



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

213 050

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 20 11 80
(21) PV 7919 - 80

(51) Int. Cl.³

C 07 C 87/459

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 01 01 84

(75)

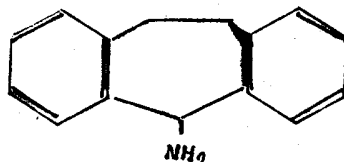
Autor vynálezu RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., MIKŠÍK FRANTIŠEK, PRAHA

(54) Způsob přípravy 5-amino-10,11-dihydrodibenzo/a,d/cykloheptenu

1

Vynález se týká způsobu přípravy 5-amino-10,11-dihydrodibenzo/a,d/cykloheptenu

vzorce I

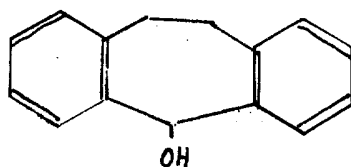


/I/

důležitého meziproductu přípravy řady farmakologicky zajímavých sloučenin, například s účinkem na centrální nervový systém. Podle známého postupu /USA pat.spis č. 3 052 721/ se tato látka připravuje tak, že se zahřívá 10,11-dihydrodibenzo-/a,d/cyklohepten-5-on s mravenčanem amonným na 185 až 190 °C po dobu 12 h. Získaný 5-formamidoderivát se hydrolýzouje alcoholickým roztokem hydroxidu sodného. Nevýhodou tohoto postupu je jednak nízký výtěžek, 19,9 % teorie, vztaženo na výchozí keton, jednak nutnost dlouhodobého použití vysokých teplot.

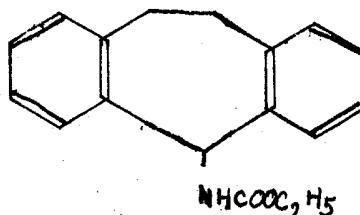
Druhý známý postup pro přípravu látky vzorce I /A.M. Monro se sp., J.Med.Chem. 6, 259, 1963/ spočívá v redukci oximu 10,11-dihydrodibenzo/a,d/ cyklohepten-5-onu sodíkem v absolutním ethanolu, poskytuje výtěžek 65 % teorie.

Nyní bylo zjištěno, že amin vzorce I lze výhodněji a v dobrém výtežku připravit novým způsobem, který je předmětem tohoto vynálezu. Jeho podstata spočívá v tom, že se nejprve reakcí 10,11-dihydrodibenzo/a,d/ cyklohepten-5-olu vzorce II



/II/

s urethanem připraví 5-karboethoxyskupinu-10,11-dihydrodibenzo-/a,d/ cyklohepten vzorce III

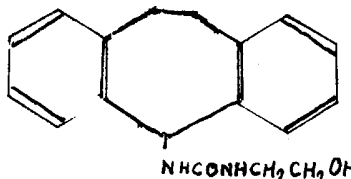


ze kterého se odštěpí karboethoxyskupina reakcí 2-amino-ethanolem při teplotě 150 až 170 °C za současného oddělování vznikajícího ethanolu.

Účelně se reakce 10,11-dihydrodibenzo-/a,d/ cyklohepten-5-olu vzorce II s urethanem provádí při teplotě 20 až 50 °C, v prostředí kyseliny octové, v přítomnosti kyseliny p-toluen-sulfonové jako katalyzátoru.

Způsob podle vynálezu vychází ze známého 10,11-dihydrodibenzo-/a,d/ cyklohepten-5-olu vzorce II, který lze získat redukcí 10,11-dihydrodibenzo-/a,d/ cyklohepten-5-onu natriumborhydridem /francouzský pat.spis č. M 2165/ nebo hydrogenací na kysličníku platičitém /V. Hněvšová-Seidlová, M.Pretiva, Čs.farmacie 10, 459, 1962/. Reakcí karbinolu vzorce II s přebytkem urethanu v ledevé kyselině octové za přítomnosti katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové při teplotě 20 až 50 °C se získá ve vysokém výtěžku /až 90 % teorie/ nový karboethoxyderivát vzorce III, který z reakční směsi vykristaluje a izoluje se odsátím a promytím vodou.

Odštěpení karboethoxyskupiny se podle vynálezu provede zahříváním karboethoxyderivátu vzorce III s 2-aminoethanolem na teplotu blízkou bodu varu 2-aminoethanolu po dobu několika hodin. Během reakce se oddestiluje vznikající ethanol s přebytkem 2-aminoethanolu. Amin vzorce I se pak získá rozmícháním odparku s vodou, odsátím a krystalizací z nižšího alifatického alkoholu, například ethanolu. Při krystalizaci se odfiltruje malé množství nerozpuštěné krystalické látky, identifikované elementární analýzou a spektry jako N-/10,11-dihydrodibenzo-/a,d/ cyklohepten-5-yl/-N-/2-hydroxyethyl/ močovina vzorce IV



/IV/.

Podrobnosti způsobu přípravy podle vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech provedení, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu, aniž by bylo jejich účelem tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Příklad 1

5-Karbethoxyamino-10,11-dihydrodibenzo/a,d/cyklohepten /vzorec III/

K roztoku 152,2 g 10,11-dihydrodibenzo/a,d/cyklohepten-5-olu /vzorec II/ v 1600 ml kadev kyseliny octové, vyhřátému na 40 až 45 °C, se přidá 86,9 g urethanu a 7,4 g kyseliny p-toluensulfonové. Za míchání vznikne čirý roztok, ze kterého se brzy začne vylučovat krystalický produkt. Reakční směs se pak nechá stát při teplotě místnosti přes noc. Za míchání se k ní přilije 1400 ml vody a vyloučená krystalická látka se odsaje a promyje 2 x po 100 ml vody. Po vysušení se získá 179,8 g /tj. 88,3 % teorie/ produktu, který po překrystalování ze směsi benzenu a cyklohexanu má teplotu tání 197 až 199 °C.

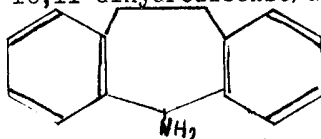
Příklad 2

5-Amino-10,11-dihydrodibenzo/a,d/cyklohepten/vzorec I/

Směs 160 g 5-karbethoxy-10,11-dihydrodibenzo/a,d/cykloheptenu a 340 ml 2-aminoethanolu se za míchání vyhřeje na 175 °C /teplota lázně/ a udržuje se pod zpětným chladičem na této teplotě 1 hodinu. Zpětný chladič se zmení za sestupný a tekuté produkty reakce spolu s přebytečným 2-aminoethanolem se oddestilují. Odparek se za míchání zahřívá v lázni s teplotou 175 °C další 4 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se k reakční směsi přikape za míchání 1500 ml vody asi za 30 min. Vyloučená krystalická látka se odsaje a promyje důkladně vodou. Surový produkt, který je jen mírně znečištěn polárnější látkou, se přečistí rozpuštěním ve směsi benzenu a cyklohexanu za varu, odsátím nerozpuštěné krystalické látky /5 g/ a ochlazením filtrátu. Vykřystaluje hlavně podíl čistého produktu, který taje při 93 až 94 °C a je prakticky analyticky čistý. Druhý, jen nepatrně méně čistý podíl /teplota tání 91,5 až 93,5 °C/, se získá odpařením matečných louhů a krystalizací odparu z cyklohexanu. Celkový výtěžek aminu vzorce I je 77,3 g /65 % teorie/. Při krystalizaci nerozpustná krystalická látka /5 g/ byla vyčištěna krystalizací z ethanolu a analýzou identifikována jako N-/10,11-dihydrodibenzo/a,d/cyklohepten-5-yl/-N'-2-hydroxyethyl/mocovina.

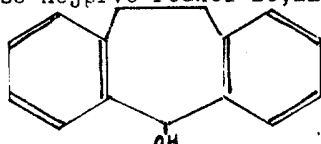
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 5-amino-10,11-dihydrodibenzo/a,d/cykloheptenu vzorce I



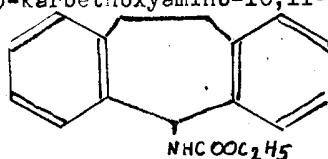
/I/

vyznačující se tím, že se nejprve reakcí 10,11-dihydrodibenzo/a,d/cyklohepten-5-olu vzorce II



/II/

s urethanem připraví 5-karbethoxyamino-10,11-dihydrodibenzo/a,d/cyklohepten vzorce III



/III/,

ze kterého se odštěpí karbethoxyskupina reakcí s 2-aminoethanolem při teplotě 150 až 170 °C za současného oddělování vznikajícího ethanolu.

213 050

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce 10,11-dihydrodibenzo/a,d/cyklohepten-5-olu vzorce II s urethanem provádí při teplotě 20 až 50 °C, v prostředí kyseliny octové, v přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové jako katalyzátoru.