DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461 (11) **201 792**

Int.Cl.³ 3(51) **C 07 D313/08**

T FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

AP C 07 D/ 2373 213 (22) 30.07.80 (44) 10.08.83
P2931398 (32) 02.08.79 (33) DE

siehe (73)
OHLENDORF, HEINRICH-WILHELM,DR. RER. NAT., DIPL.-CHEM.;WOLF, KLAUS-ULLRICH,DR.;
KAUPMANN, WILHELM, DR.-ING. DIPL.-CHEM.; HEINEMANN, HENNING, DR.RER.NAT. DIPL.-CHEM., DE
KALI CHEMIE PHARMA GMBH, HANNOVER, DE
IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 59834/18/37 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER 2,3,4,5-TETRAHYDRO-1-BENZOXEPIN-3,5-DION-DERIVATE

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1-
zoxepin-3,5-dion-Derivaten der allgemeinen Formel (II). Das erfindungsgemäße Verfahren
hnet sich dadurch aus, daß man Verbindungen der Formel (V) mit einer starken Base aus der
ıe Lithiumhydrid, Natriumhydrid, Lithium-tert.-butylat in Gegenwart eines inerten
ıngsmittels bei Temperaturen zwischen −70°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels
ıetzt. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden wertvolle Zwischenprodukte zur
ıtellung von Verbindungen bereitgestellt, die spezifisch eine hemmende und regulierende
ıung bei spastischen Zuständen im Magen-Darm Kanal und im Gallenwegsystem aufweisen,
e Nebenwirkungen zu verursachen. Formel II

237321 3

28.9.1981

APC07D/222 971
59 834 18

Verfahren zur Herstellung der 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivate

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivaten der nachfolgend genannten Formel (II).

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, zur Behebung von Spasmen der gastrointestinalen Muskulatur Parasympathicolytica zu verabreichen. Die mangelhafte Selektivität ihrer Wirkung begrenzen jedoch deren Einsatzmöglichkeit. Weiterhin verbieten auftretende Nebenwirkungen, beispielsweise Mundtrockenheit, Sehstörungen und Harnretention, die Applikation ausreichend hoher Dosen.

Ziel der Erfindung

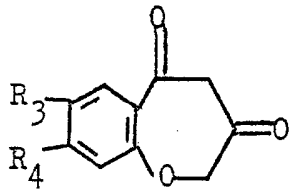
Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen bereitgestellt, die spezifisch eine hemmende und regulierende Wirkung, bei spastischen Zuständen im Magen-Darm Kanal und im Gallenwegsystem aufweisen, ohne Nebenwirkungen zu verursachen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivaten zur Verfügung zu stellen.

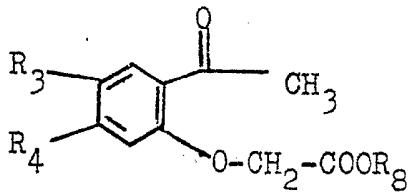
28.9.1981
APC07D/222 971
59 834 18

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivaten der allgemeinen Formel (II)



worin R_3 und R_4 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoffatom, Halogenatom, Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome haben kann, oder eines der beiden Reste R_3 und R_4 Trifluormethyl- oder Nitrogruppe und der andere Wasserstoffatom sind.

Die 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivate der Formel II können dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel V



V

in welcher R_3 und R_4 die obige Bedeutung haben und R_8 eine gerade oder verzweigte niedermolekulare Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methylgruppe, ist, mit einer starken Base aus der Reihe Lithiumhydrid, Natriumhydrid, Lithium-tert.-butylat oder Kalium-tert.-butylat in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen -70 °C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels umsetzt. Als Lösungsmit-

28.9.1981
APC07D/222 971
59 834 18

tel eignen sich beispielsweise Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran.

Zur Aufarbeitung kann das Reaktionsgemisch mit Eiswasser, versetzt und die ausfallende Verbindung der Formel II abgetrennt werden. Man kann aber auch durch Ausfällen der Alkalisalze, insbesondere des Lithiumsalzes, mit einem unpolaren Lösungsmittel, beispielsweise Toluol oder Petroläther, die Verbindungen der Formel II von den Nebenprodukten abtrennen. Aus dem Salz kann die freie Verbindung mittels einer anorganischen oder organischen Säure, beispielsweise einer wäßrigen Lösung von Salzsäure, Schwefelsäure oder Essigsäure, freigesetzt werden.

Es ist überraschend, daß unter Verwendung der oben genannten Basen, vorzugsweise Natriumhydrid und Lithium-tert.-butylat die Verbindungen der Formel II unter Ringschluß der Verbindungen der Formel V erhalten werden können; bei den Cyclisierungsversuchen von 2'-Acetylphenoxyacetaten mit dem üblicherweise eingesetzten Natriumäthylat konnten nur Benzofuranderivate erhalten werden (s. J. Org. Chem. Vol. 42 (1977) S. 4265 sowie Tetrahedron Letters (1966) No. 41, S. 4995, Abs.1).
Bekannt ist nur das 7-Brom-8-methyl-substituierte sowie das unsubstituierte 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion, welches u. a. bei der Hydrolyse von 2,3-Dihydro-5-hydroxy-3-oxo-1-benzoxepin-4-carboxaldehyd isoliert wurde (s. Synthesis (1977) S. 61-63). Die substituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dione der Formel II sind daher wertvolle neue Zwischenprodukte. Die für die Herstellung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivaten der Formel II erforderlichen 2'-Acetylphenoxyacetate können

28.9.1981
APC07D/222 971
59 834 18

bekanntlich aus den 2-Hydroxyacetophenonen in guter Ausbeute erhalten werden, so daß ein einfacher Weg zur Herstellung der pharmakologisch interessanten 3-Amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-Derivate gegeben ist.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Zu einer auf -20 °C gekühlten Lösung von 242 g (1 Mol) (2'-Acetyl-4'-chlor)-phenoxyessigsäure-methylester in 300 ml Dimethylformamid werden 30,1 g (1Mol) Natriumhydrid (80 % in Öl) unter Kühlung so in kleinen Portionen zugefügt, daß die Temperatur nicht über -10 °C ansteigt. Anschließend wird noch 45 min bei -15 °C gerührt, dann die Lösung vorsichtig in Eiswasser gegossen und einmal mit Toluol extrahiert. Nach Ansäuern der wäßrigen Phase wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Cyclohexan/Toluol umkristallisiert. Es werden 126 g 2,3,4,5-Tetrahydro-7-chlor-1-benzoxepin-3,5-dion mit Fp. 131-134 °C erhalten (60 % d. Th.).

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 28,7 g (0,1 Mol) (2'-Acetyl-4'-brom)-phenoxyessigsäure-methylester in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 8,8 g (0,11 Mol) Lithium-tert.-butylat in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Kühlung so zugetropft, daß die Temperatur zwischen 25-35 °C gehalten wird. Anschließend wird die Suspension in 400 ml Petroläther gegossen und das ausgefallene Lithiumsalz des 2,3,4,5-Tetrahydro-7-brom-1-benzoxepin-3,5-dion abgesaugt. Dieses Salz

28.9.1981
APC07D/222 971
59 834 18

wird in ein Gemisch aus 150 ml Wasser und 11 ml Salzsäure (32 %) eingetragen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Dichlormethan gelöst, die Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 11,7 g (46 % d. Th.) 2,3,4,5-Tetrahydro-7-brom-1-benzoxepin-3,5-dion mit Fp. 110-112 °C erhalten.

Beispiel 3

Auf die in den Beispielen 1 und 2 beschriebene Weise erhält man unter Verwendung von Natriumhydrid bzw. Lithium-tert.-butylat in ähnlichen Ausbeuten aus

(2'-Acetyl-4'-methyl)-phenoxyessigsäure-methylester,
(2'-Acetyl-5'-methyl)-phenoxyessigsäure-methylester,
(2'-Acetyl-5'-chlor)-phenoxyessigsäure-methylester,
(2'-Acetyl-4'-fluor)-phenoxyessigsäure-methylester,
(2'-Acetyl-4'-methoxy)-phenoxyessigsäuremethylester,
(2'-Acetyl-5'-methoxy)-phenoxyessigsäuremethylester,
(2'-Acetyl-4',5'-dichlor)-phenoxyessigsäuremethylester,
(2'-Acetyl-4'-chlor-5'-methyl)-phenoxyessigsäuremethylester,
(2'-Acetyl-4',5'-dimethyl)-phenoxyessigsäuremethylester,
(2'-Acetyl-5'-tert.-butyl)-phenoxyessigsäuremethylester,
(2'-Acetyl-4'-äthyl)-phenoxyessigsäuremethylester,
2'-Acetyl-phenoxyessigsäuremethylester und anderen

die Verbindungen	Fp. °C
2,3,4,5-Tetrahydro-7-methyl-1-benzoxepin 3,5-dion	124-127
2,3,4,5-Tetrahydro-8-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion	97- 98

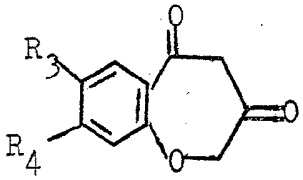
28.9.1981
APC07D/222 971
59 834 18

	Fp. °C
2,3,4,5-Tetrahydro-8-chlor-1-benzoxepin 3,5-dion	152-154
2,3,4,5-Tetrahydro-7-fluor-1-benzoxepin-3,5-dion	138-140
2,3,4,5-Tetrahydro-7-methoxy-1-benzoxepin-3,5-dion	101-102
2,3,4,5-Tetrahydro-8-methoxy-1-benzoxepin-3,5-dion	125-127
2,3,4,5-Tetrahydro-7,8-dichlor-1-benzoxepin-3,5-dion	168-170
2,3,4,5-Tetrahydro-7-chlor-8-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion	172-174
2,3,4,5-Tetrahydro-7,8-dimethyl-1-benzoxepin-3,5-dion	117-118
2,3,4,5-Tetrahydro-8-tert.-butyl-1-benzoxepin-3,5-dion IR(CH_2Cl_2):1676, 1738 cm^{-1}	Öl
2,3,4,5-Tetrahydro-7-äthyl-1-benzoxepin-3,5-dion	74- 75
2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion	83- 86
2,3,4,5-Tetrahydro-7-nitro-1-benzoxepin-3,5-dion	138-139

237321 3
28.9.1981
APC07D/222 977
59 834 18

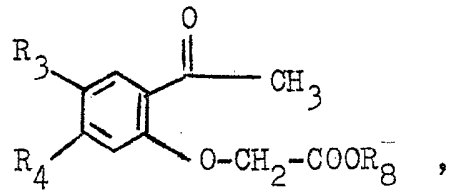
Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung der 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivate der Formel (II)



, II

worin R_3 und R_4 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoffatome, Halogenatom, Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome haben kann, oder einer der beiden Reste R_3 und R_4 Trifluormethyl- oder Nitrogruppe und der andere Wasserstoffatom sind, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel (V)



V

in welcher R_3 und R_4 die obige Bedeutung haben und R_8 eine gerade oder verzweigte niedermolekulare Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methylgruppe, ist, mit einer starken Base aus der Reihe Lithiumhydrid, Natriumhydrid, Lithium-tert.-butylat in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen -70 °C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels umsetzt.