynosi 78%, temperatura topnienia 80–81°C.

10 g 3-metylodwubenzo-(a,e)-1,3,5-cykloheptatrien-5-onu rozpuszcza się w 150 ml 96%-owego etanolu i ogrzewa do wrzenia 20 godzin pod chłodnicą zwrotną z 2 kg 0,5% amalgamatu sodowego. Roztwór alkoholowy wylewa się do wody lodowatej zakwaszonej 3 n-kwasem octowym. Utworzony osad odsąca się, suszy i krystalizuje z eteru naftowego albo benzyny. Otrzymuje się 7,5 g 3-metylodwubenzo-(a,e)-1,3,5-cykloheptatrienolu-5, o temperaturze topnienia 118–119,5°C. Wydajność 75%.

Przykład IV. Rozpuszczono 5,0 g 1-(p-bromku-fenylu) 2-(O-karboksyfenilo)-etanu w 5,7 g chlorku tionylu i otrzymany roztwór gotuje się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar chlorku tionylu usuwa się przez destylację, a pozostałości rozpuszcza się w 30 cm³ siarczku węgla.

Otrzymany roztwór dodaje się do 4,3 g chlorku glinowego rozpuszczonego w 50 cm³ siarczku węgla. Wytwarza się przy tym wolniejszy prąd kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną gotuje się w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym chłodzi się ją i wylewa do kwasu solnego zawierającego lód. Po dodaniu benzołu mieszaninę filtruje się. Oddziela się

warstwę organiczną i płucze dokładnie 2-N wodorotlenkiem sodowym, a następnie wodą. Otrzymany roztwór suszy się nad siarczanem sodowym. Po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację pozostaje olej.

Następnie dodaje się metanolu i oddziela w postaci materiału krystalicznego 3-bromodwubenzo-(a,d)-1,4-cykloheptadienon-5, o temperaturze topnienia 70–75°C. Wydajność wynosi 2,5 g = 53%. Przez wykrystalizowanie z eteru naftowego (zakres wrzenia 60–80°C) można temperaturę topnienia podnieść do 80–81°C.

Widmo spektralne IR wskazuje wyraźnie obecność grupy karbonylowej i ponadto odpowiada pełnemu widmu spektralnemu połączeń podobnych, zawierających inne składniki zastępcze.

W kolbie o pojemności 100 ml ogrzewa się do wrzenia mieszaninę 8,6 g tak otrzymanego 3-bromodwubenzo-(a,d)-1,4-cykloheptadienonu-5 5,3 g N-bromosukcinimidu i 0,1 g nadtlenu benzoilu w 30 cm³ czterochloru węgla w ciągu dwóch godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej oddziela się przez filtrowanie opadnięty sukcinimid, po czym rozpuszczalnik usuwa przez destylację. Utworzony dwubromek może być wykrystalizowany z eteru naftowego.

Ogrzewa się 9,1 g dwubromku z 30 cm³ pirydyny i mieszaninę wylewa do 300 cm³ 2 N-kwasu solnego. Osad odfiltrowuje się i wykrystalizowuje z eteru naftowego. Otrzymuje się 3-bromodwubenzo-(a,e)-1,3,5-cykloheptatrienon-5 przy wydajności 74% o temperaturze topnienia 111–112°C.

Rozpuszcza się 8,5 g 3-bromodwubenzo-(a,e)-1,3,5-cykloheptatrienon-5 w 140 ml etanolu i razem z 2 kg amalgamatu sodowego (0,5%) ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Roztwór alkoholizowany wylewa się do wody zakwaszonej 3 N-kwasem octowym. Utworzony osad odfiltrowuje się, suszy i wykrystalizowuje w eterze naftowym lub w czystej benzynie. Otrzymuje się 6,0 g 3-bromodwubenzo-(a,e)-1,3,5-cykloheptatrienolu-5, o temperaturze topnienia 152–153°C przy wydajności 70%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-hydroksydwubenzocykloheptanu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę $-CH_2-CH_2-$ lub grupę $-CH=CH-$, R₁ —

atom chlorowca lub grupę alkilową z najwyżej 4 atomami węgla, a R_2 — atom wodoru, chlorowca lub grupę alkilową z najwyżej 4 atomami węgla, znamienny tym, że ze związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, lub odpowiedniego halogenku kwasowego wytwarza się keton przez zamknięcie pierścienia, po czym utworzony keton redukuje do odpowiedniego alkoholu i ewentualnie grupę $-CH_2-CH_2-$ odwodornia przed zamknięciem pierścienia, albo między zamknięciem

pierścienia i redukcją ketonu lub po redukcji ketonu.

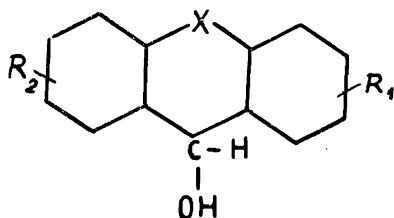
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że zamknięcie pierścienia prowadzi się w obecności kwasu polifosforowego.

N. V. Koninklijke Pharmaceutische
Fabrieken

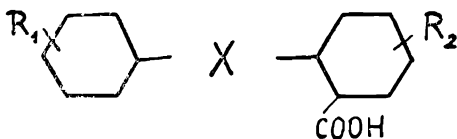
v/h Brocades —

Stheeman & Pharmacia

Zastępca: mgr inż. Adolf Towpik
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2

