



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

182477

Nemzetközi
osztályjelzet:

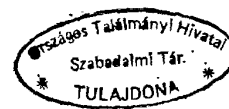
(51) NSZO₃
C 07 D 223/28

A bejelentés napja: (22) 1979. IV. 17. (21) CI—1926

Uniós elsőbbsége: (32) 1978. IV. 18. (31) (4134/78),
(33) Svájc

A közzététel napja: (42) 1983. III. 28.

Megjelent: (45)



(72) Feltalálók:

Dr. Heckendorn Roland, vegyész, Arlesheim dr.
Zergényi János, vegyész, Seltisberg, dr. Ménard
Enrico, vegyész, Binningen, CH

(73) Szabadalmaz:

Ciba-Geigy AG., Basel, CH

(54) Eljárás 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamid
10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamiddá történő átalakítására

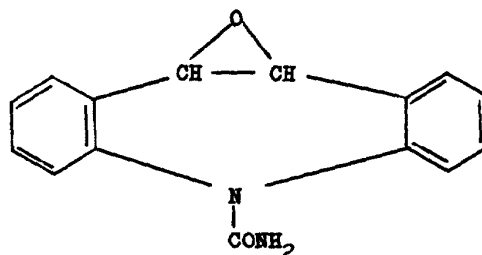
1

(57) KIVONAT

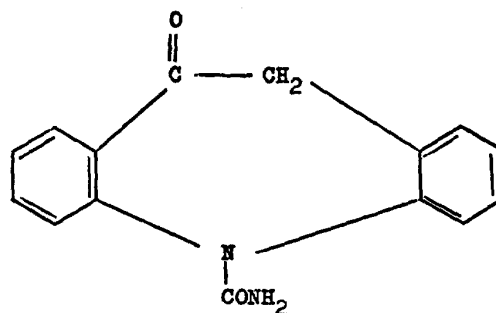
A találmány tárgya eljárás az (I) képletű 10,11-dihidro-10,11-epoxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamid (II) képletű 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamiddá történő átalakítására.

A találmány szerinti eljárás során a reakciót a lítium, magnézium vagy kalcium bromidja vagy jodidja vízmentes formájával vagy azok hidrátjával vagy dietil-éterátjával végezzük oldószerben, 20—120 °C, előnyösen 40—80 °C hőmérsékleten.

2



(I)



(II)

A találmány tárgya eljárás a (I) képletű 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamid (II) képletű 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamiddá történő átalakítására.

A J. Amer. Chem. Soc. 90, 4193 (1968) cikke ismerteti epoxidoknak lítiumsókkal katalizált átalakítását karbonilvegyületekké. Így például ciklohexen-oxidokat vagy azok 1-metil- vagy 1,2-dimetil-származékait lítium-bromiddal benzolban tri-n-butil-foszfin-oxid jelenlétében gyűrűszűkítés mellett aldehidekké vagy metil-ketonokká rendeznek át, melyek ciklopentán-származékok. Ugyancsak megemlítik, hogy az 1-metil-ciklohexen-oxid benzolban lítium-perklorát jelenlétében 80° hőmérsékleten 80%-os kitermeléssel 2-metil-ciklohexanonná rendezhető át, míg ugyanilyen körülmények között az 1,2-dimetil-ciklohexen-oxidból a 2,2-dimetil-ciklohexanon 10%-os kitermeléssel nyerhető.

A J. Amer. Chem. Soc. 93, 1693—1700 (1971) cikke ezenkívül ismerteti ciklohepten-oxidnak lítium-bromid és hexametil-foszfor-sav-triamid jelenlétében benzolban 80°-on végzett átrendezését, melynek során a cikloheptanon 26%-os kitermeléssel keletkezik. Lítium-perklorát alkalmazása esetén a cikloheptanon 17%-os kitermeléssel keletkezik. A J. Org. Chem. 34, 2355—2358 (1969) cikke szerint az exo-biciklo[4.2.0]loktén-7-oxid lítium-jodid hatására gyűrűszűkítés közben biciklo[4.1.0]heptán-7-karboxaldehiddé alakítható.

Az Acta Chemica Scandinavica 18, 1551—1552 (1964) cikkéből az alifás epoxidok metil-jodiddal és nátrium-jodiddal dimetil-formamidban 4 órás visszafolyatás közben végzett izomerizálása ismeretes, melynek során a megfelelő keton kvantitatív kitermeléssel keletkezik. A Chem. Comm. 1968 227—229 oldalain dimetil-szulfoxidban oldott epoxi-ciklohexán izomerizációját ismerteti, nátrium-jodiddal, és n-propiljodiddal, melynek során 90%-os kitermeléssel ciklohexanon keletkezik. E két utóbbi eljárást az (I) képletű vegyület esetén alkalmazva az első esetben a vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint (szilikagél-lemezek, futtatószer etil-acetát) olyan termék keletkezett, mely a (II) képletű vegyületnek csak nyomnyi mennyiségét tartalmazta, míg a második esetben a megfelelő végtermék egyáltalán nem volt kimutatható. Megállapítottuk azt is, hogy ha a fentiekben ismertetett eljárást alkalmaztuk az (I) képletű vegyület esetén, mely szerint 1-metil-ciklohexen-oxidot benzolban lítium-perklorát jelenlétében alakítottak 2-metil-ciklohexanonná, olyan termék keletkezett, mely szilikagél-lemezeket etil-acetát futtatószerrel használva vékonyrétegekromatográfiásan csak a (II) képletű vegyület nyomnyi mennyiségét mutatta.

Meglepő módon úgy találtuk, hogy a 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamid 10-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamiddá történő átalakítása a lítium, magnézium vagy kalcium bromidja vagy jodidja alkalmazásával végrehajtható anélkül, hogy szükség volna metil-jodid vagy n-propil-jodid hozzáadására. Az eljárás során előnyös a fenti fémek jodidjának alkalmazása. Az alkalmazott sók képlete ezek szerint az LiBr, LiI, MgBr₂, MgI₂, CaBr₂ és CaI₂.

E sókat vízmentes formában vagy önmagában ismert, vízzel (hidrátok) vagy dietil-éterrel (dietil-éterát) alkotott formájukban használhatjuk.

A hidrátok például a következők: LiBr·H₂O, 5 LiBr·2H₂O, LiBr·3H₂O, LiI·H₂O, LiI·2H₂O, LiI·3H₂O, MgBr₂·6H₂O, MgBr₂·10H₂O, MgI₂·8H₂O, MgI₂·10H₂O, CaBr₂·6H₂O, CaI₂·4H₂O, CaI₂·6H₂O.

A találmány szerinti eljárás során előnyösen alkalmazható sók, ezek hidrátjai illetve dietil-éterátjai a következők: LiBr, LiI·2H₂O, MgI₂·(dietil-éterát) és CaI₂·4H₂O.

A találmány szerinti reakciót valamely oldószerben, például egy adott esetben halogénezett alifás vagy aromás szénhidrogénben, például valamely halogén-, például klór-alkánban, például metilén-kloridban, szén-tetrakloridban, etilén-kloridban v. difluor-klór-metánban, előnyösen azonban kloroformban végezzük. Aromás jellegű oldószer például a benzol vagy klór-benzol. Előnyös lehet egy további oldószer adagolása, hogy elősegítsük a fenti sóknak az alkalmazott oldószerben való oldódását. Ilyen szempontból elsősorban poláros oldószerek jönnek számításba, például a tetrahydrofuran, dioxán, vagy egy foszforamid-származék, például hexametil-foszfor-sav-triamid. Az alkalmazandó poláros oldószer mennyisége az alkalmazott só minőségétől függ, általában az adalék felső határa 1 mól oldószer 1 mól sóra vonatkoztatva.

A reakcióelegy szokásos módon történő feldolgozásával a végterméket jó kitermeléssel és tisztán kapjuk.

A reakció hőmérséklete 20—120°, előnyösen 40—80°. Az (I) és (II) képletű vegyületek egyaránt ismertek. Az eljárás során alkalmazandó szerves anyagok illetve a sóknak azokkal alkotott formái ismertek vagy amennyiben újak, önmagukban ismert módszerekkel könnyen előállíthatók. Így például az eljárás egyik kiviteli alakjában használt magnézium-jodid-dietil-éterátot magnéziumfor-gács és jód rövidszénláncú dialkil-éterben, például dietil-éterben végzett reakciójával állítjuk elő.

Az alábbi példákban a találmány szerinti eljárást részletesen mutatjuk be. A hőmérsékleti értéket Celsius fokban adjuk meg.

1. példa

5,0 g 10,11-dihidro-10,11-epoxi-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-karboxamid 50 ml kloroformmal készített szuszpenziójához 5,0 g lítium-jodid-dihidrátot adunk. A szuszpenziót visszafolyási hőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten 30 percen át kevertetjük. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, 50 ml vízzel majd 20 ml vízzel mossuk, a kloroformos oldatot szárazra pároljuk és a maradékot metanolból átkristályosítjuk. Szárítás után 4,1 g (82%) 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-karboxamidot kapunk, op.: 214°.

2. példa

5,0 g 10,11-dihidro-10,11-epoxi-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-karboxamid 50 ml kloroformmal készített szuszpenziójához 6,2 g magnézium-jodid-dietil-éterátot adunk. A szuszpenziót visszafolyási hőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten 30

percen át kevertetjük. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, 50 ml vízzel majd 20 ml vízzel mossuk, a kloroformos oldatot szárazra pároljuk és a maradékot metanolból átkristályosítjuk. Szárítás után 4,0 g (80%) 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja 214°.

A kiindulási anyagként használt magnézium-jodid-dietil-éterátot a következőképpen állíthatjuk elő:

40 ml vízmentes dietil-éterben 1,5 g magnézium-forgácsoshoz kis részletekben 4,0 g jódot adunk. Az elegyet 60 percen át visszafolytatás közben kevertetjük, majd a maradék magnéziumforgácsot kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk, mikoris a kiindulási anyag sűrűn folyó enyhén elszíneződött olajként marad vissza.

3. példa

2,3 g 10,11-dihidro-10,11-epoxi-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-karboxamid 20 ml klór-benzollal készített szuszpenziójához 1,8 g hexametilfoszforsav-triamidot és 1,7 g lítium-bromidot adunk. A szuszpenziót 70°-ra melegítjük és 30 percen át ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és a terméket 50 ml víz és 50 ml etil-acetát között megoszlatjuk. Az etil-acetátos oldatot szárazra pároljuk és a maradékot metanolból átkristályosítjuk. Szárítás után 1,5 g (65%) 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja 214°.

4. példa

10,0 g 10,11-dihidro-10,11-epoxi-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-karboxamid 25 ml kloroformmal készí-

tett szuszpenziójához 5,0 g kalcium-jodid-tetrahidrátot adunk. A szuszpenziót a visszafolyás hőmérsékletére melegítjük és 60 percen át ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Ezután az oldatot 0°-ra hűtjük, 25 ml vízzel elkeverjük és a kivált csapadékot leszívátjuk. Szárítás után 7,8 g (78%) 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamidot kapunk, melynek olvadáspontja 214°.

10

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) képletű 10,11-epoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamid (II) képletű 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]-azepin-5-karboxamiddá történő átalakítására, azzal jellemezve, hogy a reakciót a lítium, magnézium vagy kalcium bromidja vagy jodidja vízmentes formájával vagy azok hidrátjával vagy dietil-éterátjával végezzük oldószerben, 20—120 °C, előnyösen 40—80 °C hőmérsékleten.

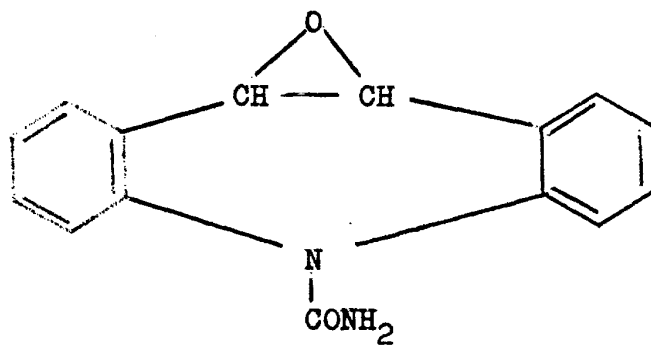
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy oldószerként kloroformot vagy klór-benzolt használunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót egy második, a só oldhatóságát fokozó oldószer hozzáadásával végezzük.

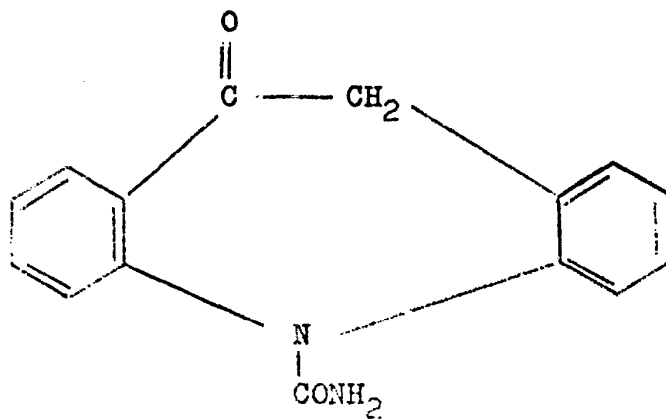
4. A 3. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy további oldószerként valamely poláros oldószert alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy második oldószerként hexametil-foszforsav-triamidot használunk.

I rajz



(I)



(II)