



258749

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

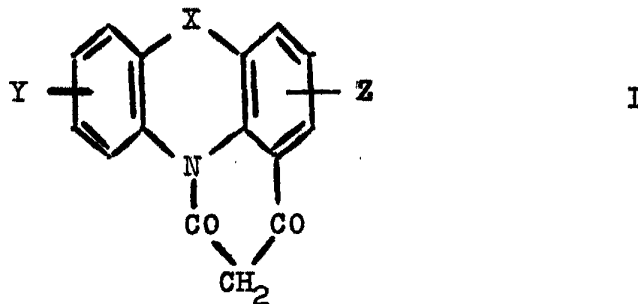
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS N-HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza)".

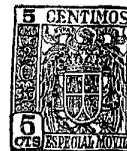
= \* =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos que constituyen valiosos productos intermedios para la preparación de colorantes y medicamentos.

5. Se ha encontrado sorprendentemente que se pueden preparar compuestos N-heterocíclicos de fórmula general





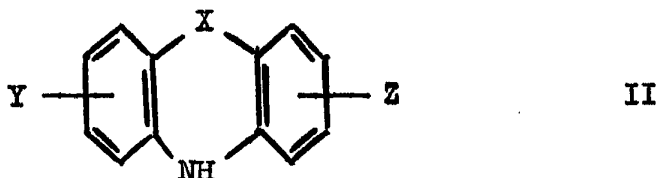
258749

en la que significan

X el enlace directo o un radical bivalente con 1 a 2 átomos en cadena directa entre los dos núcleos ben- cénicos, e

5. Y y Z de modo independiente entre sí hidrogeno o átomos de halógeno, grupos alkilo, alcoxi, o alkilmercap- to inferiores,

condensando compuestos de fórmula general



10. en la que X, Y y Z tienen el significado antes indicado, con ácido malónico mediante oxiclorigo de fósforo a temperatura aumentada en presencia o ausencia de disol- ventes o diluentes.

15. Como sustancias de partida de fórmula general II en- tran en consideración, por ejemplo: carbazol, 9,10-dihidro- -acridina, fenotiazina, 2-cloro-, 2-bromo-, 2-metoxi-, 2- -metilmercapto- y 2-etil-fenotiazina, Numeración según Ring-Index de Patterson and Capell e I.U.P.A.C. 1957 Rules, Sección B-2.11, iminoestilben(5H-dibenzo[b,f]azepina), 3- -cloro-iminoestilbeno, 3,7-dicloro-iminoestilbeno, imino- 20. dibencil(10,11-dihidro-5H-dibenzo-[b,f]azepina), 3-cloro- -iminodibencilo, 3,7-dicloro-iminodibencilo, 3,7-dimetil- -iminodibencilo y 3-etil-iminodibencilo.

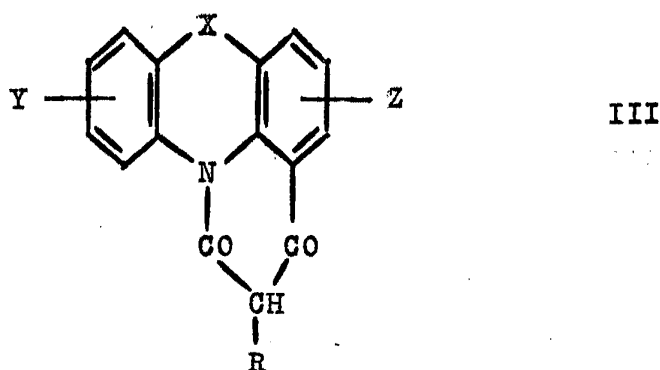
25. Al llevar a cabo la condensación en ausencia de di- solventes, las más de las veces se logra una transposición muy amplia. El empleo de disolventes, como por ejemplo de la naftalina, fácilmente eliminable mediante destilación



258749

por vapor de agua, no obstante, en algunos casos ofrece la ventaja de que, a pesar de un rendimiento algo menor, los productos reaccionales puedan ser más fácilmente purificados.

5. Según un procedimiento ulterior también se puede preparar los nuevos compuestos N-heterocíclicos de fórmula general I, calentando compuestos de fórmula general



10.

en la que R significa un radical alkilo secundario, o un radical arilmetilo, y X, Y y Z tienen el significado indicado bajo la fórmula general I, con cloruro o bromuro de aluminio, preferentemente a temperaturas de alrededor de 200-260°, pudiendo adicionar como diluente por ejemplo fenol o cloruro sódico.

15.

Las sustancias de partida de fórmula general III son obtenibles por ejemplo mediante calentamiento de compuestos N-heterocíclicos de fórmula general II con ésteres de ácidos malónicos apropiadamente substituídos y fenoles substituídos, particularmente 2,4-diclorofenol, o de alcoholes inferiores a temperaturas de alrededor de 250-300°, bis-(2,4-diclorofenil)-ésteres malónicos alfa-substituídos resultan más bien apropiados debido a la ausencia de la tendencia a presentar ciclo propio, como por ejemplo difenilésteres malónicos alfa-substituídos que bajo las condiciones reaccionales se trans-

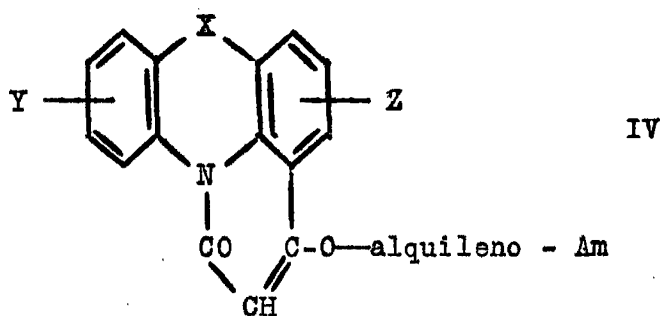
20.



250143

forman, según la aptitud reaccional de las sustancias de partida heterocíclicas, por su menor o mayor parte en 4-hidroxi-cumarinas 3-substituídas. Con empleo de los dietilésteres malónicos alfa-substituídos hay que conformarse con rendimientos en parte más reducidos. Como sustancias de partida de fórmula general III se cita a título de ejemplos el 8,9-bencilmalonil-carbazol, 8,9-isopropilmalonil-carbazol, 9,10-bencilmalonil-fenotiazina, 9,10-isopropilmalonil-fenotiazina, 4,10-bencilmalonil-9,10-dihidro-acridina, 4,5-bencilmalonil-iminodibencilo y 4,5-isopropilmalonil-iminodibencilo.

Mediante transposición de sales de metal alcalinas de las formas de enol de compuestos de fórmula general I con ésteres aptos para reaccionar de alquilhalogenuros de amina terciaria son obtenidos compuestos de fórmula general



15. en la que significan  
 Am un grupo dialkilamino inferior, un grupo polimetilenoimino, o el grupo morfolino, y  
 X, Y y Z tienen el significado antes indicado. Compuestos de esta naturaleza tienen particularmente eficacia antialérgica con reducidos efectos secundarios vegetativos, así como eficacia analgésica y antipirética.

20. Los compuestos de fórmula general I que pueden ser preparados con arreglo a la invención, se prestan, por lo demás, también como componentes de copulación para la preparación de colorantes azoicos.

25.



Los ejemplos siguiente dilucidarán la realización de los procedimientos según la invención más detenidamente, sin limitarlos a los mismos. En ellos las partes significan partes en peso; las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

16,7 partes de carbazol son trituradas con 16,0 partes de ácido malónico y 70 partes de naftalina, seguidamente mezcladas con 60 partes de oxiclорuro de fósforo, calentando la mezcla durante una hora a 90°. Al efecto se origina una clara masa fundida que se hace paulatinamente más oscura. A continuación se calienta aun durante 15 minutos a unos 107°. Entonces es separado por destilación bajo 10 mm de presión a 40° el oxiclорuro de fósforo en exceso, el residuo es descompuesto con agua; la naftalina es expulsada con vapor de agua, el producto bruto es triturado en frío dos veces con etanol y una vez con poco nitrobenceno, y recristalizado finalmente de nitrobenceno. El 8,9-malonil-carbazol (4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-pirido[3,2,1-d,e]carbazol) funde a 320°.

E J E M P L O 2.

10 partes de fentiazina, 10 partes de ácido malónico y 7,5 partes de naftalina son calentadas con 14,5 partes de oxiclорuro de fósforo durante dos horas a 80°. Entonces la mezcla reaccional es descompuesta con agua, expulsando la naftalina mediante vapor de agua. El residuo es disuelto en lejía de sosa diluída, la solución es sacudida con éter, seguidamente acidulada, y la 9,10-malonil-fentiazina (1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-k,l]-fentiazina) bruta segregada es recristalizada de nitrobenceno. Punto de fusión 268°.



258749

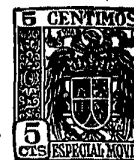
EJEMPLO 3.

20 partes de 9,10-dihidro-acridina son bien trituradas con 17,2 partes de ácido malónico y 80 partes de naftalina, luego mezcladas con 67,8 partes de oxiclорuro de fósforo y calentadas durante una hora a 90° y, finalmente, todavía durante 15 minutos a 105 - 108°. La mezcla reaccional es descompuesta después del enfriamiento con agua helada y seguidamente es expulsada la naftalina con vapor de agua. La sustancia orgánica remanente es triturada con poco nitrobenceno, la fracción sólida es aspirada y cristalizada de nitrobenceno, después de decolorada con carbón animal, obteniendo al efecto, la 5,10-malonil-9,10-dihidro-acridina (1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido[3,2,1-k,1]acridina) del punto de fusión 247°. De dioxano cristaliza la sustancia en varitas.

EJEMPLO 4.

1,95 partes de iminodibencilo (10,11-dihidro-5H-dibenzof[5,7]-azepina) son calentadas con 4,8 partes de bis-(2,4-diclorofeniléster) bencilmalónico durante 2 horas a 250°. La masa fundida solidificada en frío en forma cristalina es triturada con benceno y recristalizada después de filtrada por aspiración, de nitrobenceno, tetracloroetano, o dioxano. Se obtiene el 4,5-bencilmalonil-iminodibencilo (2-bencil-1,3-dioxo-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quinolo[8,8a,1-a,b]benzo[f]azepina en hojitas del punto de fusión 253°.

9 partes de 4,5-bencilmalonil-iminodibencilo son calentadas con 13,5 partes de cloruro de aluminio y 20 partes de fenol durante 10 minutos a 240°. Entonces se descompone la mezcla reaccional con agua y se tritura la sustancia segregada con alcohol al 25%. Después del secado se recristaliza el 4,5-malonil-iminodibencilo de nitrobenceno, después de lo cual funde a 289°.



258749

E J E M P L O 5.

5. 1,7 partes de carbazol son calentadas con 6 partes de bis-(2,4-dicloro-feniléster) bencilmalónico durante una hora a 250°. El producto bruto es triturado con xileno y filtrado por aspiración. El 8,9-Bencilmalonil-carbazol (5-bencil-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-pirido[3,2,1-d,e]carbazol) cristaliza de ácido acético en agujas, de clorobenceno, tetracloroetano, o dioxano en dardos toscos y funde a 248°.

10. 1,6 partes de 8,9-bencilmalonil-carbazol son calentadas para su desbencilación con 2,7 partes de cloruro de aluminio en 4 partes de fenol durante 10 minutos a 250°. Se descompone la mezcla reaccional con agua y se lava el producto reaccional bruto con alcohol. Entonces el mismo es sublimado a 300°/14 mm y se recristaliza el sublimado de nitrobenzono, a cuyo efecto se obtiene el 8,9-malonil-carbazol descrito en el ejemplo 1.

E J E M P L O 6.

20. 1 parte de fentiazina es calentada con 2,4 partes de bis-(2,4-dicloro-fenil-éster) bencilmalónico durante 35 minutos a 250°, separando seguidamente mediante destilación el 2,4-dicloro-fenol que se ha formado, se tritura el producto bruto solidificado con benceno y se filtra por aspiración. De ácido acético glacial, nitrobenzono, o clorobenceno cristaliza la 9,10-bencilmalonil-fentiazina (2-bencil-1,3-dioxo-1H-pirido[3,2,1-k,l]fentiazina) en forma de plaquitas, de dioxano como agujas del punto de fusión 210-212°.

25. En el tratamiento con cloruro de aluminio y fenol en caliente de modo análogo a los ejemplos 4 y 5, se obtiene la 9,10-malonil-fentiazina (compárese el ejemplo 2).

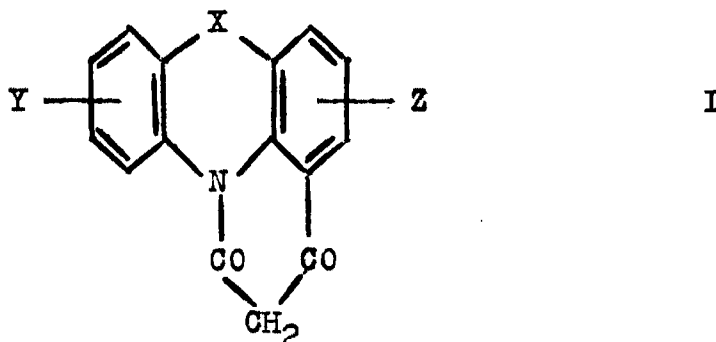


258749

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza Nº 74.173 de 9 de Junio de 1.959.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos, de fórmula general

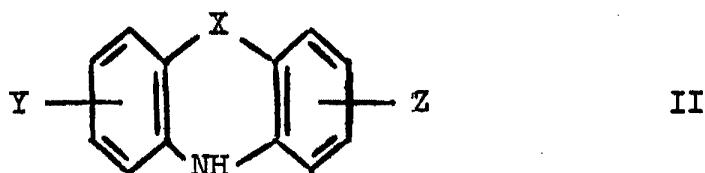


en la que significan

X el enlace directo, o un radical bivalente con 1-2 átomos en cadena directa entre ambos núcleos de benceno, e

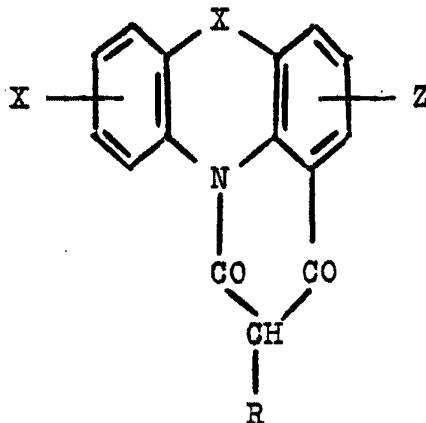
10. Y y Z independientes entre sí, hidrógeno, o átomos de halógeno, grupos alkilo, alcoxi, o alkilmercapto inferiores,

caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula general



15. con ácido malónico mediante oxiclorigo de fósforo en presencia o ausencia de disolventes o diluentes.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general



III

5. en la que R significa un radical alquilo secundario o un radical arilmetilo, y X, Y y Z tienen el significado indicado en la reivindicación 1, es tratado con cloruro de aluminio a temperatura aumentada para la disociación del radical R.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos N-heterocíclicos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 8 de Junio de 1.960.

J. R. GEIGY, A. G.

p. a.

15.

LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES