

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

71283

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.04.1970 (P.139887)

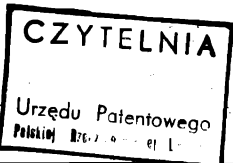
Fierwszeństwo: 09.04.1969 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.12.1972

Opis patentowy opublikowano: 25.10.1974

KL. 12p,10/01

MKP C07d 53/04



Twórcy wynalazku: Karl Heinz Weber, Adolf Bauer, Herbert Merz, Karl Zeile,
Franz Josef Kuhn

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem, (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 1-podstawionych 4-alkilo-3H-1,4-benzodwuzapino-2,5-(1H,4H)-dionów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1-podstawionych 4-alkilo-3H-1,4-benzodwuzapino-2,5-(1H,4H)-dionów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza rodnik pirydylowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem metylowym lub atomem chlorowca lub grupę o wzorze 2, R₂ oznacza rodnik alkilowy lub alkenyowy o 1—4 atomach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub chlorowca lub grupę trójfluorometylową, nitrową lub cyjanową, R₄ oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, grupę trójfluorometylową lub nitrową.

Sposób według wynalazku polega na arylowaniu lub heteroarylowaniu przy atomie azotu 1 3H-1,4-benzodwuzapino-2,5-dionu o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₃ mają powyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, za pomocą związku o wzorze ogólnym X-R₁, w którym R₁ ma powyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca.

Arylowanie lub też heteroarylowanie prowadzi się w obecności sproszkowanej miedzi, tlenku miedziowego CuO, soli miedziowych lub miedziowych lub ich mieszanin, albo za pomocą halogenku aryłu o wzorze ogólnym X-R₁ w nadmiarze lub w polarnych aprotycznych rozpuszczalnikach, takich jak na przykład dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek lub amid kwasu heksametylofosforowego. Przy stosowaniu rozpuszczalników stosuje się halogenek aryłu tylko w ilości odpowiadającej stosunkowi molowemu (1:1). Temperatura

2

reakcji zależy od stosowanych produktów wyjściowych i wynosi 90°C—180°C.

Jeżeli jako produkty wyjściowe stosuje się związki o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom wodoru, wówczas konieczne jest dodanie odpowiedniej organicznej lub nieorganicznej zasady, na przykład węglanu metalu alkalicznego lub kwaśnego węglanu, a zwłaszcza octanu metalu alkalicznego, w ilościach równoważnych lub w nadmiarze, celem zawiązania powstającego chlorowcowodoru.

W związkach o wzorze ogólnym 1, w którym R₂ oznacza grupę alkenylową, można tę grupę w znany sposób uwodornić.

Istnieje już szereg publikacji na temat syntezy 1,4-benzodwuzapinodionów-2,5 stanowiących substancje wyjściowe. W tym przypadku wybrano dla wytworzenia produktów wyjściowych o wzorze ogólnym 3, drogę poprzez kwas o-nitro-N-alkilohipurowy, który za pomocą redukcji i następującej cyklizacji przeprowadza się w pożądaną 1,4-benzodwuzapinodion-2,5 zgodnie ze schematem podanym na rysunku.

Jest to zupełnie nieoczekiwane, że ten układ pierścieniowy uważany za labilny wobec ostrych warunków opisanej reakcji arylowania, nie ulega rozerwaniu. Sól metalu alkalicznego związku o wzorze 3 wytwarza się w znany sposób przez reakcję tego związku z amidkiem lub wodorkiem sodowym w obojętnym rozpuszczalniku takim jak dioksan lub czterowodorofuran, w tempera-

turze od temperatury pokojowej do temperatury około 70°C.

Niżej podane przykłady wyjaśnia bliżej wynalazek.

Przykład I. 4-etylo-1-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepino-2,5-(1H,4H)-dion

Mieszaninę 10,2 g (0,05 mola) 4-etylo-3H-1,4-benzodwuzepino-2,5-(1H,4H)-dionu, 10 g sproszkowanej miedzi, 10,2 g octanu potasowego, 1 g chlorku miedziawego i 80 g bromobenzenu ogrzewa się w autoklawie przez 6 godzin w temperaturze 160°C. Po rozcieńczeniu chlorkiem metylenu sący się mieszaninę reakcyjną przez ziemię okrzemkową, wytrząsa przesącz z rozcieńczonym amoniakiem, celem usunięcia resztek soli miedzi i odparowuje chlorek metylenu. Po dodaniu eteru izopropylowego następuje krystalizacja produktu. Po przekrystalizowaniu z toluenu — eteru izopropylowego otrzymuje się 5,0 g bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 126°—127°C.

Przykład II. 4-etylo-8-chloro-1-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepino-2,5-(1H,4H)-dion

5 g 4-etylo-8-chloro-3H-1,4-benzodwuzepino-2,5-(1H,4H)-dionu, 5 g sproszkowanej miedzi 12,5 g octanu potasowego w 100 ml bromobenzenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną przerabia się analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się 5,2 g bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 190°—192°C.

Przykład III. 4-etylo-8-chloro-1-(2-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzepino-2,5-(1H,4H)-dion

10 g 4-etylo-8-chloro-3H-1,4-benzodwuzepino-2,5-(1H,4H)-dionu ogrzewa się do temperatury 90°C z 5 g sproszkowanej miedzi, 1 g siarczanu miedziowego i 100 ml o-chlorobromobenzenu. W tej temperaturze dodaje się porcjami w ciągu 30 minut 4,5 g octanu potasowego i ogrzewa mieszając, przez dalszych 9 godzin w temperaturze 170°C—180°C, po czym przerabia dalej jak w przykładzie I. Surowy produkt rozpuszcza się w chlorku metylenu i przenosi na szczyt kolumny, zawierającej 400 g ziemi okrzemkowej nawilżonej chlorkiem metylenu. Eluuje się mieszaniną chlorku metylenu/metanolu 97:3. Pożądaný związek znajduje się w 1 frakcji. Po jej odparowaniu pozostałość przekrystalizowuje się z eteru izopropylowego, otrzymując 2,5 g produktu o temperaturze topnienia 162°C—164°C.

Przykład IV. 4-etylo-8-chloro-1-(pirydyllo)-3H-1,4-benzodwuzepino-2,5-(1H,4H)-dion

6 g 4-etylo-8-chloro-3H-1,4-benzodwuzepino-2,5-(1H,4H)-dionu ogrzewa się, mieszając, do temperatury 90°C z 4,5 g sproszkowanej miedzi i 60 ml o-bromopirydyny. W ciągu 1 godziny dodaje się porcjami 2,6 g octanu potasowego, utrzymuje temperaturę 90°C—95°C i miesza jeszcze przez 30 minut.

Mieszaninę reakcyjną przerabia się jak w poprzednich przykładach. Z mieszaniny eteru izopropylowego i chlorku metylenu otrzymuje się 3,3 g produktu o temperaturze topnienia 229°C—230°C.

Według podanych sposobów można wytworzyć następujące związki o wzorze 1:

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	Temperatura topnienia °C
V	wzór 4	CH ₃	H	162-163
VI	wzór 4	CH ₃	8-Cl	209-210
VII	wzór 5	CH ₃	8-Cl	190-192
VIII	wzór 5	C ₂ H ₅	8-Cl	206-207
IX	wzór 4	wzór 6	8-Cl	178-180
X	wzór 7	-CH ₃	8-Cl	165-167
XI	wzór 4	(CH ₂) ₃ -CH ₃	8-Cl	153-154
XII	wzór 4	H ₂ C=CH-CH ₂	8-Cl	128-130
XIII	wzór 4	C ₂ H ₅	8-CH ₃	154-155
XIV	wzór 8	C ₂ H ₅	8-Cl	199-201
XV	wzór 9	C ₂ H ₅	8-Cl	165-167
XVI	wzór 10	C ₂ H ₅	8-Cl	187-188
XVII	wzór 11	C ₂ H ₅	8-Cl	238-239
XVIII	wzór 12	C ₂ H ₅	H	164-165
XIX	wzór 4	C ₂ H ₅	8-NO ₂	155-157
XX	wzór 4	C ₂ H ₅	8-C=N	186-187
XXI	wzór 13	C ₂ H ₅	H	188-189
XXII	wzór 4	C ₂ H ₅	8-CF ₃	192
XXIII	wzór 14	C ₂ H ₅	8-Cl	172-173

Zastrzeżenia patentowe

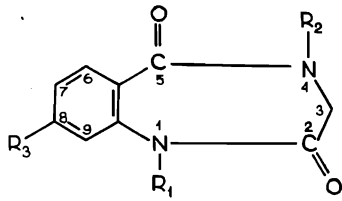
1. Sposób wytwarzania nowych 1-podstawionych 4-alkilo-3H-1,4-benzodwuzepino-2,5-(1H,4H)-dionów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę pirydylową podstawioną ewentualnie grupą metylową lub atomem chlorowca, lub grupę o wzorze 2, R₂ oznacza grupę alkilową lub alkenylową o 1—4 atomach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub chlorowca lub grupę trójfluorometylową, nitrową lub cyjanową, R₄ oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę trójfluorometylową lub nitrową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₃ mają powyżej podane znaczenie a Y oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, poddaje się reakcji arylowania lub heteroarylowania przy atomie azotu w pozycji 1, za pomocą związku o wzorze ogólnym X—R₁, w którym R₁ ma powyżej podane znaczenie a X oznacza atom chlorowca.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności sproszkowanej miedzi lub tlenku miedziowego lub soli miedziawych lub miedziowych lub też ich mieszanin.

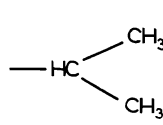
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym X—R₁ stosuje się w nadmiarze.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się stosując związek o wzorze ogólnym X—R₁ w ilości odpowiadającej stosunkowi molowemu (1:1) przy użyciu rozpuszczalnika.

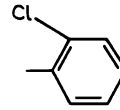
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy zastosowaniu produktu wyjściowego o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom wodoru, dodaje się równomolowe ilości lub nadmiar octanu, węglanu lub kwaśnego węglanu metalu alkalicznego.



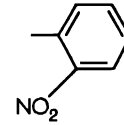
WZÓR 1



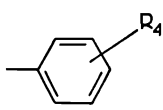
WZÓR 6



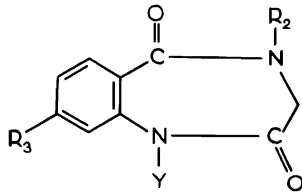
WZÓR 7



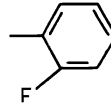
WZÓR 8



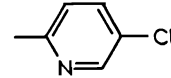
WZÓR 2



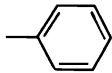
WZÓR 3



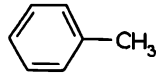
WZÓR 9



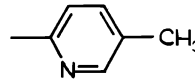
WZÓR 10



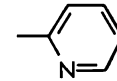
WZÓR 4



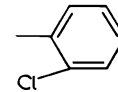
WZÓR 5



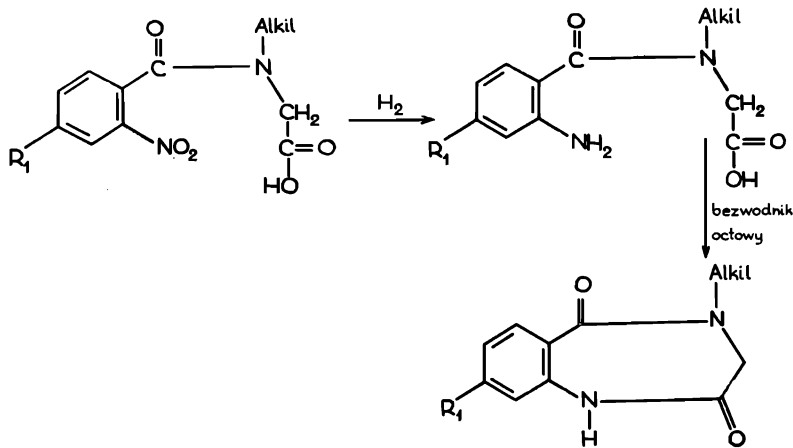
WZÓR 11



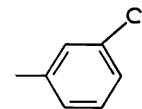
WZÓR 12



WZÓR 13



Schemat



WZÓR 14