



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **262 229 A1**4(51) C 07 D 323/00
C 07 D 407/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 303 028 1	(22)	22.05.87	(44)	23.11.88
(71)	Pädagogische Hochschule „Liselotte Herrmann“, Direktorat für Forschung, Goldberger Straße 12, Güstrow, 2600, DD				
(72)	Holdt, Hans-Jürgen, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Aurich, Jens, Dipl.-Päd.; Teller, Joachim, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Kuntosch, Günther, Prof. Dr. sc. nat. Dipl.-Päd., DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von (hetero)arylenverbrückten Carbonylhydrazonen formylsubstituierter Benzokronenether				

(55) Verfahren, (hetero)arylenverbrückte Carbonylhydrazone, Benzokronenether, Biskronenether, Arendicarbonsäuredihydrazide, Heteroarendicarbonsäuredihydrazide, Formylbenzokronenether, ionenselektive Elektroden, Zwischenprodukt, Pharmaka

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (hetero)arylenverbrückten Carbonylhydrazonen formylsubstituierter Benzokronenether, einem Biskronenether-Typ, der durch Umsetzung von Aren- bzw. Heteroarendicarbonsäuredihydraziden mit Formylbenzokronenethern gewonnen wird. Ziel der Erfindung ist es, ein einfaches Darstellungsverfahren für die Titelverbindungen zu finden, die sowohl für die Herstellung von ionenselektiven Elektroden als auch als Zwischenprodukte für die Gewinnung von Pharmaka Bedeutung besitzen können.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung (hetero)arylenverbrückten Carbonylhydrazonen formylsubstituierter Benzokronenether der allgemeinen Formel I, in der X und Y gleich oder verschieden sind und für eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom stehen, Z bzw., wenn Z gleich Q ist, R ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppierung mit C₁- bis C₄-Gerüst oder eine Nitrogruppe bedeuten, n ganzzahlige Werte zwischen 0 und 2 einnehmen kann und der Hydrazonoformyl-Substituent vorzugsweise über die Position 4' des Benzokronenethers gebunden ist, **gekennzeichnet dadurch**, daß Aren- bzw. Heteroarendicarbonsäuredihydrazide der allgemeinen Formel II, in der X, Y, und Z die vorstehende Bedeutung zukommt mit formylsubstituierten Benzokronenethern der allgemeinen Formel III, in der n die obenstehende Bedeutung besitzt und sich die Aldehydgruppe vorzugsweise in 4-Position des Benzenringes befindet, in siedenden organischen Lösungsmitteln unter Bedingungen, die eine kontinuierliche Abführung des als Reaktionsnebenprodukt anfallenden Wassers gestatten, umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reaktionspartner in siedenden organischen Lösungsmitteln, wie aromatischen oder halogenierten Kohlenwasserstoffen unter Verwendung eines entsprechenden Wasserabscheiders umgesetzt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzungen in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, vorzugsweise einer aromatischen Sulfonsäure vorgenommen werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (hetero)arylenverbrückten Carbonylhydrazonen formylsubstituierter Benzokronenether, die sowohl für die Herstellung von ionenselektiven Elektroden als auch als Zwischenprodukte für die Gewinnung von Pharmaka Bedeutung besitzen können.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen (hetero)arylenverbrückten Carbonylhydrazone formylsubstituierter Benzokronenether, einem Biskronenether-Typ, bei dem die Verbrückung der Benzokronen-Einheiten durch Aren- bzw. Heteroarendicarbonsäuredihydrazide realisiert wird, sind bisher nicht beschrieben worden. Es sind jedoch Biskronenether-Typen bekannt, in denen Dicarbonsäurediester bzw. -diamide das verknüpfende Strukturelement repräsentieren: Shono, T.; Kimura, K.; Meade, T.: EP 097 960 (1983) und US 4 554 362 (1985) sowie Kimura, K. et. al.: Anal. Lett. A 11, 821 (1978); Electroanal. Chem. 95, 91 (1979); Talanta 26, 945 (1979) und Mamedova, Ju. G. et. al.: Z. Chem. 24, 265 (1984). Weitere Verknüpfungsvarianten sind zusammengefaßt in: Wang, D. et. al.: Huaxue Tongbao 1985, 28.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein einfaches Verfahren zur Herstellung der Titelverbindungen in hohen Ausbeuten aus zugänglichen Ausgangsstoffen auf präparativ unkompliziert zu realisierende Weise zu finden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (hetero)arylenverbrückten Carbonylhydrazonen formylsubstituierter Benzokronenether der allgemeinen Formel I, in der X und Y gleich oder verschieden sind und für eine Methin-Gruppe oder ein Stickstoffatom stehen, Z bzw., wenn Z gleich Q ist, R ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom, eine Alkyl- bzw. Alkoxygruppierung mit C₁- bis C₄-Gerüst oder eine Nitrogruppe bedeuten, n ganzzahlige Werte zwischen 0 und 2 einnehmen kann und der Hydrazonoformyl-Substituent vorzugsweise über die Position 4' des Benzokronenethers gebunden ist.

Erfindungsgemäß werden die (hetero)arylenverbrückten Carbonylhydrazone formylsubstituierter Benzokronenether der allgemeinen Formel I durch Umsetzung von Aren- bzw. Heteroarendicarbonsäuredihydraziden der allgemeinen Formel II, in der X, Y und Z die vorstehende Bedeutung zukommt mit formylsubstituierten Benzokronenethern der allgemeinen Formel III, in der n die obenstehende Bedeutung besitzt und sich die Aldehydgruppe vorzugsweise in 4-Position des Benzenringes befindet, wie beispielsweise 4'-Formyl-benzo-15-krone-5 oder 4'-Formyl-benzo-18-krone-6, die nach Ungaro et. al.: J. Amer. chem. Soc. 98, 5198 (1976) zugänglich sind, hergestellt.

Es hat sich als günstig erwiesen, die Herstellung der Titelverbindungen durch Erhitzen der Reaktionspartner in siedenden organischen Lösungsmitteln wie aromatischen oder halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen bzw. Gemischen aus

vorstehenden Lösungsmittelgruppen gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren Katalysators, vorzugsweise einer aromatischen Sulfonsäure, beispielsweise p-Toluensulfonsäure, unter Bedingungen, die eine kontinuierliche Abführung des als Reaktionsnebenprodukt anfallenden Wassers gestatten, beispielsweise durch Einsatz eines entsprechenden Wasserabscheiders, vorzunehmen. Die (hetero)arylenverbrückten Carbonylhydrazone formylsubstituierter Benzokronenether der allgemeinen Formel I werden in guten bis sehr guten Ausbeuten als kristalline Verbindungen gewonnen. Der Vorteil der Erfindung besteht darin, daß die Titelverbindungen der allgemeinen Formel I durch Einsatz von Aren- bzw. Heteroarendicarbonsäuredihydrazide der allgemeinen Formel II und formylsubstituierter Benzokronenether der allgemeinen Formel III auf unkomplizierte Weise herstellbar sind.

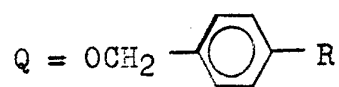
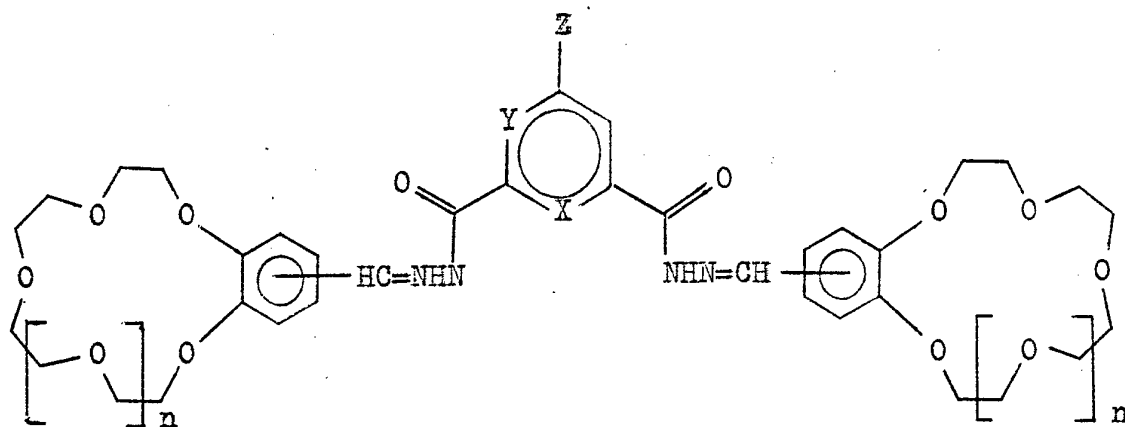
Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll an Hand des nachfolgenden Beispiels und der Daten der Tabelle näher erläutert werden, ohne darauf beschränkt zu sein.

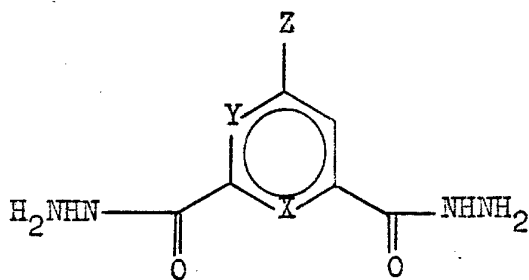
7 mmol des jeweiligen 4'-Formyl-benzokronenethers und 3,5 mmol des entsprechenden Aren- bzw. Heteroarendicarbonsäuredihydrazids werden in 60 ml wasserfreiem Benzen am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe eines kleinen Kristalls p-Toluensulfonsäure wird die Reaktion 10 bis 12 Stunden unter Rückflußbedingungen fortgeführt. In dieser Zeit fallen die Rohprodukte als feinkristalline Niederschläge aus und werden nach dem Abtrennen durch Umkristallisation aus Methanol/Chloroform (a), Methanol/Acetonitril (b) bzw. n-Propanol (c) gereinigt.

Tabelle: (hetero)arylenverbrückte Carbonylhydrazone von 4'-Formyl-benzokronenethern

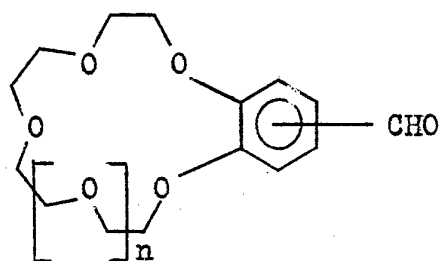
lfd. Nr.	X	Y	Z	n	Schmp. (°C)	Ausbeute (%)
1	CH	CH	H	1	247-249 (a)	84
2	CH	CH	H	2	226-228 (a)	73
3	N	CH	H	1	264-266 (b)	95
4	CH	N	H	1	170-172 (c)	97
5	CH	CH	CH ₃ O	1	250-252 (a)	88
6	CH	CH	Q(R=H)	1	266-268 (a)	90
7	CH	CH	Q(R=Cl)	1	242-244 (a)	83
8	CH	CH	Q(R=NO ₂)	1	225-227 (a)	91



I



II



III