



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 797575

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 15.06.78 (21) 2627504/23-04

(23) Приоритет — (32) 16.06.77

(31) 807076 (33) США

(51) М. Кл.³

C 07 D 239/82

Опубликовано 15.01.81. Бюллетень № 2

(53) УДК 547.856.
.1.07(088.8)

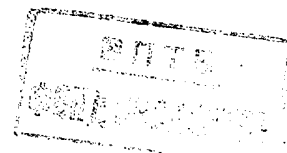
Дата опубликования описания 15.01.81

(72) Автор
изобретения

Иностранец
Вильям Джозеф Мидлтэн
(США)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Е.И. Дюпон де Немур энд Компани"
(США)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОКСИЕЙ ХИНАЗОЛИНОНА

1

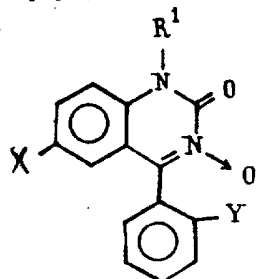
Изобретение относится к улучшенному способу получения оксией хиназолинона, которые могут найти применение в синтезе лекарственных препаратов.

Известен способ получения 6-хлор-4-фенил-2-(1Н)-хиназолинон-3-оксида путем взаимодействия 2-амино-5-хлорбензофенон-α-оксима с фосгеном в бензоле с выходом 37% [1].

Недостатком известного способа является невысокий выход оксией хиназолинона.

Цель изобретения — повышение выхода и расширение ассортимента производных оксией хиназолинона.

Эта цель достигается способом получения соединений формулы I



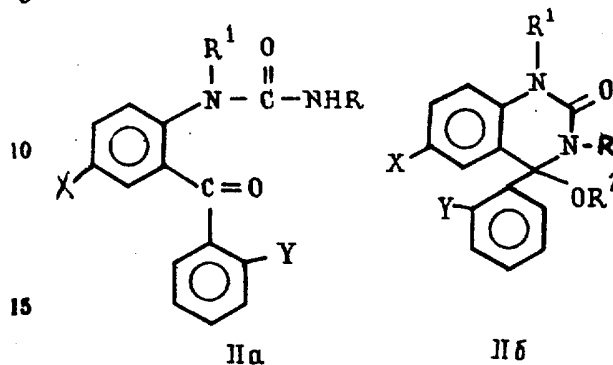
2

где X — атом хлора или брома;

Y — атом водорода и фтора;

R¹ — атом водорода или метил;

5 заключающимся в том, что соединение общей формулы II а и/или II б



где R — C₁₋₃ алкил или фенил;

20 R² — атом водорода или этил;

подвергают взаимодействию с кислой солью гидроксиламина в среде низшего алифатического спирта при температуре кипения реакционной массы.

Выход 51-85%.

Выход известного 6-хлор-4-фенил-2(1H)-хиназолин-3-оксида 85%.

К спиртам, применимым для этой реакции, следует отнести (но не только) этанол, метанол, пропанол, изопропанол, бутанол, 2-метоксизетанол, этиленгликоль и пропиленгликоль.

К солям гидросиламина, пригодным для этой реакции, относятся соли с органическими или неорганическими кислотами со значением рН менее 2, такими как гидроксил амин-гидрохлорид, гидросиламингидробромид и гидросиламин сульфат.

Исходные соединения общей формулы (IIa) и (IIb) получают путем взаимодействия 2-аминобензофенонов с органическими изоцианатами и в зависимости от условий получают соединения (IIa) и (IIb) или их смесь.

Пример 1. Часть А. 6-Хлор-3,4-дигидро-4-окси-3-метил-4-фенил-2(1H)-хиназолин-20

Раствор 100 г (0,43 моля) 2-амино-5-хлорбензофенона и 40 г (0,7 моля) метилизоцианата в 300 мл хлористого метилена кипятят с обратным холодильником 2 сут, затем раствор охлаждают. Осадок отфильтровывают и промывают хлористым метиленом. Выход 119,8 г (96%) названного соединения в виде белого кристаллического порошка, т. пл. 296-298°C (с разложением).

Найдено, %: С 62,10; Н 4,67; N 9,53.

$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$.

Вычислено, %: С 62,39; Н 4,54; N 9,70.

Часть Б. 6-Хлор-4-фенил-2(1H)-хиназолин-3-оксид.

Смесь 86,6 г (0,3 моля) 6-хлор-3,4-дигидро-4-окси-3-метил-4-фенил-2(1H)-хиназолинона и 62,5 г (0,9 моля) гидросиламингидрохлорида в 1500 мл этанола нагревают при перемешивании с обратным холодильником 187 ч, охлаждают, и осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат на воздухе. Выход 67,9 г (83%), т. пл. 267-269°C (в виде желтых кристаллов).

Пример 2. Часть А. 6-Хлор-3-этил-3,4-дигидро-4-окси-4-фенил-2(1H)-хиназолин-20

Раствор 28,4 г (31,7 мл; 0,4 моля) этилизоцианата и 46,3 г (0,2 моля) 2-амино-5-хлорбензофенона в 100 мл хлористого метилена 20 ч нагревают с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают, твердую часть собирают на фильтре и промывают хлористым метиленом, получая 50,72 г (84%) названного соединения в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 182-184°C.

Найдено, %: С 63,29; Н 4,83; N 9,46.

$C_{16}H_{15}ClN_2O_2$.

Вычислено, %: С 63,57; Н 4,99; N 9,25.

Часть Б. 6-Хлор-4-фенил-2(1H)-хиназолин-3-оксид.

Перемешиваемую смесь 12,11 г (0,04 моля) 6-хлор-3-этил-3,4-дигидро-4-окси-4-фенил-2(1H)-хиназолинона и 8,34 г (0,12 моля) гидросиламин гидрохлорида в 200 мл этанола 3 дня кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают. Осадок собирают на фильтре, промывают этанолом и сушат. Выход 9,27 г (85%) названного соединения в виде желтых кристаллов, т. пл. 267-269°C.

Пример 3. Часть А. 6-Хлор-3,4-дигидро-4-окси-1,3-диметил-4-фенил-2(1H)-хиназолин-20

Раствор 12,3 г (0,05 моля) 5-хлор-2-метиламинобензофенона и 6 мл (0,1 мл) метилизоцианата в 50 мл хлористого метилена 3 дня нагревают с обратным холодильником, затем охлаждают. Осадок фильтруют и промывают хлористым метиленом, получая 7,05 г (47%) названного соединения в виде желтых кристаллов, т. пл. 174-175°C.

Найдено, %: С 63,44; Н 4,96; N 8,84.

$C_{16}H_{15}ClN_2O_2$.

Вычислено, %: С 63,47; Н 4,99; N 9,25.

Часть Б. 6-Хлор-1-метил-4-фенил-2(1H)-хиназолин-3-оксид.

25 Перемешиваемую смесь 3,03 г (0,01 моля) 6-хлор-3,4-дигидро-4-окси-1,3-диметил-4-фенил-2(1H)-хиназолинона и 2,09 г (0,03 моля) гидросиламингидрохлорида в 50 мл этанола 5 дней кипятят с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают, осадок фильтруют, промывают этанолом и сушат на воздухе, получая 1,75 г (61%) названного соединения в виде желтых кристаллов, т. пл. 289-291°C.

Пример 4. Часть А. 1-(2-Бензоил-4-хлорфенил)-3-изопропилмочевина.

35 Смесь 14 г (0,06 моля) 2-амино-5-хлорбензофенона и 40 мл изопропилизоцианата 3 ч кипятят с обратным холодильником. Полученный твердый продукт переносят в 25 мл гексана, фильтруют и перекристаллизовывают из этанола, получая 12,0 г (63%) названного соединения в виде бесцветных игл, т. пл. 190-192°C.

Найдено, %: С 64,21; Н 5,40; N 8,78.

$C_{17}H_{17}ClN_2O_2$.

Вычислено, %: С 64,21; Н 5,41; N 8,85.

Часть Б. 6-Хлор-4-фенил-2(1H)-хиназолин-3-оксид.

50 Перемешиваемую смесь 6,34 г (0,02 моля) 1-(2-бензоил-4-хлорфенил)-3-изопропилмочевины и 4,17 г (0,06 моля) гидросиламингидрохлорида в 100 мл этанола 48 ч кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают. Кристаллы фильтруют, промывают спиртом и сушат на воздухе. Выход 4,60 г (84%) названного соединения в виде желтых кристаллов, т. пл. 267-269°C (с разложением).

Пример 5. Часть А. 1-(2-Бензоил-4-хлорфенил)-3-фенилмочевина.

Раствор 13,1 г (0,11 моля) фенилизоцианата и 23,17 г (0,1 моля) 2-амино-5-хлорбензофенола в 70 мл хлористого метилена 20 ч нагревают с обратным холодильником, затем выпаривают досуха при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из этанола, получая 31,71 г (90%) названного соединения в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 145-147°C.

Найдено, %: С 68,21; Н 4,50; N 8,02.

$C_{20}H_{15}ClN_2O_2$.

Вычислено, %: С 68,21; Н 4,50; N 8,02.

Часть Б. 6-Хлор-4-фенил-2(1Н)-хиназолинон-3-оксид.

Перемешиваемую смесь 7,02 г (0,02 моля) 1-(2-бензоил-4-хлорфенил)-3-фенилмочевины и 4,17 г (0,06 моля) гидроксиламингидрохлорида в 100 мл этанола 22 ч кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают. Взвешенный твердый продукт собирают на фильтре, промывают этанолом и сушат на воздухе, получая 3,82 г (70%) названного соединения в виде желтых кристаллов, т. пл. 267-269°C.

Пример 6. Часть А. 1-(2-Бензоил-4-хлорфенил)-1-метил-3-фенилмочевина.

Раствор 12,3 г (0,05 моля) 5-хлор-2-метиламинобензофенона и 11,9 г (0,1 моля) фенилизоцианата в 50 мл хлористого метилена 3 дня кипятят с обратным холодильником и отгоняют растворитель досуха при пониженном давлении. Полученное масло смешивают с эфиром до кристаллизации. Кристаллы собирают на фильтре и промывают эфиром, получая 12,06 г (66%) названного продукта в виде светло-желтых кристаллов. Пробу продукта перекристаллизовывают из этанола, получая бесцветные кристаллы, т. пл. 158-160°C.

Найдено, %: С 68,82; Н 4,73; N 7,48;

$C_{21}H_{17}ClN_2O_2$.

Вычислено, %: С 69,13; Н 4,70; N 7,68.

Часть Б. 6-Хлор-1-метил-4-фенил-2(1Н)-хиназолинон-3-оксид.

Смесь 3,65 г (0,01 моля) 1-(2-бензоил-4-хлорфенил)-1-метил-3-фенилмочевины и 2,09 г (0,03 моля) гидроксиламингидрохлорида в 50 мл этанола перемешивают и кипятят с обратным холодильником 5 дней. Реакционную смесь охлаждают, взвешенный твердый продукт собирают на фильтре, промывают спиртом и сушат на воздухе, получая 1,80 г (63%) названного соединения в виде желтых кристаллов, т. пл. 289-291°C.

Пример 7. Часть А. 6-Хлор-4-этоксид-3,4-дигидро-3,4-дифенил-2(1Н)-хиназолинон.

Раствор 10,0 г (0,285 моля) 1-(2-бензоил-4-хлорфенил)-3-фенилмочевины в 50 мл этанола 18 ч кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают. Полученный твердый продукт собирают на фильтре и промывают этанолом,

получая 9,46 г (88%) названного соединения в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 209-211°C.

Найдено, %: С 70; Н 5,05; N 7,35.

$C_{22}H_{19}ClN_2O_2$.

Вычислено, %: С 69,74; Н 5,05; N 7,40.

Часть Б. 6-Хлор-4-фенил-2(1Н)-хиназолинон-3-оксид.

Смесь 3,51 г (0,0093 моля) 6-хлор-4-этоксид-3,4-дигидро-3,4-дифенил-2(1Н)-хиназолинона и 2,09 г (0,03 моля) гидроксиламингидрохлорида в 50 мл спирта 4 дня кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают. Полученный твердый продукт собирают на фильтре, промывают этанолом и сушат на воздухе, получая 1,82 г (72%) названного соединения, т. пл. 267-269°C.

Пример 8. 6-Хлор-4-фенил-2(1Н)-хиназолинон-3-оксид.

Смесь 12,6 г (0,05 моля) 2-амино-5-хлорбензофенона и 6,55 г (0,55 моля) фенилизоцианата 30 мин нагревают на водяной бане, затем добавляют 250 мл этанола и 10,43 г (0,15 моля) гидроксиламингидрохлорида, после чего смесь 2 дня кипятят с обратным холодильником и охлаждают. Твердый продукт собирают на фильтре, промывают этанолом и сушат на воздухе, получая 9,42 г (69%) названного соединения в виде желтых кристаллов, т. пл. 267-269°C.

Пример 9. 6-Хлор-4-фенил-2(1Н)-хиназолинон-3-оксид.

Перемешиваемую смесь 2,89 г (0,01 моля) 6-хлор-3,4-дигидро-4-окси-3-метил-4-фенил-2(1Н)-хиназолинона и 2,09 г (0,03 моля) гидроксиламингидрохлорида в 50 мл 2-метоксиэтанола (этиленгликольметилового эфира) 2 ч кипятят с обратным холодильником, охлаждая затем до 0°C. Полученный твердый продукт собирают на фильтре, промывают этанолом, сушат на воздухе, получая 1,40 г (51%) названного продукта в виде желтых кристаллов, т. пл. 267-269°C.

Пример 10. Часть А. 6-Бром-3,4-дигидро-4-окси-3-метил-4-фенил-2(1Н)-хиназолинона.

Раствор 14,70 г (0,053 моля) 2-амино-5-бромбензофенона и 6,0 г (0,21 моля) метилизоцианата в 75 мл хлористого метилена 2 дня кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают. Твердую порцию реакционной смеси собирают на фильтре и промывают хлористым метиленом, получая 16,18 г (90%) названного продукта в виде белого кристаллического порошка, т. пл. 293-294°C (с разложением).

Найдено, %: С 54,24; Н 3,89; N 8,12.

$C_{15}H_{13}BrN_2O_2$.

Вычислено, %: С 54,07; Н 3,93; N 8,41.

Часть Б. 6-Бром-4-фенил-2(1Н)-хиназолинон-3-оксид.

Перемешиваемую смесь 28,28 г (0,085 моля) 6-бром-3,4-дигидро-4-окси-3-метил-4-фенил-2-

(1H)-хиназолинона и 17,6 г (0,25 моля) гидроксиламингидрохлорида в 425 мл этанола 192 ч кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают. Твердую порцию реакционной смеси собирают на фильтре, промывают этанолом и сушат на воздухе, получая 20,92 г (0,066 моля, 78%) названного продукта в виде светло-желтых кристаллов, т. пл. 275-276°C.

Пример 11. Часть А. 6-Хлор-3-этил-4-(2-фторфенил)-3,4-дигидро-4-окси-2(1H)-хиназолинона.

Смесь 25 г (0,1 моля) 2-амино-5-хлор-2-фторбензофенона и 35,5 г (0,5 моля) этилизоцианата 20 ч нагревают с обратным холодильником, затем охлаждают. Твердую порцию реакционной смеси собирают на фильтре и промывают хлористым метилом, получая 19,6 г (61%) названного соединения в виде белого кристаллического порошка, т. пл. 176-178°C (с разложением).

Найдено, %: С 60,11; Н 4,44, N 8,83.

$C_{16}H_{14}ClFN_2O_2$.

Вычислено, %: С 59,92; Н 4,40; N 8,73.

Часть Б. 6-Хлор-4-(2-фторфенил)-2(1H)-хиназолинон-3-оксид.

Перемешиваемую смесь 18,0 г (0,056 моля) 6-хлор-3-этил-4-(2-фторфенил)-3,4-дигидро-4-окси-2(1H)-хиназолинона, 11,8 г (0,17 моля) гидроксиламингидрохлорида и 280 мл этанола 3 дня кипятят с обратным холодильником. Реакционную смесь затем охлаждают, осадок собирают на фильтре и промывают этанолом, получая 6,67 г (47%) названного соединения в виде желтого кристаллического порошка, т. пл. 268-270°C (с разложением).

Найдено, %: С 58,01; Н 2,83, N 9,59.

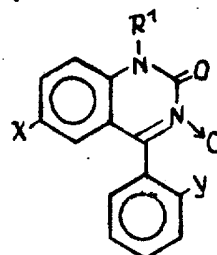
$C_{14}H_8ClFN_2O_2$.

Вычислено, %: С 57,85; Н 2,77; N 9,64.

Предложенный способ позволяет получить известные окиси хиназолинона с более высокими выходами и расширить их ассортимент.

Формула изобретения

Способ получения окисей хиназолинона общей формулы I

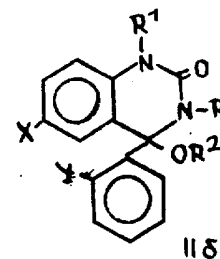
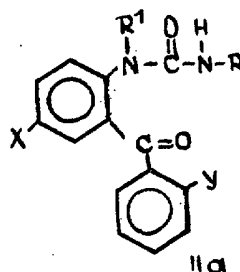


где X — атом хлора или брома;

Y — атом водорода или фтора;

R¹ — атом водорода или метил,

отличающийся тем, что, с целью повышения выхода и расширения ассортимента целевых продуктов, соединение общей формулы I Ia и/или I Ib



где R² — C₁₋₃ — алкил или фенил;

R² — атом водорода или этил;

подвергают взаимодействию с кислой солью гидроксиламина в среде низшего алифатического спирта при температуре кипения реакционной массы и целевой продукт выделяют.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Sulkowski T.S., Childress S.J. The Formation and Subsequent Rearrangement of... — "J. Org. Chem.", 27, 4426, 1969 (прототип).

Составитель Ж. Сергеева

Редактор С. Лыжова

Техред Н. Ковалева

Корректор И. Муска

Заказ 9822/81

Тираж 454

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4